

Kivonat

Helyettesített szulfonamidok mint szelektív β_3 agonisták

~~cukorbetegség és elhízás kezelésére~~

... vegyületek használata a diabétesz és elhízás kezelésére



Az (I) általános képletű helyettesített szulfonamidok szelektív β_3 adrenerg receptor agonisták nagyon kis β_1 és β_2 adrenerg receptor aktivitással, és mint ilyenek, a vegyületek képesek a sejtekben a lipolízis és az energiafelhasználás növelésére. A vegyületek így hatékonyan alkalmazhatók a II típusú cukorbetegség és elhízás kezelésére, Emellett trigliceridszintek és koleszterinszintek csökkentésére vagy a nagy sűrűségű lipoprotein szintek emelésére vagy a bél motilitásának csökkentésére is használhatók. A vegyületek továbbá neurogén gyulladások csökkentésére vagy depresszióellenes szerekként is alkalmazhatók. A vegyületeket úgy állítják elő, hogy egy amino-alkil-fenil-szulfonamidot egy megfelelően helyettesített epoxiddal kapcsolnak. A bejelentésben készítményeket és a vegyületek cukorbetegség és elhízás kezelésére és a trigliceridszintek és a koleszterinszintek csökkentésére vagy a nagy sűrűségű lipoproteinszintek emelésére vagy a bél motilitásának csökkentésére való alkalmazási módjait is ismertetik.

(*) A találmány az (1) általános képleti vegyjelére vonatkozó, ahol a képletben

A jelentése

- (1) 5- vagy 6-tagú heterociklusos gyűrű, amely az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmaz,
- (2) benzolgyűrű, amely egy 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűvel kondenzált,
- (3) 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrű, amely egy 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűvel kondenzált,
- (4) fenilcsoport vagy
- (5) benzolgyűrű, amely egy 3-8 szénatomos cikloalkilgyűrűvel kondenzált;

~ többi meghatározás a képletben található.

R₁: hidrogén- vagy aminos csoport.

R₂-R₆: hidrogénatom vagy alkilcsoport

R₇: adott esetben függetlenül a további vagy heterociklusos csoport

X₁: -CH₂-, -(CH₂)₂-, -CH=CH- vagy -CH₂-O- csoport

m, n és p értéke 0 vagy egyenlő annal

Jelölés a képletben (1)

hasonló {

2951/96

11078

A

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Helyettesített szulfonamidok mint szelektív β_3 -agonisták
cukorbetegség és elhízás kezelésére

a vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmények

84461-2037 TF

A β -adrenoceptorokat 1967 óta β_1 és β_2 alcsoportra osztják. A β_1 -receptor stimulálásának az elsődleges következménye a szívverés gyorsulása, míg a hörgőtágulás és a simaizom elernyedés jellemzően a β_2 stimulálásának hatására jön létre. Az adipocita lipolízist kezdetben kizárólag β_1 -receptor által közvetített folyamatnak gondolták. Azonban az újabb eredmények arra utalnak, hogy a receptor által közvetített lipolízis a természetben atipikus. Ezek az atipikus receptorok, amelyeket később β_3 -adrenoceptoroknak neveztek el, mind a fehér, mind a barna adipociták sejtfelületén megtalálhatók, ahol a stimulálásuk mind a lipolízist (a zsír lebomlását) mind az energiafelhasználást elősegíti.

Ezen a területen az első eredményeket olyan vegyületekkel érték el, amelyek a lipolízis stimulálására (β_3 hatás) nagyobb agonista hatást fejtettek ki, mint a szívverésre (β_1) és a tracheális elernyedésre (β_2 hatás). Ezek a korai fejlesztések, amelyekről Ainsworth és munkatársai a 4 478 849 és a 4 396 627 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban számolnak be, fenil-etanol-aminok voltak.

A β_3 -adrenoceptorokkal szembeni ilyen szelektivitás az ilyen típusú vegyületeket elhízásellenes szerként való felhasználásra teszi alkalmassá. Emellett ezekről a vegyületekről azt közölték, hogy nem inzulinfüggő cukorbeteg állati modelljeiben antihiperglikémiás hatást is kifejtenek.

A krónikus betegség β_3 agonistákkal való kezelésének fő hátránya annak a lehetősége, hogy az agonista más β -recep-

torokat is stimulál, és így mellékhatások alakulnak ki. Ezek közül a legvalószínűbbek az izomremegés (β_2) és a felgyorsult szívverés (β_1). Noha ezek a fenil-étanol-amin-származékok rendelkeznek bizonyos β_3 -szelektivitással, ilyen típusú mellékhatásokat megfigyeltek a kísérletekben önként résztvevő emberekben. Okkal feltételezhető, hogy ezek a mellékhatások a β_1 és β_2 antagonizmus eredményeként jöttek létre.

Ezen a területen újabb fejleményekről számoltak be Ainsworth és munkatársai az 5 153 210, Caulkett és munkatársai a 4 999 377, Alig és munkatársai az 5 017 619 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, és Lecount és munkatársai a 427480, valamint Bloom és munkatársai a 455006 számú európai szabadalmi leírásban.

Noha ezek az újabb fejlesztések a β_1 és β_2 aktivitáshoz viszonyítva nagyobb β_3 szelektivitást mutató vegyületeket kívánnak leírni, a szelektivitást rágcsálók segítségével, különösen patkányok kísérleti állatként való alkalmazásával határozták meg. Mivel az említett vizsgálatokkal meghatározott legszelektívebb vegyületek még mindig mutatnak mellékhatást a megmaradó β_1 és β_2 aktivitás következtében, amikor a vizsgálatokat embereken végzik, nyilvánvalóvá vált, hogy a rágcsáló nem jó modell a humán β_3 szelektivitás előre jelzésére.

Nemrégiben olyan vizsgálati módszereket fejlesztettek ki, amelyek pontosabban mutatják meg azokat a hatásokat, amelyek emberekben várhatók. Ezek a mérési módszerek klónozott humán β_3 receptorokat alkalmaznak, amelyeket kínai hör-

csög petesejtjeiben fejeztek ki. Ld. Emorine és munkatársai, Science, 1989, 245:1118-1121; és Liggett, Mol. Pharmacol., 1992, 42:634-637. A különböző vegyületek a tenyésztett sejtekre gyakorolt agonista és antagonistá hatásai utalnak a vegyületek emberben kifejtett elhízásellenes és cukorbetegségellenes hatásaira.

A jelen találmány helyettesített szulfonamidokra vonatkozik, amelyek elhízásellenes és cukorbetegségellenes vegyületekként használhatók. Így a jelen találmány egyik tárgya ilyen vegyületek leírása. Egy további tárgya a helyettesített szulfonamidok speciálisan előnyös sztereoisomerjeinek leírása. Egy még további tárgya az ilyen vegyületek előállításának leírása. A találmány egy másik tárgya olyan módszerek és készítmények leírása, amelyek a vegyületeket hatóanyagként alkalmazzák. A bejelentés további tárgyai a következő leírás alapján válnak nyilvánvalóvá.

A jelen találmány (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyászatiilag elfogadható sóikat bocsátja rendelkezésre, a képletben

n értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5;

m értéke 0 vagy 1;

r értéke 0, 1, 2 vagy 3;

A jelentése

(1) 5- vagy 6-tagú heterociklusos gyűrű, amely az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmaz,

(2) benzolgyűrű, amely egy 5- vagy 6-tagú, az

oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűvel kondenzált,

(3) 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrű, amely egy 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűvel kondenzált,

(4) fenilcsoport vagy

(5) benzolgyűrű, amely egy 3-8 szénatomos cikloalkilgyűrűvel kondenzált;

R^1 jelentése

(1) hidroxilcsoport,

(2) oxocsoport,

(3) halogénatom,

(4) cianocsoport,

(5) NR^8R^8 általános képletű csoport,

(6) SR^8 általános képletű csoport,

(7) trifluor-metil-csoport,

(8) 1-10 szénatomos alkilcsoport,

(9) OR^8 általános képletű csoport,

(10) SO_2R^9 általános képletű csoport,

(11) $OCOR^9$ általános képletű csoport,

(12) NR^8COR^9 általános képletű csoport,

(13) COR^9 általános képletű csoport,

(14) $NR^8SO_2R^9$ általános képletű csoport,

(15) $NR^8CO_2R^8$ általános képletű csoport vagy

(16) 1-10 szénatomos alkilcsoport, amely hidroxil-csoporttal, halogénatommal, cianocsoporttal, NR^8R^8 , SR^8 általános képletű csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, OR^8 általános képletű csoporttal, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoporttal, fenilcsoporttal, NR^8COR^9 , COR^9 , SO_2R^9 , OCOR^9 , $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ vagy $\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^8$ általános képletű csoporttal helyettesített;

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül

- (1) hidrogénatom,
- (2) 1-10 szénatomos alkilcsoport vagy
- (3) 1-10 szénatomos alkilcsoport, amely a hidroxil-csoport, 1-10 szénatomos alkoxicssoport és a halogénatom közül választott 1-4 csoporttal helyettesített;

X jelentése

- (1) $-\text{CH}_2-$,
- (2) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
- (3) $-\text{CH}=\text{CH}-$ vagy
- (4) $-\text{CH}_2\text{O}-$ csoport;

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül

- (1) hidrogénatom,
- (2) 1-10 szénatomos alkilcsoport,
- (3) halogénatom,
- (4) NHR^8 általános képletű csoport,
- (5) OR^8 általános képletű csoport,
- (6) SO_2R^9 általános képletű csoport vagy
- (7) NHSO_2R^9 általános képletű csoport;

R^6 jelentése

- (1) hidrogénatom vagy
- (2) 1-10 szénatomos alkilcsoport;

R^7 jelentése

$Z-(R^{1a})_n$ általános képletű csoport;

R^{1a} jelentése

- (1) R^1 csoport, azzal a megkötéssel, hogy amikor A jelentése fenilcsoport, R^{1a} jelentése nem 1-10 szénatomos alkilcsoport,
- (2) 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport,
- (3) fenilcsoport, amely adott esetben az R^8 , NR^8R^8 , OR^8 , SR^8 általános képletű csoport és a halogénatom közül egymástól függetlenül választott legfeljebb négy csoporttal helyettesített, vagy
- (4) 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoport, amely adott esetben az oxocsoport, az R^8 , NR^8R^8 , OR^8 , SR^8 általános képletű csoport és a halogénatom közül egymástól függetlenül választott legfeljebb négy csoporttal helyettesített;

Z jelentése

- (1) fenilcsoport,
- (2) naftilcsoport,
- (3) 5- vagy 6-tagú heterociklusos gyűrű, amely az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmaz,
- (4) benzolgyűrű, amely egy 3-8 szénatomos ciklo-

alkilgyűrűvel kondenzált,

- (5) benzolgyűrű, amely egy 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűvel kondenzált,
- (6) 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrű, amely egy 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűvel kondenzált, vagy
- (7) 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrű, amely 3-8 szénatomos cikloalkilgyűrűvel kondenzált;

R^8 jelentése

- (1) hidrogénatom,
- (2) 1-10 szénatomos alkilcsoport,
- (3) 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport,
- (4) Z, amely adott esetben a halogénatom, nitrocsoport, oxocsoport, $NR^{10}R^{10}$ általános képletű csoport, 1-10 szénatomos alkilcsoport, 1-10 szénatomos alkoxics csoport, 1-10 szénatomos alkil-tio-csoport és olyan 1-10 szénatomos alkilcsoport közül választott 1-4 csoporttal helyettesített, amely a hidroxilcsoport, halogénatom, CO_2H , CO_2 (1-10 szénatomos alkil)-csoport, SO_2 (1-10 szénatomos alkil)-csoport,

3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, 1-10 szénatomos alkoxicsoport közül választott 1-4 csoporttal helyettesített, és Z adott esetben a halogénatom, 1-10 szénatomos alkilcsoport vagy 1-10 szénatomos alkoxicsoport közül választott 1-3 csoporttal helyettesített, vagy

(5) 1-10 szénatomos alkilcsoport, amely a hidroxilcsoport, halogénatom, CO_2H csoport, $\text{CO}_2(1-10 \text{ szénatomos alkil})$ -csoport, $\text{SO}_2(1-10 \text{ szénatomos alkil})$ -csoport, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, 1-10 szénatomos alkoxicsoport, 1-10 szénatomos alkilcsoport közül választott 1-4 csoporttal helyettesített, és Z adott esetben a halogénatom, 1-10 szénatomos alkilcsoport vagy 1-10 szénatomos alkoxicsoport közül választott 1-4 csoporttal helyettesített;

R^9 jelentése

- (1) R^8 csoport vagy
- (2) NR^8R^8 általános képletű csoport;

R^{10} jelentése

- (1) 1-10 szénatomos alkilcsoport vagy
- (2) a két R^{10} csoport együtt a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, egy 5- vagy 6-tagú gyűrűt alkot, amely adott esetben 1-10 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített.

A jelen találmány egyik megvalósítási módjának megfelelően A jelentése 5- vagy 6-tagú heterociklusos gyűrű, amely

az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmaz, benzolgyűrű, amely egy 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűvel kondenzált, vagy egy 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrű, amely egy 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűvel kondenzált.

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja szerint A jelentése fenilcsoport vagy benzolgyűrű, amely 3-8 szénatomos cikloalkilgyűrűvel kondenzált.

Előnyösek a jelen találmány szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

R^2 és R^3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

n értéke 0, 1, 2 vagy 3;

m értéke 1;

r értéke 0, 1 vagy 2; és

R^4 , R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom.

A jelen találmány szerinti vegyületek közül előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

A jelentése fenilcsoport vagy egy 6-tagú, a nitrogén és kén közül választott 1 vagy 2 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrű;

R^1 jelentése hidroxilcsoport, halogénatom, cianocsoport, trifluor-metil-csoport, NR^8R^8 , $NR^8SO_2R^9$, NR^8COR^9 , $NR^8CO_2R^8$ általános képletű csoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidroxilcsoporttal

helyettesített; és

r értéke 0 vagy 2.

Még előnyösebbek az (Ia) általános képletű vegyületek,
a képletben

n értéke 0, 1, 2 vagy 3;

m értéke 1,

R^1 jelentése

(1) halogénatom vagy

(2) NR^8R^8 általános képletű csoport,

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy
metilcsoport;

R^{1a} jelentése

(1) halogénatom,

(2) 1-10 szénatomos alkilcsoport,

(3) NR^8R^8 általános képletű csoport,

(4) NR^8COR^9 általános képletű csoport,

(5) $NR^8CO_2R^8$ általános képletű csoport,

(6) COR^9 általános képletű csoport,

(7) $OCOR^9$ általános képletű csoport vagy

(8) egy 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén
közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó

heterogyűrű, amely adott esetben az oxocsoport,

a halogénatom, az R^8 , NR^8R^8 , OR^8 és SR^8 általános

képletű csoportok közül egymástól függetlenül

választott 1-4 csoporttal helyettesített;

Z jelentése

(1) fenilcsoport,

- (2) naftilcsoport,
- (3) 5- vagy 6-tagú heterociklusos gyűrű, amely az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmaz,
- (4) benzolgyűrű, amely egy 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-3 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűvel kondenzált, vagy
- (5) 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrű, amely egy 3-8 szénatomos cikloalkilgyűrűvel kondenzált;

X jelentése $-\text{CH}_2-$ csoport; és

R^8 és R^9 jelentése az (I) általános képletre megadott.

Még előnyösebbek az (Id) általános képletű vegyületek, a képletben

n értéke 0 vagy 1;

R^1 jelentése NR^8R^8 általános képletű csoport;

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül

(1) hidrogénatom vagy

(2) metilcsoport;

B jelentése

(1) hidrogénatom,

(2) benzolgyűrűvel naftalingyűrűvé kondenzált benzolgyűrű vagy

(3) 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterogyűrű,

amely benzolgyűrűvel kondenzált;

R_{1a} jelentése

- (1) halogénatom,
 - (2) 1-10 szénatomos alkilcsoport,
 - (3) NR^8R^8 általános képletű csoport,
 - (4) NR^8COR^9 általános képletű csoport,
 - (5) $NR^8CO_2R^8$ általános képletű csoport,
 - (6) COR^9 általános képletű csoport vagy
 - (7) 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterogyűrű, amely adott esetben az oxocsoport, R^8 , SR^8 , OR^8 és NR^8R^8 általános képletű csoport közül egymástól függetlenül választott legfeljebb négy csoporttal helyettesített;
- amikor B és a benzolgyűrű kondenzált gyűrűrendszert alkot, akkor R^{1a} bármelyik gyűrűhöz kapcsolódhat;

R^8 jelentése

- (1) hidrogénatom,
- (2) 1-10 szénatomos alkilcsoport,
- (3) Z adott esetben a nitrocsoport, oxocsoport és az $NR^{10}R^{10}$ általános képletű csoport közül választott 1-4 csoporttal helyettesített, vagy
- 5) 1-10 szénatomos alkilcsoport, amely a hidroxilcsoport, halogénatom, 1-10 szénatomos alkilcsoport és 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport közül választott 1-4 csoporttal helyettesített, és Z adott esetben a halogénatom, 1-10 szénatomos alkilcsoport

vagy az 1-10 szénatomos alkoxicsoport közül választott 1-4 csoporttal helyettesített;

R^9 jelentése

- (1) R^8 csoport vagy
- (2) NR^8R^8 általános képletű csoport;

R^{10} jelentése

- (1) 1-10 szénatomos alkilcsoport vagy
- (2) két R^{10} csoport a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, egy 5- vagy 6-tagú gyűrűt alkot, amely adott esetben 1-10 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített; és

Z jelentése

- (1) fenilcsoport,
- (2) 5- vagy 6-tagú heterociklusos gyűrű, amely az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmaz,
- (3) benzolgyűrű, amely egy 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűvel kondenzált, vagy
- (4) 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrű, amely egy 3-8 szénatomos cikloalkilgyűrűvel kondenzált.

További előnyösebb vegyületek az (Ib) általános képletnek megfelelő szerkezetűek, a képletben

n értéke 0, 1, 2 vagy 3;

m értéke 1;

R^1 jelentése

- (1) hidroxilcsoport,
- (2) cianocsoport,
- (3) NR^8R^8 általános képletű csoport vagy
- (4) halogénatom;

 R^{1a} jelentése

- (1) halogénatom,
- (2) NR^8R^8 általános képletű csoport,
- (3) NR^8COR^9 általános képletű csoport,
- (4) $NR^8CO_2R^8$ általános képletű csoport,
- (5) $OCOR^9$ általános képletű csoport vagy
- (6) egy 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterogyűrű, amely adott esetben az oxocsoport, a halogénatom, az R^8 , NR^8R^8 , OR^8 és SR^8 általános képletű csoport közül egymástól függetlenül választott legfeljebb három csoporttal helyettesített;

Z jelentése

- (1) fenilcsoport,
- (2) naftilcsoport vagy
- (3) benzolgyűrű, amely egy 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűvel kondenzált;

X jelentése $-CH_2-$ csoport; és

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport.

A jelen találmány szerinti elhízásellenes és cukorbeteg-
ellenes vegyületek képviselői többek között a következők:

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(6-amino-piridin-3-il)-etil]-amino]-
-etil}-fenil}-4-(hexil-amino-karbonil-amino)-
-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(6-amino-piridin-3-il)-etil]-amino]-
-etil}-fenil}-4-jód-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(6-amino-piridin-3-il)-etil]-amino]-
-etil}-fenil}-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(6-amino-piridin-3-il)-etil]-amino]-
-etil}-fenil}-2-naftalinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(6-amino-piridin-3-il)-etil]-amino]-
-etil}-fenil}-3-kinolinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(6-amino-piridin-3-il)-etil]-amino]-
-etil}-fenil}-5-benzizoxazolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(6-amino-piridin-3-il)-etil]-amino]-
-etil}-fenil}-4-[(hexil-metil-amino-karbonil)-amino]-
-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(6-amino-piridin-3-il)-etil]-amino]-
-etil}-fenil}-4-[(dimetil-amino-karbonil)-amino]-
-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(6-amino-piridin-3-il)-etil]-amino]-
etil}-fenil}-4-(3-hexil-2-imidazolidon-1-il)-
benzolszulfonamid

N-{4-{3-[[2-hidroxi-2-(6-amino-piridin-3-il)-etil]-amino]-
-propil}-fenil}-4-(hexil-amino-karbonil-amino)-
-benzolszulfonamid

N-{4-{3-{[2-hidroxi-2-(6-amino-piridin-3-il)-etil]-amino}-
-propil}-fenil}-4-jód-benzolszulfonamid

N-{4-{3-{[2-hidroxi-2-(6-amino-piridin-3-il)-etil]-amino}-
-propil}-fenil}-benzolszulfonamid

N-{4-{3-{[2-hidroxi-2-(6-amino-piridin-3-il)-etil]-amino}-
-propil}-fenil}-2-naftalinszulfonamid

N-{4-{3-{[2-hidroxi-2-(6-amino-piridin-3-il)-etil]-amino}-
-propil}-fenil}-3-kinolinszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-4-(hexil-amino-karbonil-amino)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-4-izopropil-benzolszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-2-naftalinszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-3-kinolinszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-4-[(hexil-metil-amino-karbonil)-amino]-
-benzolszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-4-(3-hexil-2-imidazolidinon-1-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-4-jód-benzolszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-4-[5-(3-ciklopentil-propil)-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-
-benzolszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-

-fenil}-4-[(1-oxo-heptil)-amino]-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
 -fenil}-4-[(1-oxo-4-fenil-butyl)-amino]-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
 -fenil}-4-[(propoxi-karbonil)-amino]-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
 -fenil}-4-[[[(fur-2-il-metil)-amino]-karbonil]-amino]-
 -benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
 -fenil}-4-[[[(2-fenil-etil)-amino]-karbonil]-amino]-
 -benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
 -fenil}-4-[[[(2-indol-3-il-etil)-amino]-karbonil]-amino]-
 -benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
 -fenil}-4-[(oktil-amino)-karbonil]-amino}-
 -benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
 -fenil}-1-[(hexil-amino)-karbonil]-5-indolinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
 -fenil}-1-[(oktil-amino)-karbonil]-5-indolinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
 -fenil}-1-[(N-metil-N-oktil-amino)-karbonil]-5-
 -indolinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
 -fenil}-1-(1-oxo-nonil)-5-indolinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-

-fenil}-1-(4-metil-tiazol-2-il)-5-indolinszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
 -fenil}-1-(4-oktil-tiazol-2-il)-5-indolinszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
 -fenil}-1-(4-etil-5-metil-tiazol-2-il)-5-indolinszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
 -fenil}-4-(3-oktil-2-imidazolidinon-1-il)-benzolszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
 -fenil}-4-[3-(4,4,4-trifluor-butil)-2-imidazolidinon-2-il]-
 -benzolszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
 -fenil}-4-[3-(3-fenil-propil)-2-imidazolidinon-1-il]-
 -benzolszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
 -fenil}-4-[3-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentil)-2-imidazolidinon-
 -1-il]-benzolszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
 -fenil}-4-[3-(ciklohexil-etil)-2-imidazolidinon-1-il]-
 -benzolszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
 -fenil}-4-{3-[3-(4-klór-fenil)-propil]-2-imidazolidinon-1-
 -il}-benzolszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
 -fenil}-4-(3-pentil-2-imidazolidinon-1-il)-benzolszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
 -fenil}-4-[3-(3-ciklopentil-propil)-2-imidazolidinon-1-il]-
 -benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-[3-(2-ciklopentil-etil)-2-imidazolidinon-1-il]-
-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-[3-(3-ciklohexil-propil)-2-imidazolidinon-1-il]-
-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-[3-(2,2-dimetil-hexil)-2-imidazolidinon-1-il]-
-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-(3-hexil-2-imidazolon-1-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-[3-(4,4,4-trifluor-butyl)-2-imidazolon-1-il]-
-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-(3-oktil-2-imidazolon-1-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-[3-(3-ciklopentil-propil)-2-imidazolon-1-il]-
-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-(2-oktil-3-oxo-1,2,4-triazol-4-il)-
-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-(4-hexil-5-tetrazolon-1-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-(4-oktil-5-tetrazolon-1-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-

-fenil}-4-[(3-ciklopentil-propil)-5-tetrazolon-1-il]-

-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-

-fenil}-4-(2-pentil-oxazol-5-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-

-fenil}-4-(2-oktil-oxazol-5-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-

-fenil}-4-[2-(2-ciklopentil-etil)-oxazol-5-il]-

-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-

-fenil}-4-[(4-etil-5-metil-tiazol-2-il)-amino]-

-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-

-fenil}-4-[(4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol-2-il)-amino]-

-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-

-fenil}-4-(2-hexil-imidazol-4-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-

-fenil}-4-(1-metil-2-oktil-imidazol-5-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-

-fenil}-4-[1-metil-2-(2-ciklopentil-etil)-imidazol-5-il]-

-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-

-fenil}-4-{1-metil-2-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-imidazol-5-

-il}-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-

-fenil}-4-(5-pentil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-[5-(2-ciklopentil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-
-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-(5-heptil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-(5-oktil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-[5-(hexil-tio)-1,2,4-triazol-3-il]-
-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-{[4-(4-propil-piperidin-1-il)-1,1-dioxo-1,2,5-
-tiadiazol-3-il]-amino}-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-{[4-(hexil-metil-amino)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazol-
-3-il]-amino}-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-{[4-(N-heptil,N-metil-amino)-1,1-dioxo-1,2,5-
-tiadiazol-3-il]-amino}-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-(1-oktil-2,4-imidazolidindion-3-il)-
-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-[3-(3-nitro-fenil)-5-pirazolon-1-il]-
-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-[4-(1-hidroxi-1-hexil-heptil)-5-metil-1,2,3-

-triazol-2-il]-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-[4-(1-hidroxi-heptil)-5-metil-1,2,3-triazol-2-il]-
-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-2-metil-
-propil}-fenil}-4-(3-hexil-2-imidazolidinon-1-il)-
-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-2-metil-
-propil}-fenil}-4-jód-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-2-metil-
-propil}-fenil}-4-[(hexil-amino)-karbonil]-amino}-
-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[(2-hidroxi-2-fenil-etil)-amino]-etil}-fenil}-4-jód-
-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[(2-hidroxi-2-fenil-etil)-amino]-etil}-fenil}-2-
-naftalinszulfonamid

N-{4-{2-[(2-hidroxi-2-fenil-etil)-amino]-etil}-fenil}-3-
-kinolinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-klór-fenil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-3-izopropil-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-klór-fenil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-2-naftalinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-klór-fenil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-3-kinolinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-etil]-
-amino]-etil}-fenil}-4-(hexil-amino-karbonil-amino)-
-benzolszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-etil]-amino}-etil}-fenil}-1-[(oktil-amino)-karbonil]-5-indolinszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-etil]-amino}-etil}-fenil}-4-(3-hexil-2-imidazolidinon-1-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-etil]-amino}-etil}-fenil}-4-(3-oktil-2-imidazolidinon-1-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amino}-etil}-fenil}-benzolszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amino}-etil}-fenil}-4-jód-benzolszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-ciano-fenil)-etil]-amino}-etil}-fenil}-4-(hexil-amino-karbonil-amino)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-ciano-fenil)-etil]-amino}-etil}-fenil}-3-kinolinszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-fenil}-4-(5-hexil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-fenil}-4-(4-heptil-5-metil-1,2,3-triazol-2-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-fenil}-4-(3-hexil-2,4-imidazolidindion-1-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-fenil}-4-(3-oktil-2,4-imidazolidindion-1-il)-

-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-[3-(3-ciklopentil-propil)-2,4-imidazolidindion-1-
-il]-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-(3-pentil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-(3-hexil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-(3-heptil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-(3-oktil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-[3-(2-ciklopentil-etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-
-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-[3-(3-ciklopentil-propil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-
-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-(3-pentil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-(3-hexil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-(3-heptil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-(3-oktil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-

-fenil}-4-[3-(2-ciklopentil-etil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-
-benzolszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-[3-(3-ciklopentil-propil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-
-benzolszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-(5-pentil-1,2,4-tiadiazol-3-il)-benzolszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-(5-hexil-1,2,4-tiadiazol-3-il)-benzolszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-(5-heptil-1,2,4-tiadiazol-3-il)-benzolszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-(5-oktil-1,2,4-tiadiazol-3-il)-benzolszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-[5-(2-ciklopentil-etil)-1,2,4-tiadiazol-3-il]-
-benzolszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-[5-(3-ciklopentil-propil)-1,2,4-tiadiazol-3-il]-
-benzolszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-(4-pentil-3-oxo-1,2,4-triazol-2-il)-
-benzolszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-(4-hexil-3-oxo-1,2,4-triazol-2-il)-
-benzolszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-(4-heptil-3-oxo-1,2,4-triazol-2-il)-

-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-4-(4-oktil-3-oxo-1,2,4-triazol-2-il)-

-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-4-[4-(2-ciklopentil-etil)-3-oxo-1,2,4-triazol-2-il)-

-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-4-[4-(3-ciklopentil-propil)-3-oxo-1,2,4-triazol-2-
-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-4-(5-pentil-oxazol-2-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-4-(5-hexil-oxazol-2-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-4-(5-heptil-oxazol-2-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-4-(5-oktil-oxazol-2-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-4-[5-(2-ciklopentil-etil)-oxazol-2-il]-

-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-4-[5-(3-ciklopentil-propil)-oxazol-2-il]-

-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-4-(4-pentil-oxazol-2-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-

-fenil}-4-(4-hexil-oxazol-2-il)-benzolszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-4-(4-heptil-oxazol-2-il)-benzolszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-4-(4-oktil-oxazol-2-il)-benzolszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-4-[4-(2-ciklopentil-etil)-oxazol-2-il]-
-benzolszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-4-[4-(3-ciklopentil-propil)-oxazol-2-il]-
-benzolszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-4-(2-hexil-oxazol-5-il)-benzolszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-4-(2-heptil-oxazol-5-il)-benzolszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-4-[2-(3-ciklopentil-propil)-oxazol-5-il]-
-benzolszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-4-[2-(4-ciklohexil-butyl)-oxazol-5-il]-
-benzolszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-4-{2-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-oxazol-5-il}-
-benzolszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-4-(2-pentil-oxazol-4-il)-benzolszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-

-fenil}-4-(2-hexil-oxazol-4-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-

-fenil}-4-(2-heptil-oxazol-4-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-

-fenil}-4-(2-oktil-oxazol-4-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-

-fenil}-4-[2-(2-ciklopentil-etil)-oxazol-4-il]-

-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-

-fenil}-4-[2-(3-ciklopentil-propil)-oxazol-4-il]-

-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-

-fenil}-4-(5-pentil-tiazol-2-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-

-fenil}-4-(5-hexil-tiazol-2-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-

-fenil}-4-(5-heptil-tiazol-2-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-

-fenil}-4-(5-oktil-tiazol-2-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-

-fenil}-4-[5-(2-ciklopentil-etil)-tiazol-2-il]-

-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-

-fenil}-4-[5-(3-ciklopentil-propil)-tiazol-2-il]-

-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-

-fenil}-4-(4-pentil-tiazol-2-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
-fenil}-4-(4-hexil-tiazol-2-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
-fenil}-4-(4-heptil-tiazol-2-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
-fenil}-4-(4-oktil-tiazol-2-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
-fenil}-4-[4-(2-ciklopentil-etil)-tiazol-2-il]-
-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
-fenil}-4-[4-(3-ciklopentil-propil)-tiazol-2-il]-
-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
-fenil}-4-(2-pentil-tiazol-4-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
-fenil}-4-(2-hexil-tiazol-4-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
-fenil}-4-(2-heptil-tiazol-4-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
-fenil}-4-(2-oktil-tiazol-4-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
-fenil}-4-[2-(2-ciklopentil-etil)-tiazol-4-il]-
-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
-fenil}-4-[2-(3-ciklopentil-propil)-tiazol-4-il]-
-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-

-fenil}-4-(2-pentil-tiazol-5-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-

-fenil}-4-(2-hexil-tiazol-5-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-

-fenil}-4-(2-heptil-tiazol-5-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-

-fenil}-4-(2-oktil-tiazol-5-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-

-fenil}-4-[2-(2-ciklopentil-etil)-tiazol-5-il]-

-benzolszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-

-fenil}-4-[2-(3-ciklopentil-propil)-tiazol-5-il]-

-benzolszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-

-fenil}-1-(5-metil-tiazol-2-il)-5-indolinszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-

-fenil}-1-(5-pentil-tiazol-2-il)-5-indolinszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-

-fenil}-1-(5-hexil-tiazol-2-il)-5-indolinszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-

-fenil}-1-(5-heptil-tiazol-2-il)-5-indolinszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-

-fenil}-1-(5-oktil-tiazol-2-il)-5-indolinszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-

-fenil}-1-[5-(2-ciklopentil-etil)-tiazol-2-il)-5-

-indolinszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-

-fenil}-1-[5-(3-ciklopentil-propil)-tiazol-2-il)-5-
-indolinszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-1-(4-pentil-tiazol-2-il)-5-indolinszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-1-(4-hexil-tiazol-2-il)-5-indolinszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-1-(4-heptil-tiazol-2-il)-5-indolinszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-1-[4-(2-ciklopentil-etil)-tiazol-2-il)-5-
-indolinszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-1-[4-(3-ciklopentil-propil)-tiazol-2-il)-5-
-indolinszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-1-(5-metil-oxazol-2-il)-5-indolinszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-1-(5-pentil-oxazol-2-il)-5-indolinszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-1-(5-hexil-oxazol-2-il)-5-indolinszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-1-(5-heptil-oxazol-2-il)-5-indolinszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-1-(5-oktil-oxazol-2-il)-5-indolinszulfonamid
N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-1-[5-(2-ciklopentil-etil)-oxazol-2-il)-5-
-indolinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-1-[5-(3-ciklopentil-propil)-oxazol-2-il]-5-
-indolinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-1-(4-metil-oxazol-2-il)-5-indolinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-1-(4-pentil-oxazol-2-il)-5-indolinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-1-(4-hexil-oxazol-2-il)-5-indolinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-1-(4-heptil-oxazol-2-il)-5-indolinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-1-(4-oktil-oxazol-2-il)-5-indolinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-1-[4-(2-ciklopentil-etil)-oxazol-2-il]-5-
-indolinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-1-[4-(3-ciklopentil-propil)-oxazol-2-il]-5-
-indolinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-
-indolinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-1-(3-pentil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-
-indolinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-1-(3-hexil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-

-indolinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-1-(3-heptil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-

-indolinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-1-(3-oktil-oxadiazol-5-il)-5-indolinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-1-[3-(2-ciklopentil-etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-

-indolinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-1-[3-(3-ciklopentil-propil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-

-indolinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-indolinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-1-(5-pentil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-

-indolinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-1-(5-hexil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-indolinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-1-(5-heptil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-

indolinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-1-(5-oktil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-indolinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-1-[5-(2-ciklopentil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-5-

-indolinszulfonamid

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-1-[5-(3-ciklopentil-propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-5-
-indolinszulfonamid

A találmány szerinti vegyületek mindegyikében legalább egy aszimmetriacentrum található, amint azt az (I) általános szerkezeti képletben feltüntettük. További aszimmetriacentrumok is lehetnek a molekulában a különféle helyettesítők, így különösen az R^2 és R^3 természetétől függően. Minden ilyen aszimmetriacentrum két optikai izomer létezését teszi lehetővé, és minden ilyen optikai izomer elválasztott, tiszta vagy részlegesen tisztított formában vagy racém elegyként a jelen találmány körébe tartozik. Az (I) általános képletben csillaggal jelölt aszimmetriacentrum esetében azt találtuk, hogy az a vegyület, amelyben a hidroxi helyettesítő a szerkezet síkja fölött helyezkedik el, amint az az (Ic) általános képletben látható, hatásosabb, és így előnyösebb, mint az a vegyület, amelyben a hidroxi helyettesítő a szerkezet síkja alatt helyezkedik el.

A következő sztereospecifikus, (Ic) általános képletű szerkezet a jelen találmány szerinti előnyös sztereoizomereket mutatja, a képletben n , m , r , A , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 és X jelentése az (I) általános képletre megadott.

A jelen bejelentésben az alábbi fogalmak a következő jelentéssel bírnak.

A fentebb meghatározott alkilcsoportok azokat a csoportokat foglalják magukban, amelyek a megadott hosszúságúak és egyenes vagy elágazó szerkezetűek. Ilyen alkilcsoportok pél-

dául a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, hexil-, izohexil- és a hasonló csoportok.

A fentebb meghatározott alkoxicsoportok azokat a csoportokat jelentik, amelyek a megadott hosszúságúak és egyenes vagy elágazó szerkezetűek. Az ilyen alkoxicsoportokra példaként a metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, terc-butoxi-, pentoxi-, izopentoxi-, hexoxi-, izohexoxi- és a hasonló csoportokat említjük.

A "halogénatom" meghatározás a fluor-, klór-, bróm- és jódatomra utal.

Az 5- és 6-tagú heterogyűrűk és az A, Z és R^{1a} jelentésében szereplő kondenzált heterogyűrűk többek között a piridil-, kinolinil-, pirimidinil-, pirrolil-, tienil-, imidazolil-, tiazolil-, benzimidazolil-, tiadiazolil-, benzotiadiazolil-, indolil-, indolinil-, benzodioxolil-, benzodioxanil-, benzotiofenil-, benzofuranil-, benzoxazinil-, benzizoxazolil-, benzotiazolil-, tetrahidronaftil-, dihidrobenzofuranil-, tetrahidrokinolinil-, furopiridin- és a tienopiridingyűrűk.

A és Z előnyös jelentése fenil-csoport, naftilcsoport, 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűvel kondenzált benzolgyűrű, vagy az oxigén vagy kén és/vagy 1-4 nitrogénatom közül egymástól függetlenül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterogyűrűk.

A előnyösebben fenil-, piridil-, kinolinil-, pirimi-

dinil-, pirrolil-, tienil-, imidazolil- és tiazolilcsoportot jelent.

Z előnyösebb jelentése fenil-, naftil-, kinolinil-, tienil-, benzimidazolil-, tiadiazolil-, benzotiadiazolil-, indolil-, indolinil-, benzodioxolil-, benzodioxanil-, benzotiofenil-, benzofuranil-, benzoxazinil-, benzizoxazolil-, benzotiazolil-, tetrahidronaftil-, dihidrobenzofuranil-, triazolil-, tetrazolil-, oxadiazolil-, imidazolil-, oxazolil-, tiazolil-, imidazolidinil-, pirazolil-, izoxazolil-, piridil-, pirimidil-, pirazolil-, tetrahidrobenzotiazolil- és tetrahidrokinolinilcsoport. Amikor Z az $-\text{NSO}_2(\text{CH}_2)_r$ általános képletű csoporthoz kapcsolódik, jelentése előnyösen fenilcsoport, naftilcsoport vagy olyan benzolgyűrű, amely egy 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűvel kondenzált. Amikor Z az R^8 csoport része, jelentése előnyösen fenilcsoport, 5- vagy 6-tagú heterogyűrűs csoport, amely az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmaz, benzolgyűrű, amely egy 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűvel kondenzált, vagy 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrű, amely 3-8 szénatomos cikloalkilgyűrűvel kondenzált.

R^{1a} jelentésében az előnyös heterogyűrűs csoport a tienil-, tiadiazolil-, triazolil-, tetrazolil-, oxadiazolil-, imidazolil-, oxazolil-, tiazolil-, imidazolidinil-, pirazo-

lil-, izoxazolil-, piridil-, pirimidil- és a pirazolil-csoport.

Bizonyos fentebb meghatározott fogalmak egynél többször is előfordulhatnak a fenti képletben, és ilyen előfordulás esetén mindegyik fogalom jelentését egymástól függetlenül kell meghatározni; például az NR^8R^8 általános képletű csoport jelentése NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ és hasonló csoport lehet.

A leírásban használt alábbi rövidítések jelentése a következő:

Boc	: terc-butil-oxi-karbonil
Cbz	: benzil-oxi-karbonil
DIP-Cl	: diizopinokamfeil-klór-borán
DMF	: dimetil-formamid
DMSO	: dimetil-szulfoxid
HPLC	: nagynyomású folyadékkromatográfia
Me	: metil
MPLC	: közepes nyomású folyadékkromatográfia
Ms	: metánszulfonil (mezil)
NBS	: N-bróm-szukcinimid
NCS	: N-klór-szuicinimid
nHex	: n-hexil
TBAF	: tetrabutyl-ammónium-fluorid
TBS (TBDMS)	: terc-butyl-dimetil-szilil
TFA	: trifluor-ecetsav
THF	: tetrahidrofurán

A jelen találmány szerinti vegyületeket olyan epoxid közbenső termékekből, mint amilyenek a (II) általános képletű vegyületek, és amin közbenső termékekből, így (III) általános képletű vegyületekből szintetizálhatjuk. Ezen közbenső termékek előállítását az alábbi reakcióvázlatokon mutatjuk be. A (II) és (III) általános képletben n , m , r , A , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 és X jelentése a fenti.

A (II) általános képletű vegyületek az irodalomból ismertek vagy a szakember számára ismert különféle módszerekkel kényelmesen előállíthatók. Egy általános reakcióutat az 1. reakcióvázlaton mutatunk be. Az 1 savkloridot, amely a kereskedelemben kapható vagy a megfelelő savból például tionil-kloriddal vagy oxalil-kloriddal végzett kezeléssel könnyen előállítható, oldószerben, például dietil-éterben diazometánnal reagáltatjuk. A képződött diazoketont azután hidrogén-kloriddal kezeljük, így a 2 klór-ketonhoz ($X = Cl$) jutunk. A 2 halogén-ketont ezt követően redukálószerrel, például nátrium-bór-hidriddel redukáljuk. A képződött 3 alkoholt bázissal, például kálium-karbonáttal forró acetonban kezeljük, így a kívánt (II) általános képletű epoxidot kapjuk. Enantiomerben feldúsult (II) általános képletű (R)- és (S)-epoxidokhoz a 2 halogén-ketonok királis redukálószer, így (-)- vagy (+)-DIP-Cl, (R)- vagy (S)-Alpine borán vagy (R)- vagy (S)-tetrahydro-1-metil-3,3-difenil-1H,3H-pirrolo-[1,2-c][1,3,2]oxazaborol-borán [(R)- vagy (S)-OAB·BH₃] alkalmazásával végzett aszimmetriás redukcióval juthatunk.

A kívánt 2 halogén-ketonok más módon történő előállí-

tását a 2. reakcióvázlat szemlélteti. A 4 metil-ketont a szakember által ismert és Larock *Comprehensive Organic Transformations* (VCH: New York, 1989, 369-372) című munkájában összefoglalt számos reagenssel a megfelelő halogén-ketonná alakíthatjuk. Kényelmesen úgy járunk el, hogy a 4 metil-ketont ecetsavban klórral vagy N-klór-szukcinimiddel és egy további sav-forrással, így hidrogén-kloriddal vagy alumínium-kloriddal reagáltatjuk. Az X helyén brómatomot tartalmazó 2 szintéziséhez brómot, dibróm-barbitursavat vagy N-bróm-szukcinimidet használhatunk hidrogén-bromiddal vagy alumínium-bromiddal. Bizonyos esetekben a 2 klór- vagy bróm-keton a kereskedelemben kapható.

A 4 metil-ketonok közül sok kereskedelmi forgalomban van vagy az irodalomban leírt és a szakember által ismert módszerekkel könnyen előállítható. Az 1 savkloridban vagy a 4 metil-ketonban levő R^1 helyettesítők megvédése a következő eljárásokban szükséges lehet. Az ilyen célra alkalmas védőcsoportok leírását a *Protective Groups in Organic Synthesis* (2nd Ed., T. W. Green and P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, New York, 1991) című kézikönyvben találhatjuk.

A (III) általános képletű vegyületeket a szakember által ismert számos módszerrel előállíthatjuk. Az egyik kényelmes eljárást az R^6 helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületek előállítására a 3. reakcióvázlat szemlélteti. Az 5 vegyületet egy alkalmas 6 karbamát formájában például di(terc-butil)-dikarbonáttal vagy benzil-oxi-kloriddal végzett reagáltatással szelektíven védjük. Ezt a vegyületet

azután egy szulfonil-halogeniddel, előnyösen a 7 általános képletű szulfonil-kloriddal és egy bázissal, így piridinnel visszük reakcióba vízmentes oldószerben, például metilén-dikloridban vagy kloroformban. A reakciót 0,5-24 órán át -20 és 50°C közötti hőmérsékleten, előnyösen 0°C-on végezzük, így a 8 szulfonamidot kapjuk. Ezután a védőcsoportot - például trifluor-ecetsavval a Boc esetében vagy katalitikus hidrogénezéssel a Cbz esetében - eltávolítjuk, így a kívánt 9 aminhoz jutunk.

A (III) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^6 jelentése nem hidrogénatom, a 4. reakcióvázlaton látható módon állíthatjuk elő. A 8 szulfonamidot, amelyet a fentiek szerint kapunk, egy megfelelő 10 alkilezőszerrel bázis jelenlétében alkilezzük, így 11 szulfonamid képződik. A védőcsoportot a fenti módon eltávolítva a kívánt 9a vegyülethez jutunk.

A 7 szulfonil-kloridokat, amelyek közül sok kapható a kereskedelemben, szintén számos, a szakember számára ismert eljárással állíthatjuk elő. Egy megfelelő módszer szerint egy szerves lítium-reagenst vagy Grignard reagenst szulfuril-kloriddal reagáltatunk az S. N. Bhattacharya és munkatársai által a J. Chem. Soc. (C), 1265-1267 (1969) irodalmi helyen leírt eljárást követve. Egy másik kényelmes módszer egy tiol szulfuril-kloriddal és fém-nitráttal történő kezelését foglalja magában, amint azt Y. J. Park és munkatársai a Chemistry Letters, 1483-1486 (1992) irodalmi helyen ismertetik. Szulfonsavakat szintén könnyen alakíthatunk megfelelő

szulfonil-kloriddá PCl_5 , PCl_3 vagy SOCl_2 segítségével (ld. J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th Ed., John Wiley and Sons, New York: 1992, 1297. oldal és a benne levő utalások). Az aromás és heteraromás vegyületeket Vilsmeier reagenssel vagy klór-szulfonsavval (*Organic Synthesis*, I, 8) közvetlenül klór-szulfonálhatjuk.

Az 5 diaminok a kereskedelembe kaphatók vagy az irodalomban leírt vagy a szakemberek által ismert módszerekkel könnyen előállíthatók. Az olyan 5 vegyületekhez, amelyekben R^2 vagy R^3 jelentése metilcsoport, a megfelelő aminosavakból J. D. Bloom és munkatársainak módszerével [*J. Med. Chem.*, 35, 3081-3084 (1992)] juthatunk. Amint azt az R^3 helyén metilcsoportot tartalmazó vegyület esetében az 5. reakcióvázlat szemlélteti, a megfelelő 12 (R)-aminosavat észterezzük, kényelmesen metanolos hidrogén-kloriddal végzett kezeléssel, majd di(terc-butil)-dikarbonáttal reagáltatjuk, így 13 vegyületet kapunk. Az észtercsoportot egy hidrid forrással, így lítium-bór-hidriddel redukáljuk, és a kapott alkoholt kilépőcsoporttá, így például meziláttá alakítjuk. A Boc védőcsoport eltávolítása után 14 diamin képződik. Ezt a vegyületet bázis, például nátrium-acetát jelenlétében katalitikusan hidrogénezzük, így a kívánt 15 α -metil-aminhoz jutunk. A másik enantiomert hasonló reakcióssal állíthatjuk elő a megfelelő (S)-aminosavból kiindulva.

Az olyan 5 diaminokat vagy 9 szulfonamid-aminokat, amelyekben X jelentése $-\text{CH}_2\text{O}-$ csoport és m értéke 1, szintén könnyen előállíthatjuk az irodalomban leírt vagy a szakember

által ismert eljárásokkal. Például, amint az a 6. reakcióvázlaton látható, a 16 4-nitro-fenol-nátriumsót 1-bróm-2-klór-etánnal, kényelmesen forró 2-butanonban bázissal, így például kálium-karbonáttal alkilezzük, ekkor a 17 klórszármazékhoz jutunk. A kloridot lítium-aziddal reagáltatva, majd például trifenil-foszfínnal vizes tetrahidrofuránban redukálva a megfelelő aminná alakítjuk. A képződött amint, kényelmesen terc-butil-karbamátja formájában di(terc-butil)-dikarbonáttal kezelve megvédjük, így a 18 származékot kapjuk. A nitrocsoportot ezután például katalitikus hidrogénezéssel redukáljuk, amikor is 19 amin képződik. A 19 közbenső terméket 7 szulfonil-kloriddal acilezzük, majd savval, például trifluor-ecetsavval a védőcsoportot eltávolítjuk, így a kívánt 20 közbenső termékhez jutunk.

Más esetben az olyan 5 diamint, amelyben X jelentése $-\text{CH}_2\text{O}-$ csoport és m értéke 1, a 19 közbenső termékből trifluor-ecetsavval is megkaphatjuk. Ezt a diamint azután a 3. reakcióvázlat szerint módosíthatjuk.

Az olyan 5 diaminokat és 9 szulfonamid-aminokat, amelyekben X jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ csoport és m értéke 1, szintén könnyen előállíthatjuk az irodalomban leírt vagy a szakember által ismert eljárásokkal. Például, amint az a 7. reakcióvázlaton látható, a 21 bróm-származékot nátrium-cianiddal reagáltatjuk, ekkor 22 nitril képződik. A nitrocsoportot hidrogénnel és palládiumkatalizátorral szelektíven redukáljuk, így 23 amint kapunk. A 23 amint 7 szulfonil-kloriddal acilezzük, ekkor a megfelelő 24 szulfonamid képződik. A 24

vegyületet kobalt-kloriddal és nátrium-bór-hidriddel redukálva a kívánt 25 aminhoz jutunk.

Az olyan 5 diamint, amelyben X jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ csoport és m értéke 1, a 23 közbenső termékből a nitrilcsoport például kobalt-kloriddal és nátrium-bór-hidriddel történő redukciójával is előállíthatjuk. A diamint azután a 3. reakcióvázlat szerint módosíthatjuk.

A (II) és (III) közbenső vegyületeket közvetlenül vagy poláros oldószerrel, így metanollal, acetonitrillel, tetrahidrofuránnal, dimetil-szulfoxiddal vagy N-metil-pirroli-dinonnal készült oldatban 1-24 órán át 30 és 150°C közötti hőmérsékleten történő hevítéssel kapcsoljuk, így (I) általános képletű vegyületet kapunk, amint az a 8. reakcióvázlaton látható. A reakciót kényelmesen metanolban, visszafolyatás közben végzett forralással valósítjuk meg. Más esetben a (III) általános képletű amin sóját, például trifluor-acetátját vagy hidrokloridját használhatjuk. Ilyenkor bázist, például nátrium-hidrogén-karbonátot vagy dietil-izopropil-amint adunk a reakcióelegyhez. A terméket a nemkívánt melléktermékektől átkristályosítással, digerálással, szilikagélen végzett preparatív vékonyrétegkromatográfiás eljárással, gyors kromatográfiás eljárással, amint azt W. C. Still és munkatársai a J. Org. Chem 43, 2923 (1978) irodalmi helyen leírják, közepes nyomású folyadékkromatográfiás eljárással vagy HPLC módszerrel tisztítjuk. A HPLC módszerrel tisztított vegyületeket a megfelelő só formájában különíthetjük el. A közbenső termékek tisztítása hasonló módon tör-

ténhet.

Néhány esetben a 8. reakcióvázlat szerint előállított (I) általános képletű kapcsolási terméket tovább módosíthatjuk, például a védőcsoportok eltávolításával vagy a molekulában levő helyettesítők, különösen az R^1 és R^7 csoport átalakításával. Ezek a műveletek például, de nem kizárólag a redukció, oxidáció, alkilezés, acilezés és hidrolízis lehetnek, amelyek a szakember számára jól ismertek.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítására egy másik eljárást a 9. reakcióvázlat szemléltet. A (II) általános képletű epoxidot egy 5 aminhoz kapcsoljuk a fentebb a (II) és (III) közbenső termékek kapcsolására leírt módon (8. reakcióvázlat), így 27 anilin-származékot kapunk. A szekunder amint szelektíven védjük, például karbamát formájában a di(terc-butil)-dikarbonáttal történő reakció eredményeként, amikor 29 karbamát képződik. Más esetben a 26 nitro-amint használjuk a kapcsolási reakcióban, így 28 vegyülethez jutunk. A fenti módon leírt védés után a nitrocsoportot redukáljuk például palládium-katalizátor vagy Raney nikkell jelenlétében végzett katalitikus hidrogénezéssel, így 29 közbenső terméket kapunk. Bizonyos esetekben egyidejűleg más csoportot is redukálhatunk. Például, ha a 28 közbenső termékeben R^1 jelentése halogénatom, ezt hidrogénatommá alakíthatjuk a 29 közbenső termékben. A bázis, például piridin jelenlétében végzett szulfonil-kloridos kezelés után a védőcsoportokat eltávolítjuk, terc-butil-karbamát esetében savval, például trifluor-ecetsavval vagy metanolos hidro-

gén-kloriddal, így az (I) általános képletű szulfonamidot kapjuk.

Néhány esetben a 9. reakcióvázlat szerinti reakcióssorral előállított (I) általános képletű vegyületet tovább módosíthatjuk, például a védőcsoport eltávolításával vagy a helyettesítőknek, különösen az R^1 és R^7 csoportnak a fentebb leírt módon történő átalakításával. Emellett a 9. reakcióvázlaton bemutatott reakciósorban szereplő bármely közbenső termék helyettesítőin is végezhetünk módosítást. Egy ilyen példát a 10. reakcióvázlat szemléltet. A 30 vegyületet, amelyet a 9. reakcióvázlat szerint a megfelelő epoxidból állítunk elő, ón(II)-kloriddal redukálhatjuk, így 31 vegyülethez jutunk. Más, az (I) általános képletű vegyületben előforduló olyan csoportokra, amelyek a szakember számára ismert módszerekkel a megfelelő aminná redukálhatók, példaként a nitrocsoportokat, nitrileket és azidokat említjük.

A jelen találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek amin közbenső termékekből, így például (III) általános képletű vegyületekből és halogén-ke-ton közbenső termékekből, így 2 vegyületekből is előállíthatók, amint azt a 11. reakcióvázlat mutatja. A (III) általános képletű amint 2 halogén-ke-ton-származékkal alkilezzük, kényelmesen oly módon, hogy a (III) általános képletű és a 2 vegyületek elegyét bázissal, például kálium-karbonáttal vagy trietil-aminnal poláros oldószerben, például acetonitrilben, acetonban vagy dimetil-formamidban reagáltatjuk. A képződött 32 amino-ke-ton-t például nátrium-bór-hidriddel metanolban a kívánt

(I) általános képletű amino-alkohollá redukáljuk.

Bizonyos esetekben a 11. reakcióvázlatban bemutatott reakciókkal előállított (I) általános képletű vegyületet tovább módosíthatjuk például a védőcsoport eltávolításával, vagy a molekula helyettesítőinek, különösen az R^1 és R^7 csoportnak az átalakításával. Ezek az átalakítások például, de nem kizárólag a redukció, oxidáció, alkilezés, acilezés és hidrolízis, amelyek a szakember számára jól ismertek.

A 29 kulcsintermedier szintézisének egy másik módját szemlélteti a 12. reakcióvázlat. A 3 közbenső termék alkohol hidroxilcsoportját például terc-butil-dimetil-szilil-éter formájában védjük, így a 33 TBS-származékot kapjuk. Ezt a vegyületet azután az 5 aminnal és egy bázissal, például diizopropil-etil-aminnal oldószerben, jellemzően poláros aprotikus oldószerben, így acetonitrilben, 25 és 150°C közötti hőmérsékleten 1-72 órán át reagáltatjuk. Jellemzően egy jódforrást, így nátrium-jodidot adunk az elegyhez a reakció elősegítésére. Ezt követően a védőcsoportot eltávolítjuk, a szilil-éter esetében oly módon, hogy a képződött 34 amint fluorid forrással, így például tetrabutil-ammónium-fluoriddal kezeljük. A szekunder aminocsoport fentebb leírt védsének eredményeként a 29 kulcsintermediert kapjuk.

Egyes (I) általános képletű vegyületek a 27 közbenső termékből közvetlenül, a szekunder aminocsoport védsének nélkül előállíthatók. Például amikor R^2 és R^3 jelentése egyaránt metilcsoport, a 27 anilin-származékot 7 szulfonil-kloriddal és bázissal, például piridinnel oldószerben,

például metilén-dikloridban -30 és 50°C közötti hőmérsékleten, jellemzően 0°C -on reagáltatjuk, így (I) általános képletű vegyületet kapunk.

Bizonyos (I) általános képletű vegyületeket, amelyeket a 13. reakcióvázlat szerint állítunk elő, tovább módosíthatunk, például a védőcsoport eltávolításával vagy a molekula helyettesítőinek, például az R^1 és R^7 csoportnak a fentebb leírt módon történő átalakításával.

Azok a jelen találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^2 és R^3 jelentése hidrogénatom, 36 sav közbenső termékekből és 37 amino-alkoholokból is előállíthatók, amint az a 14. reakcióvázlaton látható. A 36 sav a megfelelő 35 észterből, jellemzően metil- vagy etil-észterből 7 szulfonil-kloriddal és egy bázissal, például piridinnel való reagáltatással, majd az észter vizes savval vagy bázissal történő hidrolízisével kapható. A 36 savat a 37 aminnal, amely az irodalomban ismert, vagy a szakember számára ismert eljárással könnyen előállítható, kapcsoló reagens, például benzotriazolil-N-oxi-trisz(dimetil-amino)-foszfónium-hexafluor-foszfát vagy 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid-metjodid jelenlétében reagáltatjuk, így 38 amidhoz jutunk. Ezt redukálószerrel, jellemzően boránnal kezelve a kívánt (I) általános képletű vegyületet kapjuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket enantiomerek diasztereoizomer párjaira választhatjuk szét például alkalmas oldószerből, így metanolból vagy etil-acetátból vagy ezek

elegyeiből végzett frakcionált kristályosítással. Az így kapott enantiomer-párokat a szokásos módon, például optikailag aktív savakkal mint rezolválószerekkel az egyes sztereoizomerekre választhatjuk szét.

Más esetben az (I) általános képletű vegyület bármelyik enantiomerjét megkaphatjuk sztereospecifikus szintézissel, amelyhez ismert konfigurációjú, optikailag tiszta kiindulási anyagokat használunk.

A jelen vegyületek gyógyászatilag elfogadható, így szervetlen és szerves savakkal alkotott sóik formájában elkülöníthetők. Ilyen savakra példaként a sósavat, salétromsavat, kénsavat, foszforsavat, hangyasavat, ecetsavat, trifluor-ecetsavat, propionsavat, maleinsavat, borkősavat, malonsavat és a hasonlókat említjük. Emellett bizonyos, savas funkciót, például karboxil- vagy tetrazolcsoportot hordozó vegyületek szervetlen sóik formájában is izolálhatók, amelyekhez az elleniont a nátrium, kálium, lítium, kalcium, magnézium és hasonlók közül, valamint szerves bázisok közül választjuk.

Amint már korábban említettük, a jelen találmány szerinti vegyületek értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek.

A jelen találmány rendelkezésre bocsát (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját terápiás anyagként való alkalmazásra.

A jelen találmány egyik vonatkozásában (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható észterét

vagy gyógyászatilag elfogadható sóját bocsátja rendelkezésre emberben vagy nem-ember állatokban elhízás kezelésére való alkalmazásra.

A jelen találmány további tárgyát képezi az (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható észtere; vagy gyógyászatilag elfogadható sója hiperglikémia (diabetes) emberben vagy nem-emberi állatokban történő kezelésére való alkalmazásra.

A diabetes mellitus betegséget a glükóz termelésében és felhasználásban mutatkozó metabolikus defektusok jellemzik, amelyek a megfelelő vércukorszint fenntartásának elégtelenségét eredményezik. Ezen defektusok következménye a megemelkedett vércukorszint vagy hiperglikémia. A diabetes kezelésével kapcsolatos kutatások arra irányultak, hogy normalizálják az éhezés alatti és az étkezés utáni glükóz szinteket. A kezelések exogén inzulin adagolást, orális gyógyszeradagolást és diétás terápiát foglaltak magukban.

A diabetes mellitus két fő formáját ismerik ma. Az I típusú diabetes vagy inzulin-függő diabetes az inzulin, azon hormon abszolút hiányának az eredménye, amely a glükózfelhasználást szabályozza. A II típusú diabetes vagy inzulin-független diabetes gyakran fordul elő normális vagy éppen emelt inzulinszint formájában, és úgy tűnik, hogy annak az eredménye, hogy a szövetek képtelenek az inzulinra megfelelően reagálni. A legtöbb II típusú cukorbetegben szenvedő beteg el is van hízva.

Emellett a jelen találmány szerinti vegyületek csökken-

tik a trigliceridszinteket és a koleszterinszinteket, és növelik a nagy sűrűségű lipoproteinszinteket, és ezért felhasználhatók azon állapotok elleni küzdelemben, amelyekben az ilyen csökkentést (és emelést) jótékony hatásúnak gondolnak. Így a vegyületek hipertrigliceridémia, hiperkoleszterinémia és kis HDL (high density lipoprotein, nagy sűrűségű lipoprotein) szintekkel járó állapotok kezelésére, emellett ateroszklerotikus betegségek, így koronária, cerebrovaszkuláris és perifériás artériás, kardiovaszkuláris betegségek és az ezekkel kapcsolatos állapotok kezelésére használhatók.

A fentieknek megfelelően a jelen találmány egy másik vonatkozásában módszert biztosít triglicerid- és/vagy koleszterinszintek csökkentésére és/vagy nagy sűrűségű lipoproteinszintek növelésére, ami abban áll, hogy ilyen kezelést igénylő állatnak egy (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászatilag elfogadható sójának terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk. Egy további vonatkozásban a jelen találmány módszert bocsát rendelkezésre ateroszklerózis kezelésére, amely abban áll, hogy egy ilyen kezelést igénylő állatnak egy (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászatilag elfogadható sójának terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk. A készítményeket ugyanolyan általános módon formuláljuk és adagoljuk, ahogy azt az alábbiakban a diabetes és elhízás kezelésére vonatkozóan részletezzük. A készítmények tartalmazhatnak más hatóanyagokat is, amelyek ateroszklerózis és rokon állapotok kezelésére használatosak,

például fibrátokat, így klofibrátot, bezafibrátot és gemfibrozilt; koleszterin bioszintézis gátlókat, így HMG-CoA reduktáz gátlókat, például lovasztatint, szimvasztatint és pravasztatint; a koleszterin abszorpcióját gátló anyagokat, például β -szitoszterint és acil-CoA (koleszterin acil-transzferáz) gátlókat, például melinamidot; anioncserélő gyantákat, például kolesztiramint, kolesztipolt vagy egy térhálós dextrán dialkil-amino-alkil-származékát; nikotinil-alkoholt, nikotinsavat vagy annak sóját; E vitamint; és tiromimetikumokat.

A jelen találmány szerinti vegyületek csökkentik a bél motilitását és így különféle gyomor-bél rendellenességek, például az érzékeny bél szindróma kezelését segíthetik. Feltételezik, hogy a nem-záróizom simaizom összehúzódás motilitását a β_3 -adrenoceptorokon kifejtett hatás közvetíti. A β_3 specifikus, a β_1 és β_2 receptoron kis hatást kifejtő agonisták hozzáférhetősége egyidejű kardiovaszkuláris hatás jelentkezése nélkül segíti az intesztinális motilitás farmakológiai kontrollját. A jelen vegyületeket általában az alábbiakban, a diabetes és elhízás kezelésére használthoz hasonló dózisokban adagoljuk.

Váratlan módon azt is felismertük, hogy a vegyületek, amelyek a β_3 -adrenoceptoroknál agonistaként hatnak, gyomor-bél rendellenességek, különösen gyomorfekély, esophagitis, gyomorhurut és nyombélgyulladás (ezen belül a *H. pylori* által indukált gyulladás), intesztinális fekélyesedések (ezen belül gyulladásos bélbetegség, vastagbélfekély, Crohn-féle

betegség és végbélgyulladás) és gyomor-bél fekélyek kezelésére használhatók.

Emellett a β_3 -receptorokról kimutatták, hogy hatással vannak a tüdőben, bizonyos érzékelő szálakban levő neuropeptidek felszabadulásának gátlására. Mivel az érzékelő idegek fontos szerepet játszhatnak a légutak neurogén gyulladásában, ezen belül a köhögésben, a jelen találmány szerinti specifikus β_3 angonisták neurogén gyulladások, így az asztma kezelésére lehetnek használhatók a szív-tüdőrendszerre minimális hatást gyakorolva.

A β_3 -adrenoceptorok képesek szelektív antidepresszáns hatás kifejtésére is az agyban levő β_3 -receptorok stimulálásával, és így a jelen találmány szerinti vegyületek egy további, antidepresszáns szerként való alkalmazása is szóba jöhet.

A jelen találmány szerinti hatásos vegyületeket orálisan, gyógyászati készítmény formájában, például közömbös hígítószerrel vagy asszimilálható ehető hordozóval együtt, vagy kemény vagy lágy kapszulákba foglalva, vagy tablettákká préselve, vagy közvetlenül az ételbe foglalva adhatjuk be. Orális terápiás adagolásra, ami magánfoglalja a szublinguális adagolást is, a hatóanyagot segédanyagokba foglaljuk és tabletták, pirulák, kapszulák, ampullák, levélkék, elixírek, szuszpenziók, szirupok és hasonló formájában alkalmazzuk. Az ilyen készítményeknek és preparátumoknak legalább 0,1% hatásos vegyületet kell tartalmazniuk. A hatóanyag %-os mennyisége ezekben a készítményekben természetesen változ-

hat, és kb. 2 és kb. 60 tömeg% között lehet az egység tömegére vonatkoztatva. A hatásos vegyület ilyen terápiásan hatásos készítményekben olyan mennyiségű, hogy hatásos dózist kapunk. A hatásos vegyületet intranazálisan, például folyadék cseppek vagy permet formájában is adagolhatjuk.

Az alkalmazott hatásos komponens hatásos dózisa az adott vegyülettől, az adagolás módjától, a kezelt állapottól és a kezelt állapot súlyosságát függően változik.

Amikor cukorbeteg és/vagy hiperglikémiát kezelünk, általában kielégítő eredményt kapunk, ha a jelen találmány szerinti vegyületeket napi kb. 0,1 mg és kb. 100 mg/kg állati testtömeg közötti mennyiségben, előnyösen osztott dózisban napi 2-6 alkalommal, vagy nyújtott hatóanyagleadású formában adagoljuk. A legtöbb nagy emlős esetében a teljes napi dózis kb. 1,0 mg és kb. 1000 mg, előnyösen kb. 1 mg és kb. 50 mg között változik. Egy 70 kg testtömegű felnőtt ember számára a napi dózis általában kb. 7 mg és kb. 350 mg közötti. Ezt az adagolási rendet be lehet állítani úgy, hogy az optimális terápiás választ kapjuk.

Amikor elhízást kezelünk a cukorbetegséggel és/vagy hiperglikémiával összefüggésben vagy önmagában, általában kielégítő eredményt kapunk, ha a jelen találmány szerinti vegyületet kb. 1 mg és kb. 1000 mg/kg állati testtömeg közötti mennyiségben, előnyösen osztott dózisban, napi 2-6 alkalommal, vagy nyújtott hatóanyagleadású formában adagoljuk. A legtöbb nagy emlős esetében a teljes napi dózis kb. 10 mg és kb. 10 000 mg, előnyösen kb. 10 mg és kb. 500 mg között

változik. Egy 70 kg testtömegű felnőtt ember számára a napi dózis általában kb. 70 mg és kb. 3500 mg közötti. Ezt az adagolási rendet be lehet állítani úgy, hogy az optimális terápiás választ kapjuk.

A tabletták, pirulák, kapszulák és hasonlók kötőanyagot, így tragakantát, akácmézgát, kukoricakeményítőt és zselatint; segédanyagokat, így dikalcium-foszfátot; szétesést elősegítő szert, így kukoricakeményítőt, burgonyakeményítőt, alginsavat; kenőanyagot, így magnézium-sztearátot; és édesítőszert, így szacharózt, laktózt vagy szacharint tartalmazhatnak. Amikor a dózisegységforma kapszula, a fenti típusú anyagok mellett még folyékony hordozót, így például zsíros olajat foglalhat magába.

Különféle más anyagok lehetnek még jelen mint bevonóanyagok vagy a dózisegység fizikai formáját módosító anyagok. Például a tabletták sellakkal, cukorral vagy mindkettővel be lehetnek vonva. Egy szirup vagy elixir a hatóanyag mellett édesítőszerként szacharózt, konzerválószerként metil- és propil-parabént, festéket és ízesítőanyagot, így meggy- vagy narancsaromát tartalmazhat.

Ezek a hatásos vegyületek parenterálisan is adagolhatóak. A hatásos vegyületek oldatait vagy szuszpenzióit vízzel állíthatók elő, és alkalmasan felületaktív anyaggal, például hidroxipropil-cellulózzal lehetnek elegyítve. Diszperziók glicerinben, folyékony polietilén-glikolokban és ezek olajos elegyeiben is készíthetők. Közöséges tárolási és alkalmazási körülmények esetén ezek a készítmények konzerválószer

tartalmazzanak a mikroorganizmusok növekedésének megakadályozására.

Az injektálásra alkalmas gyógyászati formák többek között steril vizes oldatok vagy diszperziók és steril porok a steril injektálható oldatok vagy szuszpenziók adagolás előtti elkészítésére. Minden esetben a formának sterilnek kell lennie, és olyan mértékben folyékornak, hogy a fecskendezés könnyen megvalósítható legyen. Stabílnak kell lennie a gyártás és a tárolás alatt, és védettnek kell lennie a mikroorganizmusok, így a baktériumok és gombák szennyező hatásával szemben. A hordozó egy oldószer vagy diszpergáló közeg lehet, amely például vizet, etanolt, poliólt (például glicerint, propilénglikolt és folyékony polietilénglikolt), ezek alkalmas keverékeit és növényi olajokat tartalmaz.

A következő példák a találmány még teljesebb megértését kívánják elősegíteni. Semmiképpen nem tekinthetők a találmányt korlátozóaknak.

1. példa

(R)-N-[2-(4-(Amino-fenil)-etil)-2-hidroxí-2-(tetrazolo[1,5-a]pirid-6-il)-etil-amin [(P1) képletű vegyület]

1,62 g (10 mmol) (R)-2-(tetrazolo[1,5-a]pirid-6-il)-oxirán (ld. Fisher és Wyvrat 0 318 092 A2 számú európai szabadalmi bejelentését ezen vegyület szintézisére vonatkozóan) és 4,1 g (30 mmol) 2-(4-amino-fenil)-etil-amin 30 ml metanollal készült oldatát 5 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet bepároljuk, és a maradékot szí-

likagélen, 2% metanol és 98% metilén-diklorid elegyével eluálva kromatografáljuk, így 1,69 g (56%) cím szerinti vegyületet kapunk. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9,01 (d, 1H, $J = 1,3\text{Hz}$); 8,02 (d, 1H, $J = 9,2\text{Hz}$); 7,82 (dd, 1H, $J = 1,3\text{Hz}$, $9,2\text{Hz}$); 6,94 (d, 2H, $J = 6,3\text{Hz}$); 6,63 (d, 2H, $J = 6,3\text{Hz}$); 4,91 (m, 1H); 2,82 (m, 4H); 2,67 (t, 2H, $J = 7,1\text{Hz}$).

2. példa

(R)-N-[2-(4-(Amino-fenil)-etil)-2-hidroxi-2-(tetrazolo[1,5-a]pirid-6-il)-etil-karbaminsav-1,1-dimetil-etil-észter [(P2) képletű vegyület]

1,69 g (56,7 mmol) 1. példában előállított amin és 1,23 g (56,7 mmol) di(terc-butyl)-dikarbonát 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát 0°C -on 2 órán át keverjük. A reakcióelegyet betöményítjük, és a maradékot szilikagélen 4% metanol és 96% metilén-diklorid elegyével eluálva kromatografáljuk. Így 2,2 g (97%) cím szerinti vegyületet kapunk. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,96 (s, 1H); 8,05 (m, 2H); 7,85 (m, 2H); 6,93 (dd, 2H, $J = 7,7\text{Hz}$, $8,3\text{ Hz}$); 6,66 (d, 2H, $J = 8,3\text{Hz}$); 4,99 (m, 1H); 3,49 (m, 4H); 2,70 (t, 2H, $J = 6,5\text{Hz}$) 1,26 (s, 9H).

3. példa

4-(Hexil-amino-karbonil-amino)-benzolszulfonil-klorid [(P3) képletű vegyület]

10 ml (9,2 mmol) fenil-izocianát 150 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 0°C -on 12,15 ml (9,2 mmol) hexil-

-amint csepegtetünk, és a keverést még 1 órán át folytatjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a visszamaradó hexil-fenil-karbamidot további tisztítás nélkül használjuk fel.

Egy 6 g-os részletet (2,7 mmol) 20 perc alatt és 0°C-on klór-szulfonsavhoz adunk, majd az elegyet 2 órán át 60°C-on melegítjük. Hűtés után 100 ml jeges vízhez adjuk, és a vizes fázist 3 x 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist 50 ml telített vizes sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, koncentrálnak, és gyors kromatográfiás eljárással szilikagélen, 75% hexán és 25% etil-acetát elegyével eluálva tisztítjuk. 6 g (70%) cím szerinti vegyületet kapunk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,85 (d, 2H, $J = 9,6\text{Hz}$); 7,54 (d, 2H, $J = 9,6\text{Hz}$); 6,79 (széles s, 1H); 4,71 (széles s, 1H); 3,23 (t, 2H, $J = 8\text{Hz}$); 1,54-1,44 (m, 2H); 1,33-1,20 (m, 6H); 0,91-0,79 (m, 3H).

4. példa

(R)-N-{4-{2-{N-(1,1-Dimetil-etoxi-karbonil)-N-[2-hidroxi-2-(tetrazolo[1,5-a]pirid-6-il)-etil]-amino}-etil}-fenil}-4-(hexil-amino-karbonil-amino)-benzolszulfonamid [(P4) képletű vegyület]

0,200 g (0,502 mmol) 2. példában előállított Boc-vegyület 3 ml metilén-dikloriddal készült, kevert oldatához 80 mg (1,00 mmol) piridint, majd 0,16 g (0,75 mmol) 3. példa szerint előállított szulfonil-kloridot adunk. 5 órás keverés után a reakcióelegyet koncentrálnak, és a maradékot szilika-

gélien 10% metanol és 90% metilén-diklorid elegyével eluálva kromatografáljuk. Így 0,303 g (88%) cím szerinti vegyületet kapunk: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,95 (s, 1H); 8,0-8,08 (m, 1H); 7,75-7,87 (m, 1H); 7,40-7,62 (m, 4H); 7,00 (m, 4H); 4,95 (m, 2H); 3,47 (m, 2H); 3,15 (m, 2H); 2,75 (m, 2H); 1,52 (t, 2H, $J = 6,0\text{Hz}$); 1,33 (m, 8H); 1,21 (s, 9H); 0,90 (t, 3H, $J = 6,0\text{Hz}$).

5. példa

(R)-N-{4-{2-{[2-Hidroxi-2-(6-amino-piridin-3-il)-etil]-amino}-etil}-fenil}-4-(hexil-amino-karbonil-amino)-benzolszulfonamid [(P5) képletű vegyület]

0,302 g (0,44 mmol) 4. példa szerinti tetrazin, 0,20 g (0,88 mmol) ón(II)-klorid-dihidrát és 0,3 ml tömény vizes sósav valamint 2 ml metanol elegyét 5 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet koncentrálnak, és a maradékot fordított fázisú MPLC eljárással (C8, 47% metanol/53 0,1% trifluor-ecetsav puffer) tisztítjuk, így 0,32 g (78%) cím szerinti vegyületet kapunk bisz(trifluor-acetát)-só formájában: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,96 (dd, 1H, $J = 2,0\text{Hz}$, $9,2\text{Hz}$); 7,86 (d, 1H, $J = 2,0\text{Hz}$); 7,59 (d, 2H, $J = 8,8\text{Hz}$); 7,43 (d, 2H, $J = 8,8\text{Hz}$); 7,14 (d, 2H, $J = 8,4\text{Hz}$); 7,07 (d, 2H, $J = 8,4\text{Hz}$); 7,03 (d, 1H, $J = 9,2\text{Hz}$); 4,92 (m, 1H); 3,23 (m, 2H); 3,15 (m, 2H); 2,93 (m, 2H, $4,0\text{Hz}$); 1,49 (t, 2H, $J = 6,0\text{Hz}$); 1,32 (m, 8H, 0,91 (t, 3H, $J = 6,0\text{Hz}$); CI MS m/z 555(M+1).

Az 1-5. példákban vázolt eljárásokat követve állítjuk elő az 1. táblázatban felsorolt (T1) általános képletű vegyületeket.

1. táblázat
(T1) általános képletű vegyületek

Példa	R	$^1\text{H-NMR}$ adatok (CD_3OD)
6	Ph, trifluor-acetát-só	7,74 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,45 (m, 2H).
7	2-naftil trifluor-acetát-só	7,93 (m, 4H), 7,75 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz), 7,61 (m, 2H)
8	3-kinolinil trifluor-acetát-só	9,00 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 8,06 (m, 2H), 7,94 (m, 2H), 7,72 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz)
9	1,2-benzizoxazol-5-il trifluor-acetát-só	9,02 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz), 7,90 (m, 1H), 7,77 (m, 1H)
10	4-jód-fenil trifluor-acetát-só	7,83 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,46 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz)
11	4-[(N-hexil, N-metil- -amino-karbonil)- -amino]-fenil, trifluor-acetát-só	7,62 (d, 2H, $J = 4,6$ Hz), 7,48 (d, 2H, $J = 4,6$ Hz), 2,99 (s, 3H)
12	4-[(N, N-dimetil- -amino-karbonil)- -amino]-fenil, trifluor-acetát-só	3,0 (s, 6H)
13	4-(3-hexil-2- -imidazolidinon- 1-il)-fenil, trifluor-acetát-só	3,88-3,83 (m, 2H), 3,57-3,50 (m, 2H), 2,89-2,95 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,37-1,30 (m, 6H), 0,93-0,88 (m, 3H)

14. példa

3-(2-Klór-acetil)-piridin-hidroklorid [(P14) képletű
vegyület]

12 g (11 ml, 100 mmol) 3-acetil-piridin 100 ml dietil-éterrel készült oldatához 100 ml 1 mólos éteres hidrogén-klorid-oldatot adunk. A kivált csapadékot kiszűrjük, és az így összegyűjtött 15,0 g (95,2 mmol) anyagot egy 500 ml-es, mágneses keverővel ellátott gömblombikba helyezzük. 95 ml 1 mólos ecetsavas hidrogén-klorid-oldatot mérünk hozzá, és az elegyet addig keverjük, amíg a szilárd anyag feloldódik, majd 12,7 g (95,2 mmol) N-klór-szukcinimidet adunk hozzá egy részletben. Az oldat sárga színűvé válik, és az N-klór-szukcinimid fokozatosan feloldódik. 4 óra eltelte után fehér csapadék képződik. Az elegyet még 2,5 napon át keverjük. Azután szűrjük. Az összegyűjtött szilárd anyagot 10 ml ecetsavval és 200 ml dietil-éterrel mossuk, így 15,2 g (83%) cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyagként. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,22 (t, 1H, $J = 1\text{Hz}$); 8,29 (dd, 1H, $J = 1,6\text{Hz}, 5,1\text{Hz}$); 8,55 (td, 1H, $J = 2\text{Hz}, 8,1\text{Hz}$); 7,82 (ddd, 1H, $J = 0,8\text{Hz}, 5,1\text{Hz}, 8,1\text{Hz}$); 5,27 (s, 2H).

15. példa

(R)- α -(Klór-metil)-3-piridil-metanol [(P15) képletű
vegyület]

3,67 g (11,5 mmol (-)-B-klór-diizopinokamfeil-borán [(-)-DIP-Cl] 11 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához keverés közben, -25°C -on 1,00 g (5,21 mmol) 14. példa szerinti

termék 5 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenzióját adjuk kanülön keresztül. 0,80 ml (5,79 mmol) trietil-amin hozzáadása után a reakcióelegyet 4 napon át -25°C -on keverjük. Az elegyhez 10 ml vizet adunk, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezután 20 ml etil-acetáttal hígítjuk, és a szerves fázist elválasztjuk. A vizes fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük, majd hat alkalommal etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vákuumban koncentrálnak, ekkor sárga olaj marad vissza, amelyet szilikagélen (75-100% etil-acetát/hexán) gyorsan kromatografálunk, így 561 mg (68%) cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga olaj formájában. ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (d, 1H, $J = 1,8\text{Hz}$); 8,46 (dd, 1H, $J = 4,9\text{Hz}, 1,5\text{Hz}$); 7,90 (d, 1H, $J = 7,9\text{Hz}$); 7,44 (dd, 1H, $J = 7,9\text{Hz}, 4,9\text{Hz}$); 4,93 (m, 1H); 3,75 (m, 2H).

16. példa

(R)-(Pirid-3-il)-oxirán [(P16) képletű vegyület]

557 mg (3,55 mmol) 15. példa szerinti termék 16 ml acetonnal készült oldatához 1,80 g kálium-karbonátot adunk. Az elegyet 20 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük. Ezután szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen 2% metanolt tartalmazó metilén-dikloriddal eluálva gyorsan kromatografáljuk, így 262 mg (61%) cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga olajként: ^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8,54 (m, 2H); 7,52 (m, 1H); 7,24 (m, 1H); 3,86 (dd, 1H, $J = 4,0\text{Hz}, 2,5\text{Hz}$);

3,17 (dd, 1H, $J = 5,4\text{Hz}$, $4,0\text{Hz}$); 2,80 (dd, 1H, $J = 5,4\text{Hz}$, $2,5\text{Hz}$).

17. példa

(R)-N-[2-(4-Amino-fenil)-etil]-2-hidroxi-2-(pirid-3-il)-
-etil-amin [(P17) képletű vegyület]

377 mg (2,44 mmol) 4-amino-fenil-etil-amin 10 ml metanollal készült, kevert oldatához 300 mg (2,48 mmol) 16. példa szerinti termék 15 ml metanollal készült oldatát adjuk. Az elegyet visszafolytatás közben 16 órán át forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A metanolt vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot szilikagélen (6-8% metanol, 1% ammónia/metilén-diklorid) kromatografáljuk, így 101 mg (16%) cím szerinti vegyületet kapunk 279 mg keverékkel együtt. Ez utóbbit ismételten kromatografáljuk (5% metanol, 1% ammónia/metilén-diklorid), így további 54 mg (9%) cím szerinti vegyületet különítünk el szürkésfehér szilárd anyagként: ^1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (d, 1H, $J = 1,8\text{Hz}$); 8,43 (dd, 1H, $J = 4,8\text{Hz}$, $1,4\text{Hz}$); 7,81 (m, 1H); 7,40 (m, 1H); 6,95 (d, 2H, $J = 8,3\text{Hz}$); 6,67 (d, 2H, $J = 8,3\text{Hz}$); 4,81 (m, 1H); 2,90-2,65 (m, 6H).

18. példa

(R)-N-[2-(4-Amino-fenil)-etil]-2-hidroxi-2-(pirid-3-il)-
-etil-karbaminsav-1,1-dimetil-etil-észter [(P18) képletű
vegyület]

456 mg (1,77 mmol) 17. példa szerinti termék 3,6 ml

tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához 0°C-on 386 mg (1,77 mmol) di(terc-butyl)-dikarbonát 3,5 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adagoljuk kanülön keresztül. A sárga oldatot 0°C-on 3 órán át keverjük, majd a tetrahidrofuránt vákuumban eltávolítjuk. A szilikagélen (10% metanol, 1% ammónia/metilén-diklorid) végzett gyors kromatografálás eredményeként 549 mg (87%) cím szerinti vegyületet különítünk el szürkésfehér szilárd anyagként: ^1H -NMR (500 MHz, CD_3OD , rotomerek elegye) δ 8,45 (m, 2H); 7,83 (d, 0,6H, $J = 7,4\text{Hz}$); 7,78 (d, 0,4H, $J = 6,9\text{Hz}$); 7,41 (m, 1H); 6,94 (d, 0,8H, $J = 8,0\text{Hz}$); 6,89 (d, 1,2H, $J = 7,8\text{Hz}$); 6,66 (d, 2H, $J = 7,3\text{Hz}$); 4,89 (m, 1H); 3,42-3,21 (m, 4H); 2,67 (m, 2H); 1,39 (s, 5,4H); 1,36 (s, 3,6H).

A 18. példa szerinti anilinszármazék egy alternatív szintézisét mutatjuk be a 19-23. példában.

19. példa

2-Klór-5-(2-bróm-acetil)-piridin-hidroklorid [(P19) képletű vegyület]

1,44 g dibró-m-barbitursav (DBBA) 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához kanülön keresztül 784 mg 2-klór-5-acetil-piridin 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk. A keletkezett oldatot 50-55°C-on melegítjük 12 órán át, majd további 0,72 g DBBA-t adunk hozzá. A keverést 50-55°C-on további 2,5 órán át folytatjuk, majd 0,36 g DBBA hozzáadása után az elegyet még 2 órán át keverjük, amikor a

kivett minta NMR analízise szerint az átalakulás 87%-os. A reakcióelegyet lehűtjük, etil-acetáttal hígítjuk, két részlettel telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd betöményítjük. Gyors kromatográfiás eljárással végzett tisztítás (szilikagél, 15% etil-acetát/hexán) után 0,86 g (73%) cím szerinti vegyületet különítünk el fehér szilárd anyag formájában: ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,96 (d, 1H, $J = 2,6\text{Hz}$); 8,21 (dd, 1H, $J = 2,5\text{Hz}, 8,3\text{Hz}$); 7,46 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$); 4,37 (s, 2H). Az NMR-spektrum a megfelelő 2-bróm-származék jelenlétét is mutatja. A komponenseket kb. 4:1 arányban tartalmazó elegyet végigvisszük a szintézisen.

20. példa

(R)- α -(Bróm-metil)-3-(6-klór-piridil)-metanol [(P20) képletű vegyület]

602 mg (1,88 mmol) (-)-DIP-Cl 0,5 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához -25°C -on, kanülön keresztül 1,5 ml tetrahidrofuránban 200 mg 19. példa szerinti ketont adunk. A reakcióelegyet -25°C -on 17 órán át keverjük. Ezután víz hozzáadásával megbontjuk, és az elegyet dietil-éterrel extraháljuk. Az éteres fázist etil-acetáttal hígítjuk, két alkalommal telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd koncentrálnak. Gyors kromatográfiás tisztítás (szilikagél, 15 és 25% etil-ace-

tát/hexán) után 170 mg (84%) cím szerinti vegyületet kapunk:
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,38 (d, 1H); 7,70 (dd, 1H); 7,32 (d, 1H); 4,97 (m, 1H); 3,61 (dd, 1H); 3,50 (dd, 1H); 2,85 (d, 1H).

21. példa

(R)-(2-Klór-pirid-5-il)-oxirán [(P21) képletű vegyület]

100 mg 20. példa szerinti bróm-alkohol 2 ml tetrahidrofurán:víz = 1:1 eleggyel készült oldatához 1 ml 5 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. Az elegyet 10 percig keverjük, majd három alkalommal metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat két alkalommal vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és koncentrálnak, így 98 mg (93%) cím szerinti vegyületet kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,34 (d, 1H); 7,48 (dd, 1H); 7,29 (d, 1H); 3,86 (dd, 1H); 3,18 (dd, 1H); 2,78 (dd, 1H).

22. példa

(R)-N-[2-(4-Nitro-fenil)-etil]-2-hidroxi-2-(2-klór-pirid-5-il)-etil-karbaminsav-1,1-dimetil-etil-észter [(P22) képletű vegyület]

A 17. és 18. példa szerinti eljárást követve a 21. példa szerinti epoxidból és 4-nitro-fenil-etil-aminból a cím szerinti vegyületet állítjuk elő: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (d, 1H, $J = 1,3\text{Hz}$); 8,13 (d, 2H, $J = 8,6\text{Hz}$); 7,66

(széles m, 1H); 7,30 (d, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$); 7,27 (széles m, 1H); 4,94 (széles m, 4H); 3,38 (széles m, 4H); 2,84 (széles m, 2H); 1,40 (s, 9H).

23. példa

(R)-N-[2-(4-Amino-fenil)-etil]-2-hidroxi-2-(pirid-3-il)-
-etil-karbaminsav-1,1-dimetil-etil-észter [(P23) képletű
vegyület]

80 mg (0,19 mmol) 22. példa szerinti nitrovegyület 2 ml etanollal készült oldatához 0,114 ml (0,57 mmol) 5 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot és 20 mg Raney nikkelt adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 310,26 kPa hidrogénnyomáson 16 órán át rázzuk. Ezután telített vizes egyszer bázisos nátrium-foszfát-oldattal semlegesítjük, és három alkalommal etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és koncentrálnuk, így 40 mg (59%) cím szerinti vegyületet kapunk, amely azonos a 18. példában előállítottal.

24. példa

4-(3-Hexil-2-imidazolon-1-il)-fenil-szulfonil-klorid
[(P24) képletű vegyület]

11 ml (100 mmol) 2-amino-acetaldehid-dimetil-acetál, 6,9 g (50 mmol) kálium-karbonát és 10 ml dimetil-formamid elegyéhez 0°C-on 7,38 ml (50 mmol) hexil-jodidot adunk. Az elegyet 16 órán át keverjük, majd 200 ml etil-acetáttal

hígítjuk és celitrétegen át szűrjük. Vákuumban történő bepárlás után oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetátot használunk. Ily módon 7,39 g (78%) N-hexil-2-amino-acetaldehid-dimetil-acetált kapunk színtelen olaj alakjában.

7,3 g (38,6 mmol) aminhoz 100 ml metilén-dikloridban 0°C-on 8,4 g (38,6 mmol) 4-(klór-szulfonil)-fenil-izocianátot adunk. A reakcióelegyet 20 percig keverjük, amíg tiszta oldat képződik, majd 100 ml víz:trifluor-ecetsav = 1:1 elegyet adunk hozzá. Az élénk keverést 16 órán át folytatjuk, ezután a rétegeket elválasztjuk, a szerves réteget 500 ml etil-acetáttal hígítjuk, 4 x 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 3:1 térfogatarányú elegyét használjuk, így 8,8 g (67%) cím szerinti vegyületet különítünk el halványsárga kristályos anyagként.

25. példa

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(piridin-3-il)-etil]-amino}-etil}-fenil}-4-(hexil-amino-karbonil-amino)-benzolszulfonamid
[(P25) képletű vegyület]

302 mg (0,845 mmol) 18. példa szerinti termék és 137 ml (1,69 mmol) piridin 10 ml metilén-dikloriddal készült oldathoz 296 mg (0,928 mmol) 3. példa szerinti 4-(hexil-amino-

-karbonil-amino)-benzolszulfonil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 12 órán át kevejrük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Gyors kromatográfiás eljárás (szilikagél, 6% metanol, 0,5% ammónia/metilén-diklorid) eredményeként 468 mg (87%) BOC-védett cím szerinti vegyületet kapunk.

468 mg (0,731 mmol) BOC-védett cím szerinti termék 5 ml metilén-dikloriddal és 5 ml trifluor-ecetsavval készült oldatát 30 percig keverjük, majd az illékony komponenseket vákuumban eltávolítjuk. A maradékot két alkalommal 10% metanolt tartalmazó toluollal, majd két alkalommal metanollal azeotroposan desztilláljuk, végül vákuumban szárítjuk. Így 521 mg (93%) cím szerinti vegyületet kapunk trifluor-acetát-só alakjában: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,88 (s, 1H); 8,79 (d, 1H, $J = 5,5\text{Hz}$); 8,53 (d, 1H, $J = 8,2\text{Hz}$); 7,99 (m, 1H); 7,59 (dd, 2H, $J = 6,9\text{Hz}$, $1,9\text{Hz}$); 7,43 (dd, 2H, $J = 6,9\text{Hz}$, $1,9\text{Hz}$); 7,15 (dd, 2H, $J = 8,6\text{Hz}$, $2,1\text{Hz}$); 7,08 (dd, 2H, $J = 8,6\text{Hz}$, $2,1\text{Hz}$); 5,23 (m, 1H); 3,40-3,10 (m, 6H); 2,94 (m, 2H); 1,49 (m, 2H); 1,32 (m, 6H); 0,90 (m, 2H).

26. példa

N-{4-[2-[(Fenil-metoxi-karbonil)-amino]-etil]-fenil}-4-ciano-benzolszulfonamid [(P26) képletű vegyület]

A 4. példa szerinti eljárást követve 2-(4-amino-fenil)-etil-karbaminsav-fenil-metil-észterből (ld. Fisher és munkatársai, 0 611 003 A1 számú európai szabadalmi bejelentés, 1994) és 4-ciano-benzolszulfonil-kloridból a cím szerinti vegyületet állítjuk elő: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ $^1\text{H-NMR}$

(400 MHz, CDCl_3) δ 7,81 (d, 2H, $J = 8,7\text{Hz}$); 7,69 (d, 2H, $J = 8,7\text{Hz}$); 7,32 (m, 5H); 7,06 (d, 2H, $J = 8,4\text{Hz}$); 6,96 (d, 2H, $J = 8,4\text{Hz}$); 6,75 (s, 1H); 5,06 (s, 2H); 4,71 (t, széles, 1H); 3,38 (q, 2H, $J = 6,9\text{Hz}$); 2,74 (t, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$).

27. példa

N-{4-{2-[(Fenil-metoxi-karbonil)-amino]-etil}-fenil}-4-(amino-oximido-metil)-benzolszulfonamid [(P27) képletű vegyület]

2,71 g (6,23 mmol) 26. példa szerinti nitril, 65 ml abszolút etanol, 5,17 g (37,4 mmol) finomeloszlású kálium-karbonát és 2,17 g (31,2 mmol) hidroxil-amin-hidroklorid elegyét 6 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az etanolt ezután csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A szilárd maradékot etil-acetátban oldjuk és három alkalommal vízzel mossuk. A szerves fázist vákuumban koncentrálnak, így 2,87 g (98%) cím szerinti vegyületet kapunk fehér por alakjában, amely elég tiszta ahhoz, hogy a következő lépésekben felhasználjuk: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,71 (s, 4H); 7,31 (m, 5H); 7,04 (d, 2H, $J = 8,4\text{Hz}$); 6,99 (d, 2H, $J = 8,4\text{Hz}$); 5,02 (s, 2H); 3,25 (t, 2H, $J = 6,8\text{Hz}$); 2,67 (t, 2H, $J = 6,7\text{Hz}$).

28. példa

N-{4-{2-[(Fenil-metoxi-karbonil)-amino]-etil}-fenil}-4-[5-(3-ciklopentil-propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-benzolszulfonamid [(P28) képletű vegyület]

0,468 g (1,00 mmol) 27. példa szerinti vegyület 5,0 ml

száraz piridinnel készült oldatához 0,175 g (1,00 mmol) 4-ciklopentil-butiril-kloridot adunk. Az elegyet 3,5 órán át visszafolytatás közben forraljuk. A piridint ezután csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiásan, 35% etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva tisztítjuk, így 0,152 g (26%) cím szerinti vegyületet kapunk; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (d, 2H, $J = 8,7\text{Hz}$); 7,81 (d, 2H, $J = 8,7\text{Hz}$); 7,31 (m, 5H); 7,03 (d, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$); 6,97 (d, 2H, $J = 8,4\text{Hz}$); 6,67 (s, 1H); 5,05 (s, 2H); 4,70 (t, széles, 1H); 3,37 (q, 2H, $J = 6,5\text{Hz}$); 2,91 (t, 2H, $J = 7,6\text{Hz}$); 2,72 (t, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$); 1,90-1,70 (m, 5H); 1,65-1,30 (m, 6H); 1,06 (m, 2H).

29. példa

N-[4-(2-Amino-etil)-fenil]-4-[5-(3-ciklopentil-propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-benzolszulfonamid [(P29) képletű vegyület]

0,145 g (0,246 mmol) 28. példa szerinti Cbz-amin, 0,02 g szénhordozós palládium-hidroxid és 5,0 ml jégecet elegyét 2 órán át hidrogénezzük. Az ecetsavat ezután csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen 10% ammónium-hidroxidot tartalmazó metanol és metilén-diklorid 1:9 térfogatarányú elegyével eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. Ily módon 0,058 g (52%) cím szerinti vegyületet különítünk el: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (d, 2H, $J = 8,6\text{Hz}$); 7,87 (d, 2H, $J = 8,5\text{Hz}$); 7,06 (d, 2H, $J = 8,6\text{Hz}$); 7,02 (d, 2H, $J = 8,7\text{Hz}$); 2,97 (t, 2H, $J = 7,5\text{Hz}$); 2,84 (t,

2H, $J = 6,9\text{Hz}$); 2,67 (t, 2H, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,90-1,75 (m, 5H); 1,70-1,40 (m, 6H); 1,12 (m, 2H).

30. példa

(R)-N-{4-{2-{[2-Hidroxi-2-(piridin-3-il)-etil]-amino}-etil}-fenil}-4-[5-(3-ciklopentil-propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-benzolszulfonamid [(P30) képletű vegyület]

0,053 g (0,117 mmol) 29. példa szerinti amin 30,0 ml száraz metanollal készült oldatához 0,021 g (0,175 mmol) 16. példa szerinti 3-piridin-epoxidot adunk. A keletkezett oldatot egy éjszakán át visszafolyatás közben forraljuk. Be párlás után a maradékot szilikagélen, 13% metanolt tartalmazó metilén-dikloriddal eluálva kromatográfiásan tisztítjuk, így 0,01 g (15%) cím szerinti vegyületet kapunk; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (d, 1H, $J = 1,9\text{Hz}$); 8,42 (dd, 1H, $J = 1,5\text{Hz}, 4,8\text{Hz}$); 8,13 (d, 2H, $J = 8,6\text{Hz}$); 7,85 (m, 3H); 7,40 (dd, 1H, $J = 4,8\text{Hz}, 7,8\text{Hz}$); 7,10 (d, 1H, $J = 8,6\text{Hz}$); 7,03 (d, 2H, $J = 8,6\text{Hz}$); 4,81 (dd, 1H, $J = 4,9\text{Hz}, 8,1\text{Hz}$); 2,96 (t, 2H, $J = 7,5\text{Hz}$); 2,93-2,70 (m, 6H); 1,90-1,72 (m, 5H); 1,68-2,48 (m, 4H); 1,42 (m, 2H); 1,11 (m, 2H).

31. példa

(R)-N-{4-{2-{[2-Hidroxi-2-(piridin-3-il)-etil]-amino}-etil}-fenil}-4-[4-(1-hidroxi-1-hexil-heptil)-5-metil-1,2,3-triazol-2-il]-benzolszulfonamid és

(R)-N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(piridin-3-il)-etil]-amino}-etil}-fenil}-4-[4-(1-(R,S)-hidroxi-heptil)-5-metil-1,2,3-

triazol-2-il]-benzolszulfonamid [(P31) általános képletű
vegyületek]

180 mg, a 14-19. példákban leírt eljárásokat követve előállított (R)-N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(piridin-3-il)-etil]-amino]-etil}-fenil}-4-(4-metoxi-karbonil-5-metil-1,2,3-triazol-2-il)-benzolszulfonamid 2 ml desztillált tetrahidrofuránnal készült oldatához argon alatt, 0°C-on 2 ml 2,0 mólos éteres n-hexil-magnézium-bromid-oldatot csepegtetünk. 5 perc eltelte után a reakcióelegyet 5 ml vizes ammónium-klorid-oldat óvatos hozzáadásával megbontjuk, majd a vizes réteget etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó nyers terméket preparatív rétegen, 2 x 0,5 mm vastagságú szilikagél lemezen kromatografálva és metilén-diklorid és metanol 9:1 térfogatarányú elegyével eluálva két, A (20 mg) és B (60 mg) sávot kapunk. A: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (d, 1H, $J = 2\text{Hz}$); 8,41 (dd, 1H, $J = 1,5\text{Hz}, 5\text{Hz}$); 8,01 (dd, 2H, $J = 2,5\text{Hz}, 6,5\text{Hz}$); 7,81 (m, 1H); 7,78 (dd, 2H, $J = 2,0\text{Hz}, 9,0\text{Hz}$); 7,37 (m, 1H); 7,07-7,02 (ABq, 4H, $J_{\text{ab}} = 8,5\text{Hz}$); 4,86 (s, CD_3OH); 4,79 (dd, 1H, $J = 7,5\text{Hz}, 8\text{Hz}$); 2,9-2,7 (m, 6H); 2,44 (s, 3H); 1,85 (m, 4H); 1,40-1,15 (m, 16H); 0,83 (t, 6H, $J = 7\text{Hz}$); ami a dihexil-tercier-alkohol adduktumra utal, a várt tömegspektrum 677, a talált 677. B: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (d, 1H, $J = 2\text{Hz}$); 8,41 (dd, 1H, $J = 1,5\text{Hz}, 5\text{Hz}$); 8,03 (d, 2H, $J = 9\text{Hz}$); 7,78 (d, 2H, $J = 9\text{Hz}$); 7,37 (dd, 1H, $J = 4,8\text{Hz}, 7,7\text{Hz}$); 7,07; 7,02 (ABq, 4H, $J_{\text{ab}} = 8\text{Hz}$); 4,86 (s, CD_3OH); 4,80 (m,

2H); 2,9-2,7 (m, 6H); 2,38 (s, 3H); 1,87 (m, 2H); 1,44 (m, 1H); 1,4-1,2 (m, 7H); 0,87 (t, 3H, $J = 7\text{ Hz}$) ami a mono-hexil-adduktra utal. A számított tömegspektrum 591 (a hexil-ketonra), a talált 593 (hexil-alkohol, a Grignard reagenssel in situ redukált közbenső termék keton).

A 14-31. példákban leírt eljárásokat követve a 2. táblázatban felsorolt (T2) általános képletű vegyületeket állítjuk elő.

2. táblázat

(T2) általános képletű vegyületek

Példa	R	$^1\text{H-NMR}$ adatok (CD_3OD)
32	4-izopropil-fenil	7,64 (d, 2H, $J = 8,0\text{ Hz}$), 7,33 (d, 2H, $J = 8,0\text{ Hz}$), 4,80 (m, 1H), 2,95-2,70 (m, 7H), 1,22 (d, 6H, $J = 6,7\text{ Hz}$)
33	4-jód-fenil, bisz(trifluor- -acetát)-só	7,84 (d, 2H, $J = 8,6\text{ Hz}$), 7,47 (d, 2H, $J = 8,6\text{ Hz}$), 5,19 (dd, 1H, $J = 10,1; 3,0\text{ Hz}$), 3,40-3,20 (m, 4H), 2,96 (m, 2H)
34	2-naftil	8,28 (s, 1H), 7,94 (m, 3H), 7,72 (dd, 1H, $J = 8,7; 1,9\text{ Hz}$), 7,60 (m, 2H)
35	3-kinolinil bisz(trifluor- -acetát)-só	9,01 (d, 1H, $J = 2,3\text{ Hz}$), 8,76 (d, 1H, $1,8\text{ Hz}$), 8,08 (d, 1H, $J = 8,7\text{ Hz}$), 8,04 (d, 1H, $J = 8,0\text{ Hz}$), 7,93 (m, 1H), 7,73 (m, 1H)

36	4-[(N-hexil,N-metil-amino-karbonil)-amino]-fenil, bisz(trifluor-acetát)-só	5,12 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 3,40-3,10 (m, 6H), 2,99 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,31 (m, 6H), 0,88 (m, 3H)
37	4-(3-hexil-2-imidazolidinon-1-il)-fenil, bisz(trifluor-acetát)-só	5,15 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,40-3,15 (m, 6H), 2,94 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,32 (m, 6H), 0,89 (m, 3H).
38	4-[(1-oxo-heptil)-amino]-fenil, bisz(trifluor-acetát)-só	2,35 (tr, 2H, J=7,5 Hz), 1,65 (kvín., 2H, J=7,1 Hz), 1,32 (m, 6H), 0,892 (tr, 3H, J=6,8Hz).
39	4-[(1-oxo-4-fenil)-butil]-amino]-fenil, bisz(trifluor-acetát)	7,34-7,25 (m, 4H), 7,15-7,05 (m, 5H), 2,71 (tr, 2H, J=7,7Hz), 2,36 (tr, 2H, J=7,4 Hz), 1,96 (m, 2H).
40	4-[(propoxi-karbonil)-amino]-fenil	4,07 (tr, 2H, J=6,6 Hz), 1,67 (szext, 2H, J=7,0 Hz), 0,968 (tr, 3H, J=7,4 Hz).
41	4-[[[(fur-2-il-metil)-amino]-karbonil]-amino]-fenil}, bisz(trifluor-acetát)-só	7,40 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 6,32 (dd, 1H, J = 2,9; 1,8 Hz), 6,23 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 4,34 (s, 2H)
42	4-[[[(2-fenil-etil)-amino]-karbonil]-amino]-fenil}, bisz(trifluor-acetát)-só	7,38-7,02 (m, 9H), 3,50-3,15 (m, 6H), 2,80 (m, 2H)
43	4-[[[(2-indol-3-il-etil)-amino]-karbonil]-amino]-fenil}	7,58-7,53 (m, 3 H), 7,42-7,30 (m, 4 H), 7,08-6,94 (m, 7H), 3,48 (tr, 2 H, J=6,9 Hz) 2,94 (tr, 2H, J=6,8 Hz).
44	4-[[[(oktil-amino)-karbonil]-amino]-fenil}, bisz(trifluor-acetát)-só	2,94 (m, 2H), 1,51 (tr, 2H, J=6,8 Hz), 1,30 (m, 10H), 0,884 (tr, 3H, J=6,9 Hz).

45	1-[(hexil-amino)-karbonil]-indolin-5-il	7,83 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 7,48 (m, 2H), 3,92 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 3,1-3,2 (két átfedő t, 4H), 1,54 (m, 2H), 1,30 (m, 6H), 0,90 (t, 3H, J = 6,8 Hz).
46	1-[(oktil-amino)-karbonil]-indolin-5-il	7,83 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 7,48 (m, 2H), 3,92 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 3,1-3,2 (két átfedő t, 4H), 1,63 (m, 2H), 1,30 (m, 10H), 0,89 (t, 3H, J = 6,9 Hz).
47	1-[(N-metil,N-oktil-amino)-karbonil]-indolin-5-il	7,53 (m, 2H), 6,90 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 3,89 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 3,26 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 3,04 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 2,91 (s, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,27 (m, 10H), 0,87 (t, 3H, J = 6,8).
48	1-(1-oxo-nonil)-indolin-5-il	7,49 (m, 2H), 8,09 (d, 1H, J=9,1), 4,04 (t, 2H, J=8,5), 3,07 (t, 2H, J=8,5), 2,41 (t, 2H, J=7,5), 1,62 (m, 2H), 1,30 (m, 10H), 0,88 (t, 3H, J=6,8)
49	1-(4-metil-tiazol-2-il)-indolin-5-il	7,87 (d, 1H, J= 8,6 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 2,0; 8,6 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,48 (s, 1H), 4,08 (t, 2H, J = 8,7 Hz), 3,25 (t, 2H, J = 8,7 Hz), 2,30 (s, 3H).
50	1-(4-oktil-tiazol-2-ol)-indolin-5-il	7,97 (d, 1H, J= 8,6 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 2,0; 8,6 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,49 (s, 1H), 4,06 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 3,24 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 2,62 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 1,68 (m, 2H), 1,2-1,4 (m, 10H), 0,88 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

51	1-(4-etil-5-metil- -tiazol-2-il)- -indolin-5-il	7,87 (d, 1H, J= 8,5 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 2,0, 8,5 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 4,02 (t, 2H, J = 8,7 Hz), 3,20 (t, 2H, J = 8,7 Hz), 2,56 (q, 2H, J = 7,7 Hz), 2,26 (s, 3H), 1,20 (t, 3H, J = 7,7 Hz).
52	4-(3-oktil-2- -imidazolidinon-1- -il)-fenil	4,78 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,24 (t, 2H, 8Hz), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,35-1,25 (m, 10H), 0,88 (t, 2H, 8Hz).
53	4-[3-(4,4,4-trifluor- -butil)-2-imidazoli- dinon-1-il]-fenil, bisz(trifluor- -acetát)-só	3,86 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,40-3,20 (m, 6H), 2,19 (m, 2H), 1,82 (kvin, J = 7,9 Hz, 2H)
54	4-[3-(3-fenil-pro- pil)-2-imidazoli- dinon-1-il]-fenil, bisz(trifluor- -acetát)-só	7,20 (m, 4H), 7,10 (m, 1H), 5,15 (dd, 1H, 9,6,4Hz), 3,75 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,36-3,20 (m, 6H), 2,95-2,91 (m, 2H), 2,65 (t, 2H, 8Hz), 1,90 (kv, 2H, 8Hz).
55	4-[3-(4,4,5,5,5-pen- tafluor-pentil)-2- -imidazolidinon-1- -il]-fenil, bisz- (trifluor-acetát)-só	3,87 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,40-3,20 (m, 6H), 2,14 (m, 2H), 1,86 (kvin, J = 7,8 Hz, 2H)
56	4-[3-(2-ciklohexil- -etil)-2-imidazoli- dinon-1-il]-fenil bisz(trifluor- -acetát)-só	3,82 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,87-2,70 (m, 6H), 1,78-1,63 (m, 5H), 1,41 (kvart., 2H, J=7,2 Hz), 1,30-1,18 (m, 4H), 0,949 (m, 2H).
57	4-{3-[3-(4-klór- -fenil)-propil]-2- -imidazolidinon- -1-il]-fenil	7,19 (s, 4H), 4,79 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,63 (t, 2H, 7,6Hz), 1,91-1,83 (m, 2H).

58	4-(3-pentil-2-imidazolidinon-1-il)-fenil, bisz-(trifluor-acetát)-só	3,82 (m, 2 H), 3,53 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 1,57 (kvint., 2H, J=7,4 Hz), 1,39-1,28 (m, 4H), 0,916, (tr, 3H, J=7,1 Hz).
59	4-[3-(3-ciklopentil-propil)-2-imidazolidinon-1-il]-fenil	3,81 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,23 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,78 (m, 3H), 1,57 (m, 6H), 1,33 (m, 2H), 1,17 (m, 2H)
60	4-[3-(ciklopentil-etil)-2-imidazolidinon-1-il]-fenil, bisz(trifluor-acetát)-só	3,83 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 1,81 (m, 4H), 1,65-1,53 (m, 5H), 1,16 (m, 2H).
61	4-[3-(3-ciklohexil-propil)-2-imidazolidinon-1-il]-fenil	3,83 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,22 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,71 (m, 5H), 1,56 (m, 2H), 1,20 (m, 6H), 0,88 (m, 2H)
62	4-[3-(2,2-dimetil-hexil)-2-imidazolidinon-1-il]-fenil	3,82 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 1,28 (m, 6H), 0,93 (m, 3H), 0,91 (s, 6H)
63	4-(3-hexil-2-imidazolon-1-il)-fenil	6,93 (d, 1H, 4Hz), 6,70 (d, 1H, 4Hz), 4,79 (m, 1H), 3,64 (t, 2H, 8Hz), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,35-1,28 (m, 6H), 0,91-0,86 (m, 3H).
64	4-[3-(4,4,4-trifluor-butil)-2-imidazolon-1-il]-fenil	6,97 (d, 1H, 3Hz), 6,73 (d, 1H, 3Hz), 3,73 (t, 2H, 7Hz), 2,23-2,19 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 2H).
65	4-(3-oktil-2-imidazolon-1-il)-fenil	6,93 (d, 1H, 4Hz), 6,69 (d, 1H, 4Hz), 3,64 (t, 2H, 7Hz), 1,70-1,63 (m, 2H), 1,33-1,23 (m, 10H), 0,90-0,85 (m, 3H).

66	4-[3-(3-ciklopentil- -propil)-2-imidazo- lon-1-il]- -fenil	6,93 (d, 1H, 3Hz), 6,69 (d, 1H, 3Hz), 3,63 (t, 2H, 7Hz), 1,80-1,47 (m, 11H), 1,35-1,29 (m, 2H), 1,13-1,02 (m, 2H).
67	4-(2-oktil-3-oxo- -1,2,5-triazol- -4-il)-fenil	8,25 (s, 1H), 3,79 (t, 2H, 7Hz), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,36-1,25 (m, 10H), 0,91-0,86 (m, 3H).
68	4-(4-hexil-5- -tetrazolon-1-il)- -fenil	3,98 (t, 2H, J=7,1Hz), 2,9-2,7 (m, 6H), 1,82 (q, 2H, J=7 Hz), 1,4-1,27 (m, 6H), 0,89 (t, 3H, J=7Hz)
69	4-(4-oktil-5- -tetrazolon-1-il)- -fenil	3,98 (t, 2H, J=7,1Hz), 2,9-2,7 (m, 6H), 1,83 (m, 2H), 1,4-1,2 (m, 10H), 0,87 (t, 3H, J=7 Hz)
70	4-[(3-ciklopentil- -propil)-5-tetrazo- lon-1-il]-fenil	3,97 (t, 2H, J=7,1Hz), 2,9-2,7 (m, 9H), 1,9-1,7 (m, 5H), 1,6 (m, 1H), 1,5 (m, 1H), 1,37(m, 2H), 1,07(m, 1H)
71	4-(2-pentil- -oxazol-5-il)- -fenil	7,48 (s, 1H), 4,82 (m, 1H), 2,92-2,70 (m, 8H), 1,80 (m, 2H), 1,39 (m, 4H), 0,92 (m, 4H)
72	4-(2-oktil- -oxazol-5-il)- -fenil	7,52 (s, 1H), 5,09 (m, 1H), 3,01-2,82 (m, 8H), 1,77 (m, 2H), 1,37-1,27 (m, 10H), 0,87 (m, 1H)
73	4-[2-(2-ciklopentil- -etil)-oxazol- -5-il]-fenil	7,52 (s, 1H), 4,80 (m, 1H), 2,94-2,70 (m, 8H), 1,79 (m, 5H), 1,62 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,12 (m, 2H)
74	4-[(4-etil-5-metil- -tiazol-2-il)- -amino]-fenil	7,62 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 9 Hz), 2,53 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 2,23 (s, 3H), 1,18 (t, 3H, J = 7,5 Hz)

75	4-[(4,5,6,7-tetra- hidrobenzotiazol- -2-il)-amino]- -fenil	7,54 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7,48 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 2,54 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 1,75 (m, 4H)
76	4-(2-hexil-imidazol- -4-il)-fenil	7,75 (s, 1H), 5,04 (m, 1H), 3,29- 3,20 (m, 4H), 2,97-2,90 (m, 4H), 1,82 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 6H), 0,9 (m, 3H)
77	4-(1-metil-2-oktil- -imidazol-5-il)- -fenil	7,92 (s, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,84 (s, 3H), 3,48-3,25 (m, 4H), 3,05-2,95 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,50-1,26 (m, 10H), 0,89 (m, 3H)
78	4-[1-metil-2-(2- -ciklopentil-etil)- -imidazol-5-il]-fenil	7,41 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,96-2,68 (m, 8H), 1,90-1,79 (m, 9H), 1,16 (m, 2H)
79	4-{1-metil-2-[2-(4- -fluor-fenil)-etil]- -imidazol-5-il}-fenil	7,40 (s, 1H), 7,10-6,95 (m, 4H), 4,91 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,0 (bs, 4H)
80	4-(5-pentil-1,2,4- -oxadiazol-3-il)- -fenil	2,96 (t, 2H, $J=7,6$ Hz), 1,84 (t, 2H, $J=7,4$ Hz), 1,39 (m, 4H), 0,92 (t, 3H, $J=7,1$)
81	4-[5-(2-ciklopentil- -etil)-1,2,4-oxa- diazol-3-il]- -fenil	2,98 (t, 2H, $J=7,5$ Hz), 1,84 (m, 5H), 1,70-1,50 (m, 4H), 1,16 (m, 2H)
82	4-(5-hexil-1,2,4- -oxadiazol-3-il)- -fenil	2,96 (t, 2H, $J=7,5$ Hz), 1,84 (kvint., 2H, $J=7,4$ Hz), 1,48-1,28 (m, 6H), 0,90 (t, 3H, $J=7,0$ Hz)
83	4-(5-heptil-1,2,4- -oxadiazol-3-il)- -fenil	2,96 (t, 2H, $J=7,5$ Hz), 1,84 (kvint., 2H, $J=7,0$ Hz), 1,46-1,26 (m, 8H), 0,89 (t, 3H, $J=6,9$ Hz)

84	4-[5-(hexil-tio)- -1,2,4-triazol-3- -il]-fenil	3,11(t,2H,J=7,3Hz), 2,98-2,84 (m,4H), 2,76 (t,2H,J=7,3Hz), 1,65 (q,2H,J=7,3Hz), 1,37 (q,2H,J=7,1Hz), 1,28-1,23 (m,4H), 0,84 (t,3H,J=6,9Hz)
85	4-[[4-(4-propil- -piperidin-1-il)- -1,1-dioxo-1,2,5- -tiadiazol-3-il]- -amino]-fenil	8,84 (s, 1H), 8,75(d, 1H, J=5,07 Hz), 8,46(d, 1H, J=8Hz), 7,15 & 7,08 mini (d, 2H, J=8Hz), 0,92(t, 3H, J=7Hz)
86	4-[[4-(hexil- -metil-amino)- -1,1-dioxo-1,2,5- -tiadiazol-3-il]- -amino]-fenil	7,15(d, 2H, J=8,5Hz), 7,12(d, 2H, J=8,5Hz), 5,19(dd, 1H, 3,1Hz, 9Hz), 2,93(m, 2H), 0,90(t, 3H, 6,8Hz)
87	4-[[4-(heptil- -metil-amino)- -1,1-dioxo-1,2,5- -tiadiazol-3-il]- -amino]-fenil	7,16(d, 2H, J=8,8Hz), 7,11(d, 2H, J=8,8 Hz), 5,01(dd, J=3,2Hz, 9,9Hz), 2,92(m, 2H), 1,68(m, 2H)
88	4-(1-oktil-2,4- -imidazolidin-dion- -3-il)-fenil	4,09 (s, 2H), 3,41 (t, 2H, 7Hz), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,30-1,25 (m, 10H), 0,91-0,86 (m, 3H).
89	4-[3-(3-nitro- -fenil)-pirazolon- -1-il)-fenil	8,55 (t,1H,J=1,9Hz), 8,47 (d, 1H,J=2,0Hz), 8,37 (dd,1H, J=3,2Hz), 8,14 (d,2H,J=8,9Hz), 8,08 (t,2H,J=8,51Hz), 7,74(d, 3H,J=8,9Hz), 7,56 (t,1H,J=8,0 Hz), 7,33 (dd,1H,J=4,8Hz), 7,04 (dd,4H,J=6,6Hz), 4,75 (t, 1H,J=2,1Hz), 2,83-2,69 (m,6H)

A kereskedelembe kapható (R)-sztirol-epoxidból kiindulva, és a 17., 18. és 25. példákban leírt eljárásokat követve a 3. táblázatban felsorolt (T3) általános képletű vegyületeket állítjuk elő.

3. táblázat

(T3) általános képletű vegyületek

Példa	R	¹ H-NMR adatok (CD ₃ OD)
90	4-jód-fenil, trifluor-acetát-só	7,84 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 8,5 Hz)
91	2-naftil, trifluor-acetát-só	8,31 (s, 1H), 7,96-7,90 (m, 3H), 7,74 (dd, 1H, J = 1,8; 8,7 Hz), 7,63 (t, 1H), 7,58 (t, 1H)
92	3-kinolinil, trifluor-acetát-só	9,01 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,75 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,92 (t, 1H, J = 7,0 Hz), 7,72 (t, 1H, J = 7,1 Hz)

93. példa

(R)-N-{4-{2-[[2-Hidroxi-2-(piridin-3-il)-etil]-amino]-2-metil-propil}-fenil}-4-(3-hexil-2-imidazolidinon-1-il)-benzolszulfonamid [(P93) képletű vegyület]

160 mg (1,32 mmol) 16. példa szerinti piridin-epoxid és 1,2 g (7,3 mmol), a J. Biol. Chem. 1981, 256, 11944-50 irodalmi helyen leírt módon előállított 4-amino-a,a-dimetil-fenetil-amin 8 ml metanollal készült oldatát 16 órán át

visszafolytatás közben forraljuk. Lehűtés után a reakció-elegyet koncentráljuk, és gyors kromatográfiás eljárással (szilikagél, CH_2Cl_2 :10% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5) tisztítjuk, így 23 mg (0,080 mmol) terméket kapunk olaj alakjában.

A fenti termékből 18 mg-ot (0,063 mmol) 1 ml metiléndikloridban és 0,05 ml piridinben oldunk. A keletkezett oldatot 0°C-ra hűtjük, és 22 mg (0,063 mmol) 4-(3-hexil-2-imidazolidinon-1-il)-benzolszulfonil-kloridot adunk hozzá. Az elegyet 0°C-on 20 órán át keverjük, majd gyors kromatográfiás eljárással (szilikagél, CH_2Cl_2 :10% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5) tisztítjuk, így 21 mg (0,035 mmol) kívánt terméket kapunk olaj alakjában: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H); 8,44 (d, 1H, $J = 5,0\text{Hz}$); 7,83 (d, 1H, $J = 7,9\text{Hz}$); 7,63 (m, 4H); 7,40 (dd, 1H, $J = 5,0\text{Hz}, 7,9\text{Hz}$); 6,98 (m, 4H); 4,72 (dd, 1H, $J = 4,0\text{Hz}, 8,4\text{Hz}$); 3,80 (m, 2H); 3,49 (m, 2H); 3,22 (t, 2H, $J = 7,2\text{Hz}$); 2,78 (m, 2H); 2,62 (m, 2H); 1,55 (m, 2H); 1,31 (m, 6H); 1,01 (s, 3H); 0,99 (s, 3H); 0,89 (m, 3H).

A fentebb leírt eljárást követve a 4. táblázatban felsorolt (T4) általános képletű vegyületeket állítjuk elő.

4. táblázat

(T4) általános képletű vegyületek

Példa	R	^1H -NMR adatok (CD_3OD)
94	4-jód-fenil	7,82 (d, 2H, $J=8,6$), 7,42 (d, 2H, $J=8,6$)
95	4-[[(hexil-amino)- -karbonil]-amino]- -fenil	7,55 (d, 2H, $J=8,8$), 7,42 (d, 2H, $J=8,8$), 3,11 (t, 2H, $J=7,0$), 1,49 (m, 2H), 1,30 (m, 6H), 0,89 (m, 3H)

96. példa

(R)-4-Amino- α -(bróm-metil)-3,5-diklór-benzil-alkohol-
-[dimetil-(1,1-dimetil-etil)-szilil]-éter [(P96) képletű
vegyület]

2,1 g (7,4 mmol) (R)-4-amino- α -(bróm-metil)-3,5-diklór-
-benzil-alkohol (ld. Judkins és munkatársai, 0 460 924 számú
európai szabadalmi bejelentés) és 0,75 g (11,1 mmol) imi-
dazol 6 ml dimetil-formamiddal készült, jeges-vízes fürdőben
hűtött oldatához keverés közben 1,67 g (11,1 mmol) terc-bu-
til-dimetil-szilil-klorid 15 ml dimetil-formamiddal készült
oldatát adagoljuk lassan. Ezután az elegyet szobahőmérsékle-
ten 3 órán át keverjük, majd 300 ml vízbe öntjük, és a ter-
méket dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist telített
vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített vizes
nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárít-
juk, majd szárazra pároljuk. A nyers terméket szilikagélen
hexán és etil-acetát 95:5 térfogatarányú elegyével eluálva
kromatografáljuk, így 2,73 g (93%) cím szerinti vegyületet
különítünk el: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,14 (s, 2H); 4,67
(dd, 1H, $J = 2,1\text{Hz}, 6,4\text{Hz}$); 3,33 (m, 2H); 0,87 (s, 9H); 0,89
(s, 6H).

97. példa

(R)-N-[2-(4-Amino-fenil)-etil]-2-{[dimetil-(1,1-dimetil-
etil)-szilil]-oxi}-2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-etil-amin
[(P97) képletű vegyület]

2,73 g (6,86 mmol) 96. példa szerint előállított O-

-TBDMS-bróm-vegyületet 50 ml acetonitrilben oldunk, és az oldathoz 1,86 g (13,72 mmol) 4-amino-fenetil-amint, majd 3,58 ml (20,6 mmol) N,N'-diizopropil-etil-amint adunk. Az elegyet 48 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd koncentráljuk, és a maradékot szilikagélen, etil-acetát és hexán 50:50 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk. Ily módon 2,3 g (75%) cím szerinti vegyületet különítünk el: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,08 (s, 2H); 6,94 (AA', 2H, $J = 8,4\text{Hz}$); 6,60 (BB', 2H, $J = 8,4\text{Hz}$); 4,63 (m, 1H); 4,37 (s, 2H); 3,53 (széles s, 2H); 2,87-2,60 (m, 6H); 0,80 (s, 9H); -0,03 (s, 6H).

98. példa

(R)-N-[2-(4-Amino-fenil)-etil]-2-hidroxi-2-(4-amino-3,5-diklórfenil)-etil-amin [(P98) képletű vegyület]

2,2 g (4,8 mmol) 97. példa szerinti szilil-vegyület 20 ml tetrahidrofuránnal készült, kevert oldatához szobahőmérsékleten 10 ml 1 mólos tetrahidrofurános tetrabutil-ammónium-fluorid-oldatot adunk egy részletben. Az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd betöményítjük, és szilikagélen metanol és metilén-diklorid 10:90 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk. 1,59 g (97%) cím szerinti vegyületet kapunk: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,15 (s, 2H); 6,92 (AA', 2H, $J = 8,3\text{Hz}$); 6,60 (BB', 2H, 8,3Hz); 4,58 (m, 1H); 2,83-2,65 (m, 6H).

99. példa

(R)-N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-etil]-

-amino}-etil}-fenil}-4-(hexil-amino-karbonil-amino)-
-benzolszulfonamid [(P99) képletű vegyület]

A 18. és 25. példában leírt eljárást követve a 98. példa szerinti anilin-származékból állítjuk elő a cím szerinti vegyületet: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,57 (AA', 2H, $J = 2,7\text{Hz}$); 7,42 (BB', 2H, $J = 2,7\text{Hz}$); 7,16 (s, 2H); 7,04 (AA', 2H, $J = 2,0\text{Hz}$); 7,00 (BB', 2H, $J = 2,0\text{Hz}$); 4,58 (t, 1H, $J = 7,1\text{Hz}$); 3,14 (t, 1H, $J = 7,0\text{Hz}$); 2,80 (m, 2H); 2,73 (m, 4H); 1,49 (m, 2H); 1,32 (m, 6H); 0,90 (t, 3H, $J = 6,7\text{Hz}$). ESI MS m/z 622 (M).

A 96-99. példákban leírt eljárást követve az 5. táblázatban felsorolt (T5) általános képletű vegyületeket állítjuk elő.

5. táblázat

(T5) általános képletű vegyületek

Példa	R	$^1\text{H-NMR}$ adatok (CD_3OD)
100	1-[(oktil-amino)- -karbonil]- -indolin-5-il	7,82 (d, 1H, $J=9,2\text{ Hz}$), 7,47 (m, 2H), 3,93 (t, 2H, $J=9,0\text{ Hz}$), 3,18 (m, 4H), 1,53 (m, 2H), 1,31 (m, 10H), 0,88 (t, 3H, $J=7,1\text{ Hz}$)
101	4-(3-hexil-2- -imidazolidinon- -1-il)-fenil	7,68-7,60 (AA'BB', 4H), 3,82 (t, 2H, $J=6,2\text{ Hz}$), 3,52 (t, 2H, $J=6,2\text{ Hz}$), 3,30 (t, 2H, $J=6,0\text{ Hz}$), 1,54 (m, 2H), 1,31 (m, 6H), 0,89 (t, 3H, $J=6,0\text{ Hz}$)
102	4-(3-oktil-2- -imidazolidinon- -1-il)-fenil	7,65-7,60 (AA'BB', 4H), 3,82 (t, 2H, $J=6,2\text{ Hz}$), 3,52 (t, 2H, $J=6,2\text{ Hz}$), 3,29 (t, 2H, $J=6,0\text{ Hz}$), 1,54 (m, 2H), 1,30 (m, 10H), 0,87 (t, 3H, $J=6,1\text{ Hz}$)

103. példa

(R)-N-{4-{2-[[2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amino]-etil}-fenil}-benzolszulfonamid [(P103) képletű vegyület]

5 g 4-amino-fenetil-alkoholt 50 ml dimetil-formamiddal készült oldatban 5,5 g terc-butil-dimetil-szilil-kloriddal és 2,5 g imidazollal szililezünk szobahőmérsékleten egy éjszakán át. Vizes ammónium-kloridos feldolgozás után a terméket extrakcióval különítjük el, így 6,6 g O-TBDMS étert kapunk. Ezt az anilin-származékot azután piridin és metilén-diklorid elegyében benzolszulfonil-kloriddal kapcsoljuk, és kromatográfiás tisztítás után 80%-nál magasabb hozamban kapjuk a szulfonamidot. A szulfonamidról a TBDMS csoportot metanolos hidrogén-kloriddal szobahőmérsékleten, 30 perc alatt eltávolítjuk. A nyers alkoholt Jones reagenssel acetonban, szobahőmérsékleten 30 perc alatt a megfelelő karbonsavvá oxidáljuk, amelyet etil-acetátos extrakcióval különítünk el.

180 mg (R)-oktopamin és 300 mg előző lépésben kapott 4-(N-benzolszulfonamido)-fenil-ecetsav 7 ml dimetil-formamiddal készült oldatához 0,5 ml trietil-amint és 490 mg benzotriazolil-N-oxi-trisz(dimetil-amino)-foszfónium-hexafluor-foszfátot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd szilikagélen gyorsan kromatografáljuk, eluálószerként kloroform és metanol 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk, így 322 mg tisztított amidot különítünk el.

220 mg ilyen amid 13 ml 1,0 mólos tetrahidrofurános

borán-oldattal készült oldatát argon atmoszférában 2 órán át visszafolytatás közben forraljuk, majd 3 ml N,N-dimetil-amino-etanol hozzáadása után a forralást további egy órán át folytatjuk. Az oldószert és az illékony komponensek feleslegét vákuumban eltávolítjuk, és a visszamaradó szilárd anyagot acetonban felvesszük és preparatív szilikagél rétegen etil-acetát és metanol 9:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk. Ily módon 61 mg cím szerinti vegyületet kapunk: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7,73 (dt, 2H, $J = 2,1\text{Hz}, 8,2\text{Hz}$); 7,53 (tt, 1H, $J = 1,4\text{Hz}, 7,6\text{Hz}$); 7,44 (t, 2H, $J = 8\text{Hz}$); 7,18 (d, 2H, $J = 8,4\text{Hz}$); 7,05 (ABq, 4H, $J_{\text{ab}} = 8,5\text{Hz}$); 6,76 (d, 2H, $J = 8,4\text{Hz}$); 4,75 (dd, 1H, $J = 7,5\text{Hz}, 7,6\text{Hz}$); 3,05-2,90 (m, 4H); 2,81 (t, 2H, $J = 7,6\text{Hz}$). Tömegspektrum: számított: 412,5; talált: 413,2.

104. példa

(R)-N-{4-{2-[[2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amino]-etil}-fenil}-4-jód-benzolszulfonamid [(P104) képletű vegyület]

A 103. példában leírt eljárást követve állítjuk elő a cím szerinti vegyületet: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7,77 (d, 2H, $J = 8,5\text{Hz}$); 7,43 (d, 2H, $J = 8,5\text{Hz}$); 7,15 (d, 2H, $J = 8,5\text{Hz}$); 7,02 (ABq, 4H, $J_{\text{ab}} = 8,7\text{Hz}$); 6,75 (d, 2H, $J = 8,5\text{Hz}$); 4,67 (dd, 1H, $J = 4,4\text{Hz}, 6,6\text{Hz}$); 2,90-2,66 (m, 6H). Tömegspektrum: számított: 538,4; talált: 538,9.

105. példa

3-(2-Bróm-acetil)-benzonitril [(P105) képletű vegyület]

1,02 g (7,04 mmol) 3-acetil-benzonitril 70 ml dietil-éterrel készült oldatához 1,02 g (3,52 mmol, 0,5 ekvivalens) dibróm-barbitursavat adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. A képződött fehér zagyot szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot gyors kromatográfiás eljárással szilikagélen, 20% etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva tisztítjuk. Ily módon 1,28 g (81%) cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyagként: ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,26 (t, 1H, $J = 1,4\text{Hz}$); 8,20 (td, 1H, $J = 1,5\text{Hz}$, $8,0\text{Hz}$); 7,87 (dd, 1H, $J = 1,3\text{Hz}$, $7,8\text{Hz}$); 7,64 (t, 1H, $J = 7,9\text{Hz}$); 4,40 (s, 2H).

106. példa

(R)- α -(Bróm-metil)-3-ciano-fenil-metanol [(P106) képletű vegyület]

181 mg (0,623 mmol) (R)-tetrahydro-1-metil-3,3-difenil-1H,3H-pirrolo[1,2-c]oxaborol-borán (R-OAB katalizátor) 6 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához 0°C -on, cseppenként 6,24 ml (6,24 mmol) 1 mólos tetrahidrofurános borán-oldatot adunk. A képződött tiszta oldatot 5 percig keverjük, majd 1,27 g (5,67 mmol) 105. példa szerinti bróm-ke-ton 6 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adagoljuk hozzá lassan, 1 óra alatt. A reakcióelegyet még további 30 percig keverjük, majd 6 ml metanol cseppenkénti adagolásával megbontjuk, és bepároljuk. Szilikagélen, 20-25% etil-acetátot tartalmazó hexánnal végzett gyors kromatografálás után 944 mg (74%) cím szerinti vegyületet kapunk tiszta olaj

alakjában, amely kristályosodik: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (d, 1H, $J = 1,5\text{Hz}$); 7,62-7,60 (m, 2H); 7,48 (t, 1H, $J = 7,7\text{Hz}$); 4,95 (dd, 1H, $J = 3,4\text{Hz}, 8,4\text{Hz}$); 3,63 (dd, 1H, $J = 3,4\text{Hz}$); 3,49 (dd, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$).

107. példa

(R)-(3-Ciano-fenil)-oxirán [(P107) képletű vegyület]

937 mg (4,14 mmol) 106. példa szerinti brómhidrin 8 ml metanollal készült oldatához 601 mg (4,35 mmol, 1,05 ekvivalens) kálium-karbonátot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 7 órán át keverjük. Ezután etil-acetáttal hígítjuk, vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Szilikagélen, 20% etil-acetátot tartalmazó hexánnal végzett gyors kromatográfiás tisztítás után 573 mg (95%) cím szerinti vegyületet kapunk: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,59-7,55 (m, 2H); 7,49 (dd, 1H, $J = 1,6\text{Hz}, 7,9\text{Hz}$); 7,44 (t, 1H, $J = 7,7\text{Hz}$); 3,87 (dd, 1H, $J = 2,5\text{Hz}, 4,0\text{Hz}$); 3,17 (dd, 1H, $J = 4,1\text{Hz}, 5,5\text{Hz}$); 2,74 (dd, 1H, $J = 2,5\text{Hz}, 5,4\text{Hz}$).

108. példa

(R)-N-[2-(4-Amino-fenil)-etil]-2-hidroxi-2-(3-ciano-fenil)-etil-karbaminsav-1,1-dimetil-etil-észter [(P108) képletű vegyület]

A 17. és 18. példában leírt eljárást követve a 107. példa szerinti epoxidból állítjuk elő a cím szerinti vegyületet: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,58-7,52 (széles m, 3H); 7,41 (t, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$); 6,89 (széles d, 2H, $J = 7,6\text{Hz}$);

6,65 (széles d, 2H, $J = 7,8\text{Hz}$); 4,82 (széles dd, 1H, $J = 2,7\text{Hz}$, $7,9\text{Hz}$); 3,42-3,05 (széles m, 4H); 2,75-2,55 (széles m, 2H).

109. példa

(R)-N-{4-{2-[[2-Hidroxi-2-(3-ciano-fenil)-etil]-amino]-etil}-fenil}-4-(hexil-amino-karbonil-amkino)-benzol-szulfonamid [(P109) képletű vegyület]

A 25. példában leírt eljárást követve a 108. példa szerinti Boc-anilin-származékból állítjuk elő a cím szerinti vegyületet: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70 (s, 1H); 7,63-7,57 (m, 4H); 7,48 (t, 1H, $J = 7,7\text{Hz}$); 7,43 (d, 2H, $J = 8,9$); 7,06 (d, 2H, $J = 8,5\text{Hz}$); 6,99 (d, 2H, $J = 8,5\text{Hz}$); 4,77 (dd, 1H, $J = 3,9\text{Hz}$, $8,5\text{Hz}$); 3,15 (t, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$); 2,86-2,69 (m, 6H); 1,49 (széles m, 2H); 1,31 (széles m, 6H); 0,90 (széles t, 3H).

110. példa

(R)-N-{4-{2-[[2-Hidroxi-2-(3-ciano-fenil)-etil]-amino]-etil}-fenil}-3-kinolinszulfonamid [(P110) képletű vegyület]

A 25. példában leírt eljárást követve a 108. példa szerinti Boc-anilin-származékból és 3-kinolin-szulfonil-kloridból állítjuk elő a cím szerinti vegyületet: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9,02 (d, 1H, $J = 2,3\text{Hz}$); 8,68 (d, 1H, $J = 1,9\text{Hz}$); 8,06 (d, 1H, $J = 8,3\text{Hz}$); 8,02 (d, 1H, $J = 7,9\text{Hz}$); 7,90 (ddd, 1H, $J = 1,4\text{Hz}$, $7,0\text{Hz}$, $8,4\text{Hz}$); 7,72-7,69 (m, 2H, 7,62-7,58 (m, 2H); 7,47 (t, 1H, $J = 7,7\text{Hz}$); 7,07 (d, 2H, $J =$

8,7Hz); 7,03 (d, 2H, J = 8,7Hz); 4,76 (dd, 1H, J = 4,0Hz, 8,5Hz); 2,85-2,68 (m, 6H).

A 14-31. példákban leírt eljárást követve állítjuk elő a 6. táblázatban felsorolt (T6) általános képletű vegyületeket.

6. táblázat

(T6) általános képletű vegyületek

Példa	R	¹ H-NMR adatok (CD ₃ OD)
111	4-(3-hexil-2,4-imidazolidindion-1-il)-fenil	4,40 (s,2H), 3,54 (m, 2H), 1,68-1,59 (m, 2H), 1,37-1,28 (m, 6H), 0,91 (m, 3H).
112	4-(3-oktil-2,4-imidazolidindion-1-il)-fenil	4,40 (s,2H), 3,52 (m, 2H), 1,68-1,59 (m, 2H), 1,38-1,23 (m, 10H), 0,89 (m, 3H).
113	4-[2-(4-ciklohexil-butyl)-oxazol-5-il]-fenil trihidroklorid	7,66 (s, 1H), 5,35 (m, 1H), 3,22-3,32 (m, 5H), 2,95 (m, 2H), 2,90 (t, J=6,5Hz, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,69 (m, 5H), 1,45 (m, 2H), 1,24 (m, 6H), 0,89 (m, 2H)
114	4-{2-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-oxazol-5-il}-fenil	7,49 (s, 1H), 7,2 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 3,05 (m, 4H), 2,70-2,85 (m, 6H)
115	4-[2-(3-ciklopropil-propil)-oxazol-5-il]-fenil	7,51 (s, 1H), 4,90 (m, 1H), 2,65-2,90 (m, 8H), 1,80 (m, 5H), 1,46-1,62 (m, 4H), 1,05 (m, 2H)
116	4-(4-hexil-3-oxo-1,2,4-triazol-2-il)-fenil	8,04 (s, 1H), 3,69 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,39-1,28 (m, 6H), 0,90 (m, 3H).

117	4-(4-oktil-3-oxo- -1,2,4-triazol-2- -il)-fenil	8,03 (s, 1H), 3,69 (m, 2H), 1,77- 1,69 (m, 2H), 1,38-1,25 (m, 10H), 0,89 (m, 3H).
118	4-(4-heptil-5-me- til-1,2,3-triazol- -2-il)-fenil	2,28 (s, 3H), 1,67 (t, 2H, J=6,9 Hz), 1,36-1,34 (m, 4H), 1,31-1,29 (m, 2H), 1,18 (d, 4H, J=2,5 Hz), 0,88 (t, 3H, J=7,0 Hz)

Szabadalmi igénypontok:

1. (I) általános képletű vegyület, a képletben
n értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5;

m értéke 0 vagy 1;

r értéke 0, 1, 2 vagy 3;

A jelentése

(1) 5- vagy 6-tagú heterociklusos gyűrű, amely az
oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4
heteroatomot tartalmaz,

(2) benzolgyűrű, amely egy 5- vagy 6-tagú, az
oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4
heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűvel
kondenzált,

(3) 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül
választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklu-
sos gyűrű, amely egy 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén
és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot
tartalmazó heterociklusos gyűrűvel kondenzált,

(4) fenilcsoport vagy

(5) benzolgyűrű, amely egy 3-8 szénatomos ciklo-
alkilgyűrűvel kondenzált;

R¹ jelentése

(1) hidroxilcsoport,

(2) oxocsoport,

(3) halogénatom,

(4) cianocsoport,

- (5) NR^8R^8 általános képletű csoport,
- (6) SR^8 általános képletű csoport,
- (7) trifluor-metil-csoport,
- (8) 1-10 szénatomos alkilcsoport,
- (9) OR^8 általános képletű csoport,
- (10) SO_2R^9 általános képletű csoport,
- (11) OCOR^9 általános képletű csoport,
- (12) NR^8COR^9 általános képletű csoport,
- (13) COR^9 általános képletű csoport,
- (14) $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ általános képletű csoport,
- (15) $\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^8$ általános képletű csoport vagy
- (16) 1-10 szénatomos alkilcsoport, amely hidroxil-csoporttal, halogénatommal, cianocsoporttal, NR^8R^8 , SR^8 általános képletű csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, OR^8 általános képletű csoporttal, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoporttal, fenilcsoporttal, NR^8COR^9 , COR^9 , SO_2R^9 , OCOR^9 , $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ vagy $\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^8$ általános képletű csoporttal helyettesített;

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül

- (1) hidrogénatom,
- (2) 1-10 szénatomos alkilcsoport vagy
- (3) 1-10 szénatomos alkilcsoport, amely a hidroxil-csoport, 1-10 szénatomos alkoxicsoport és a halogénatom közül választott 1-4 csoporttal helyettesített;

X jelentése

- (1) $-\text{CH}_2-$,

- (2) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
- (3) $-\text{CH}=\text{CH}-$ vagy
- (4) $-\text{CH}_2\text{O}-$ csoport;

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül

- (1) hidrogénatom,
- (2) 1-10 szénatomos alkilcsoport,
- (3) halogénatom,
- (4) NHR^8 általános képletű csoport,
- (5) OR^8 általános képletű csoport,
- (6) SO_2R^9 általános képletű csoport vagy
- (7) NHSO_2R^9 általános képletű csoport;

R^6 jelentése

- (1) hidrogénatom vagy
- (2) 1-10 szénatomos alkilcsoport;

R^7 jelentése

$\text{Z}-(\text{R}^{1a})_n$ általános képletű csoport;

R^{1a} jelentése

- (1) R^1 csoport, azzal a megkötéssel, hogy amikor A jelentése fenilcsoport, R^{1a} jelentése nem 1-10 szénatomos alkilcsoport,
- (2) 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport,
- (3) fenilcsoport, amely adott esetben az R^8 , NR^8R^8 , OR^8 , SR^8 általános képletű csoport és a halogénatom közül egymástól függetlenül választott legfeljebb négy csoporttal helyettesített, vagy
- (4) 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklu-

sos csoport, amely adott esetben az oxocsoport, az R^8 , NR^8R^8 , OR^8 , SR^8 általános képletű csoport és a halogénatom közül egymástól függetlenül választott legfeljebb négy csoporttal helyettesített;

Z jelentése

- (1) fenilcsoport,
- (2) naftilcsoport,
- (3) 5- vagy 6-tagú heterociklusos gyűrű, amely az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmaz,
- (4) benzolgyűrű, amely egy 3-8 szénatomos cikloalkilgyűrűvel kondenzált,
- (5) benzolgyűrű, amely egy 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűvel kondenzált,
- (6) 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrű, amely egy 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűvel kondenzált, vagy
- (7) 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrű, amely 3-8 szénatomos cikloalkilgyűrűvel kondenzált;

R^8 jelentése

- (1) hidrogénatom,
- (2) 1-10 szénatomos alkilcsoport,
- (3) 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport,
- (4) Z , amely adott esetben a halogénatom, nitrocsoport, oxocsoport, $\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ általános képletű csoport, 1-10 szénatomos alkilcsoport, 1-10 szénatomos alkoxics csoport, 1-10 szénatomos alkil-tio-csoport és olyan 1-10 szénatomos alkilcsoport közül választott 1-4 csoporttal helyettesített, amely a hidroxil-csoport, halogénatom, CO_2H , CO_2 (1-10 szénatomos alkil)-csoport, SO_2 (1-10 szénatomos alkil)-csoport, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, 1-10 szénatomos alkoxics csoport közül választott 1-4 csoporttal helyettesített, és Z adott esetben a halogénatom, 1-10 szénatomos alkilcsoport vagy 1-10 szénatomos alkoxics csoport közül választott 1-3 csoporttal helyettesített, vagy
- (5) 1-10 szénatomos alkilcsoport, amely a hidroxil-csoport, halogénatom, CO_2H csoport, CO_2 (1-10 szénatomos alkil)-csoport, SO_2 (1-10 szénatomos alkil)-csoport, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, 1-10 szénatomos alkoxics csoport, 1-10 szénatomos alkilcsoport közül választott 1-4 csoporttal helyettesített, és Z adott esetben a halogénatom, 1-10 szénatomos alkilcsoport vagy 1-10 szénatomos alkoxics csoport közül választott 1-4 csoporttal helyettesített;

R^9 jelentése

- (1) R^8 csoport vagy
- (2) NR^8R^8 általános képletű csoport;

R^{10} jelentése

- (1) 1-10 szénatomos alkilcsoport vagy
- (2) a két R^{10} csoport együtt a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, egy 5- vagy 6-tagú gyűrűt alkot, amely adott esetben 1-10 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített.

2. Az 1. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyület, amelyben

n értéke 0, 1, 2 vagy 3;

m értéke 1;

r értéke 0, 1 vagy 2;

A jelentése fenilcsoport vagy egy 5- vagy 6-tagú

heterociklusos gyűrű, amely 1-4 nitrogénatomot tartalmaz;

X jelentése $-CH_2-$ csoport;

R^1 jelentése

- (1) hidroxilcsoport,
- (2) halogénatom,
- (3) cianocsoport,
- (4) trifluor-metil-csoport,
- (5) NR^8R^8 általános képletű csoport,
- (6) $NR^8SO_2R^9$ általános képletű csoport,
- (7) NR^8COR^9 általános képletű csoport,
- (8) $NR^8CO_2R^8$ általános képletű csoport,

(9) 1-10 szénatomos alkilcsoport, amely adott

esetben hidroxilcsoporttal helyettesített;

R^2 , R^3 jelentése egymástól függetlenül

(1) hidrogénatom vagy

(2) metilcsoport;

R^4 , R^5 és R^6 jelentése egyaránt hidrogénatom;

R^7 jelentése $Z-(R^{1a})_n$ általános képletű csoport; és

R^8 , R^9 , Z és R^{1a} jelentése az 1. igénypontban megadott, és amikor R^1 az R^{1a} meghatározásának része, jelentése az 1. igénypontban megadott.

3. Az 1. igénypont szerinti (Ia) általános képletű vegyület, a képletben

n értéke 0, 1, 2 vagy 3;

m értéke 1,

R^1 jelentése

(1) halogénatom vagy

(2) NR^8R^8 általános képletű csoport,

R^2 , R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy

metilcsoport;

R^{1a} jelentése

(1) halogénatom,

(2) 1-10 szénatomos alkilcsoport,

(3) NR^8R^8 általános képletű csoport,

(4) NR^8COR^9 általános képletű csoport,

(5) $NR^8CO_2R^8$ általános képletű csoport,

(6) COR^9 általános képletű csoport,

- (7) OCOR^9 általános képletű csoport vagy
- (8) egy 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterogyűrű, amely adott esetben az oxocsoport, a halogénatom, az R^8 , NR^8R^8 , OR^8 és SR^8 általános képletű csoportok közül egymástól függetlenül választott legfeljebb 4 csoporttal helyettesített;

Z jelentése

- (1) fenilcsoport,
- (2) naftilcsoport,
- (3) 5- vagy 6-tagú heterociklusos gyűrű, amely az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmaz,
- (4) benzolgyűrű, amely egy 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-3 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűvel kondenzált, vagy
- (5) 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrű, amely egy 3-8 szénatomos cikloalkilgyűrűvel kondenzált;

X jelentése $-\text{CH}_2-$ csoport; és

R^8 és R^9 jelentése az 1. igénypontban megadott.

4. A 3. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R^2 és R^3 jelentése egyaránt hidrogénatom.

5. Az 1. igénypont szerinti (Ib) általános képletű vegyület, a képletben

n értéke 0, 1, 2 vagy 3;

m értéke 1;

R^1 jelentése

- (1) hidroxilcsoport,
- (2) cianocsoport,
- (3) NR^8R^8 általános képletű csoport vagy
- (4) halogénatom;

R^{1a} jelentése

- (1) halogénatom,
- (2) NR^8R^8 általános képletű csoport,
- (3) NR^8COR^9 általános képletű csoport,
- (4) $NR^8CO_2R^8$ általános képletű csoport,
- (5) $OCOR^9$ általános képletű csoport vagy
- (6) egy 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterogyűrű, amely adott esetben az oxocsoport, a halogénatom, az R^8 , NR^8R^8 , OR^8 és SR^8 általános képletű csoport közül egymástól függetlenül választott legfeljebb három csoporttal helyettesített;

Z jelentése

- (1) fenilcsoport,
- (2) naftilcsoport vagy
- (3) benzolgyűrű, amely egy 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűvel

kondenzált;

X jelentése $-\text{CH}_2-$ csoport; és

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport.

6. Az 1. igénypont szerinti (Id) általános képletű vegyület, a képletben

n értéke 0 vagy 1;

R^1 jelentése NR^8R^8 általános képletű csoport;

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül

(1) hidrogénatom vagy

(2) metilcsoport;

B jelentése

(1) hidrogénatom,

(2) benzolgyűrűvel naftalingyűrűvé kondenzált benzolgyűrű vagy

(3) 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterogyűrű, amely benzolgyűrűvel kondenzált;

R_{1a} jelentése

(1) halogénatom,

(2) 1-10 szénatomos alkilcsoport,

(3) NR^8R^8 általános képletű csoport,

(4) NR^8COR^9 általános képletű csoport,

(5) $\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^8$ általános képletű csoport,

(6) COR^9 általános képletű csoport vagy

(7) 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül

választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterogyűrű, amely adott esetben az oxocsoport, R^8 , SR^8 , OR^8 és NR^8R^8 általános képletű csoport közül egymástól függetlenül választott legfeljebb négy csoporttal helyettesített;

amikor B és a benzolgyűrű kondenzált gyűrűrendszert alkot, akkor R^{1a} bármelyik gyűrűhöz kapcsolódhat;

R^8 jelentése

- (1) hidrogénatom,
- (2) 1-10 szénatomos alkilcsoport,
- (3) Z adott esetben a nitrocsoport, oxocsoport és az $NR^{10}R^{10}$ általános képletű csoport közül választott 1-4 csoporttal helyettesített, vagy
- (5) 1-10 szénatomos alkilcsoport, amely a hidroxilcsoport, halogénatom, 1-10 szénatomos alkilcsoport és 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport közül választott 1-4 csoporttal helyettesített, és Z adott esetben a halogénatom, 1-10 szénatomos alkilcsoport vagy az 1-10 szénatomos alkoxicssoport közül választott 1-4 csoporttal helyettesített;

R^9 jelentése

- (1) R^8 csoport vagy
- (2) NR^8R^8 általános képletű csoport;

R^{10} jelentése

- (1) 1-10 szénatomos alkilcsoport vagy
- (2) két R^{10} csoport a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, egy 5- vagy 6-tagú gyűrűt alkot,

amely adott esetben 1-10 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített; és

Z jelentése

- (1) fenilcsoport,
- (2) 5- vagy 6-tagú heterociklusos gyűrű, amely az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmaz,
- (3) benzolgyűrű, amely egy 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűvel kondenzált, vagy
- (4) 5- vagy 6-tagú, az oxigén, kén és nitrogén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrű, amely egy 3-8 szénatomos cikloalkilgyűrűvel kondenzált.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amely

N-{4-{2-[(2-hidroxi-2-fenil-etil)-amino]-etil}-fenil}-4-jód-benzolszulfonamid;

N-{4-{2-[(2-hidroxi-2-fenil-etil)-amino]-etil}-fenil}-2-naftalinszulfonamid; és

N-{4-{2-[(2-hidroxi-2-fenil-etil)-amino]-etil}-fenil}-3-kinolinszulfonamid;

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-etil]-amino]-etil}-fenil}-4-(hexil-amino-karbonil-amino)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-etil]-amino]-etil}-fenil}-1-[(oktil-amino)-karbonil-amino]-5-

-indolinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-etil]-
-amino}-etil}-fenil}-4-(3-hexil-2-imidazolidon-1-il)-

-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-etil]-
-amino}-etil}-fenil}-4-(3-oktil-2-imidazolidon-1-il)-

-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-4-jód-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-ciano-fenil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-4-(hexil-amino-karbonil-amino)-benzolszulfonamid és

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-ciano-fenil)-etil]-amino}-etil}-
-fenil}-3-kinolinszulfonamid.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amely

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(6-amino-piridin-3-il)-etil]-amino}-
-etil}-fenil}-4-(hexil-amino-karbonil-amino)-

-benzolszulfonamid;

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(6-amino-piridin-3-il)-etil]-amino}-
-etil}-fenil}-4-jód-benzolszulfonamid;

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(6-amino-piridin-3-il)-etil]-amino}-
-etil}-fenil}-benzolszulfonamid;

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(6-amino-piridin-3-il)-etil]-amino}-
-etil}-fenil}-2-naftalinszulfonamid;

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(6-amino-piridin-3-il)-etil]-amino}-

-etil}-fenil}-3-kinolinszulfonamid;

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(6-amino-piridin-3-il)-etil]-amino}-etil}-fenil}-5-benzizoxazolszulfonamid;

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(6-amino-piridin-3-il)-etil]-amino}-etil}-fenil}-4-(hexil-metil-amino-karbonil-amino)-benzolszulfonamid;

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(6-amino-piridin-3-il)-etil]-amino}-etil}-fenil}-4-[(dimetil-amino)-karbonil-amino]-benzolszulfonamid;

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(6-amino-piridin-3-il)-etil]-amino}-etil}-fenil}-4-(3-hexil-2-imidazolidon-1-il)-benzolszulfonamid;

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-fenil}-4-(hexil-amino-karbonil-amino)-benzolszulfonamid;

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-fenil}-4-izopropil-benzolszulfonamid;

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-fenil}-2-naftalinszulfonamid;

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-fenil}-3-kinolinszulfonamid;

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-fenil}-4-[(hexil-metil-amino-karbonil)-amino]-benzolszulfonamid;

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-fenil}-4-(3-hexil-2-imidazolidon-1-il)-benzolszulfonamid;

N-{4-{2-{[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino}-etil}-fenil}-4-jód-benzolszulfonamid;

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
-fenil}-4-[3-(3-ciklopentil-propil)-2-imidazolidon-1-il]-
-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
-fenil}-4-(3-oktil-2-imidazolidinon-1-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
-fenil}-4-(3-hexil-2-imidazolon-1-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
-fenil}-4-(3-oktil-2-imidazolon-1-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
-fenil}-4-[3-(3-ciklopentil-propil)-2-imidazolon-1-il]-
-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
-fenil}-1-(4-oktil-tiazol-2-il)-indolinszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
-fenil}-4-(5-pentil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
-fenil}-4-(5-hexil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
-fenil}-4-(5-heptil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
-fenil}-4-(5-oktil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
-fenil}-4-[5-(2-ciklopentil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-
-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}}-
-fenil}-4-[5-(3-ciklopentil-propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-

-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-(2-pentil-oxazol-5-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-(2-hexil-oxazol-5-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-(2-heptil-oxazol-5-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-(2-oktil-oxazol-5-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-[2-(2-ciklopentil-etil)-oxazol-5-il]-

-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-[2-(3-ciklopentil-propil)-oxazol-5-il]-

-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-(4-hexil-5-tetrazolon-1-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-(4-oktil-5-tetrazolon-1-il)-benzolszulfonamid

N-{4-{2-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)-etil]-amino]-etil}-
-fenil}-4-[(3-ciklopentil-propil)-5-tetrazolon-1-il]-

-benzolszulfonamid.

9. Az 1. igénypont szerinti olyan (Ic) általános kép-
letű vegyület, amelyben n, m, r, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶,
R⁷ és X jelentése az 1. igénypontban megadott.

10. Készítmény cukorbetegség vagy elhízás kezelésére vagy triglicerid- vagy koleszterinszintek csökkentésére vagy nagy sűrűségű lipoproteinszintek növelésére vagy a bél motilitásának csökkentésére vagy neurogén gyulladások csökkentésére vagy depresszió vagy gyomor-bél rendellenességek kezelésére, amely közömbös hordozót és egy 1. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét tartalmazza.

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
29.

1051
Török Ferenc
szabadalmi ügyvivő

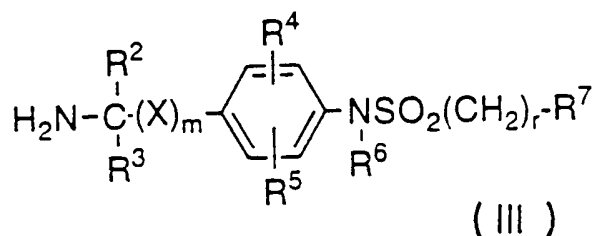
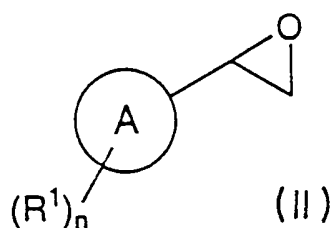
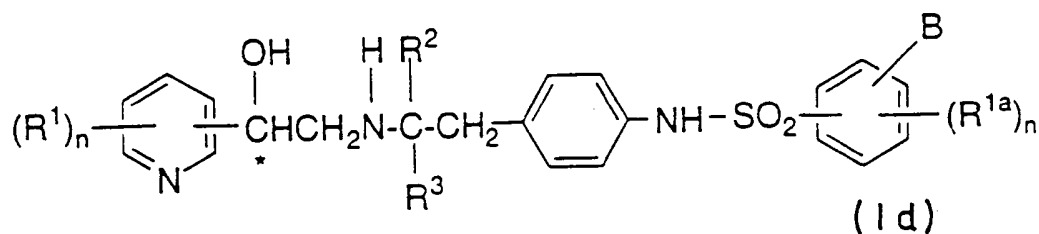
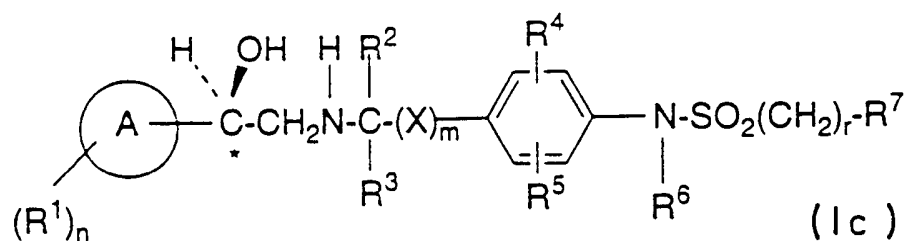
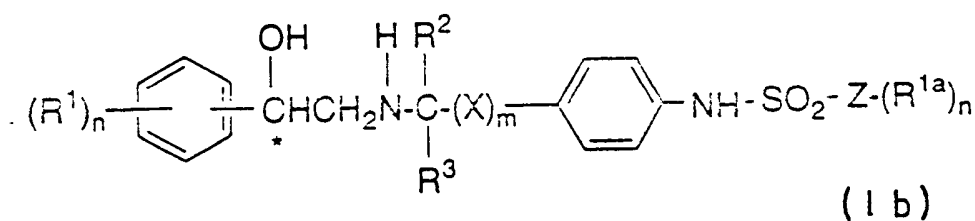
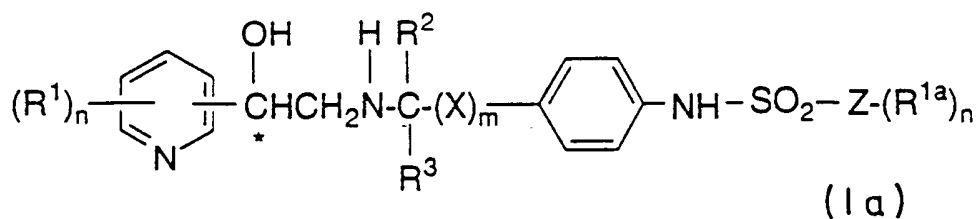
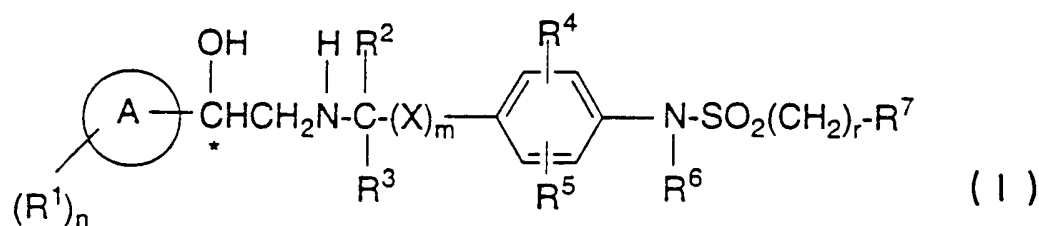
16 lap rajz

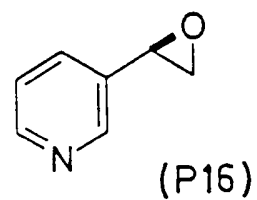
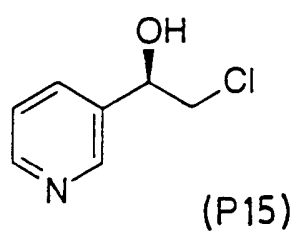
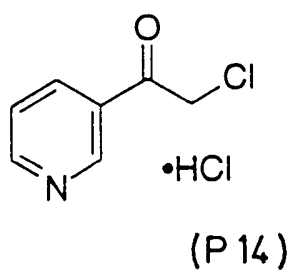
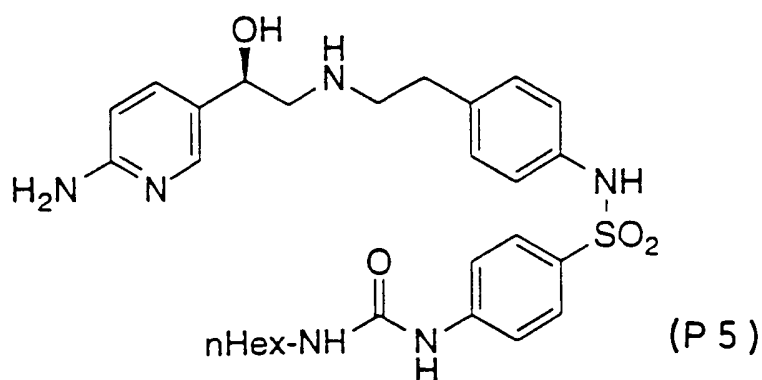
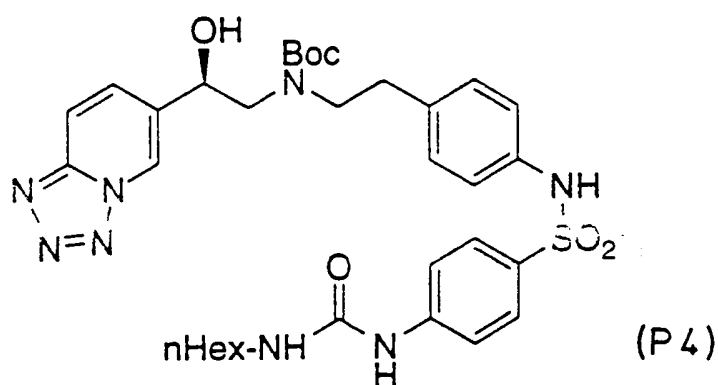
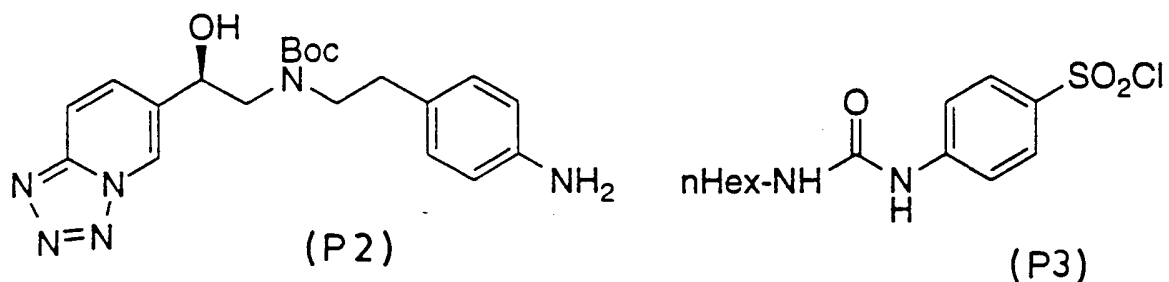
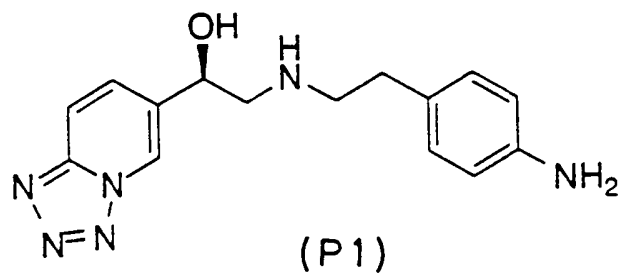
1051

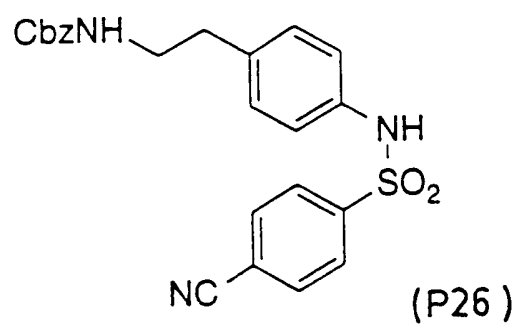
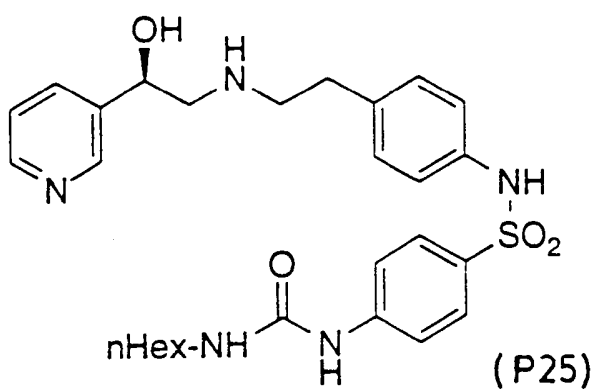
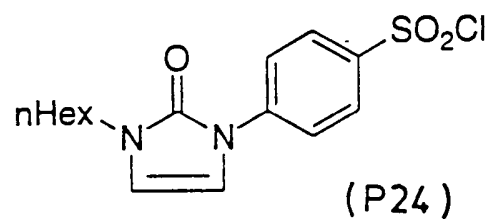
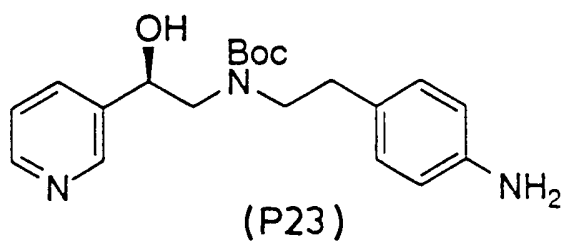
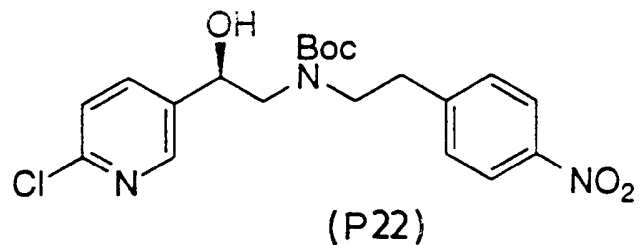
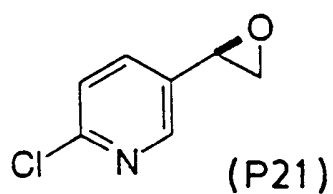
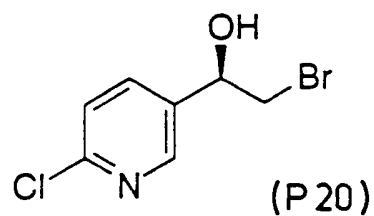
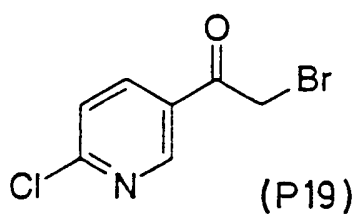
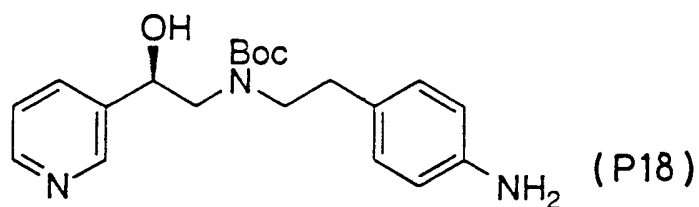
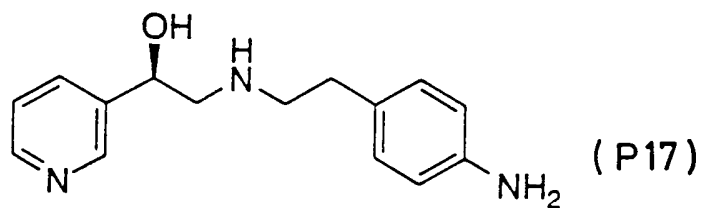
297/36

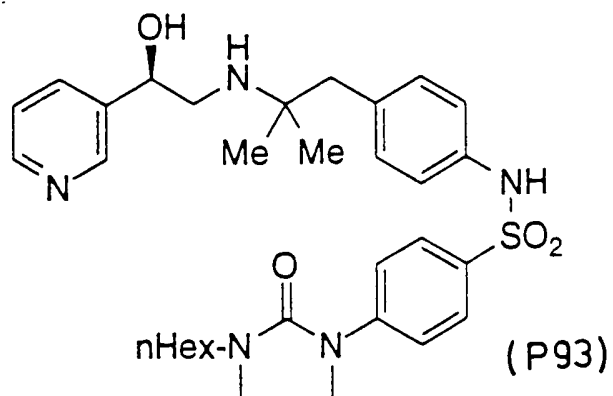
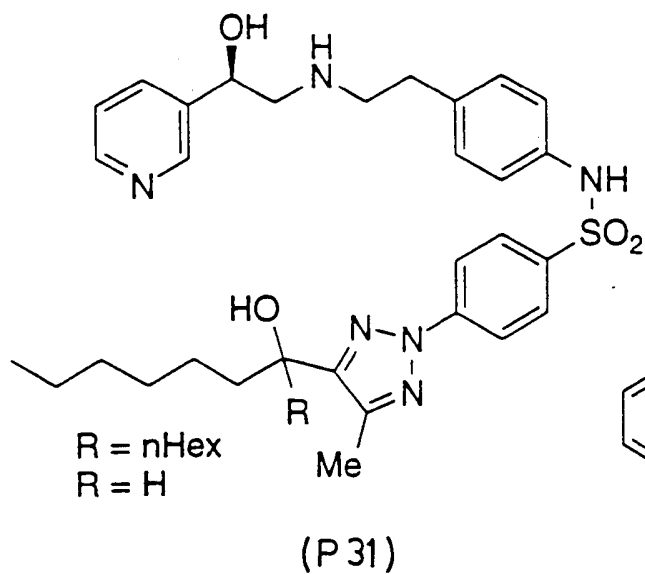
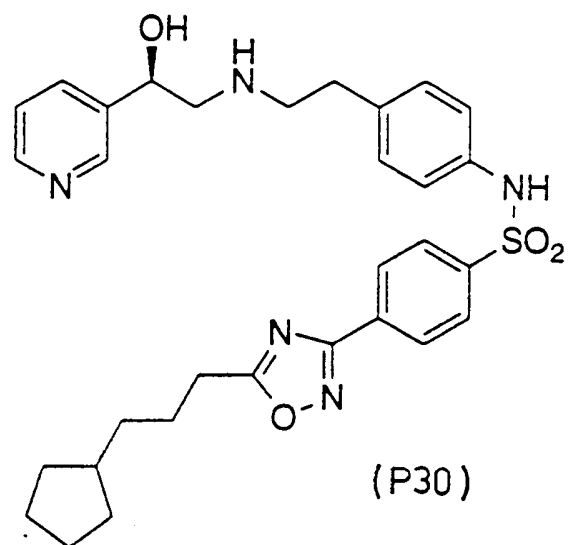
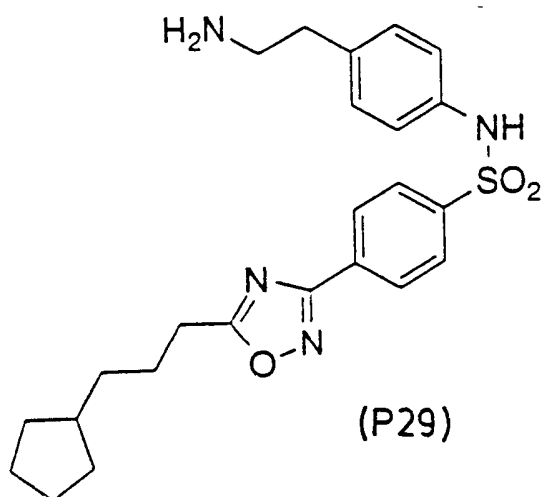
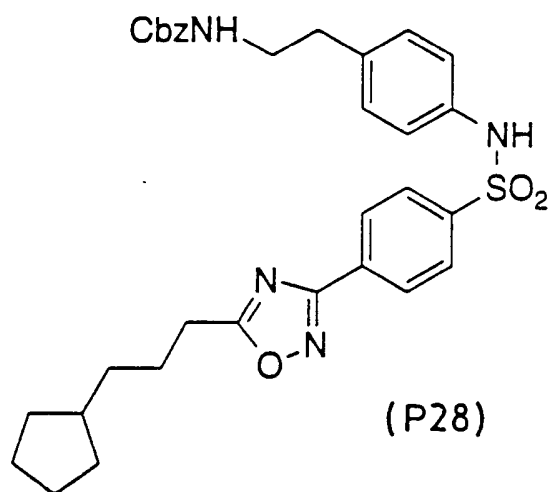
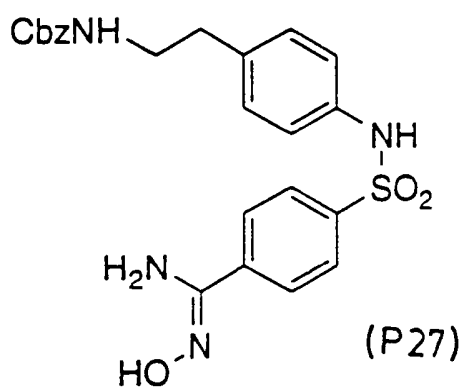
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

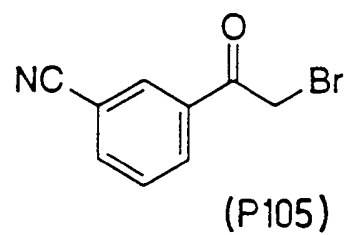
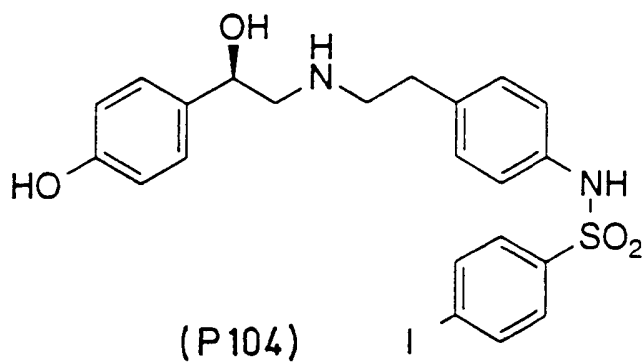
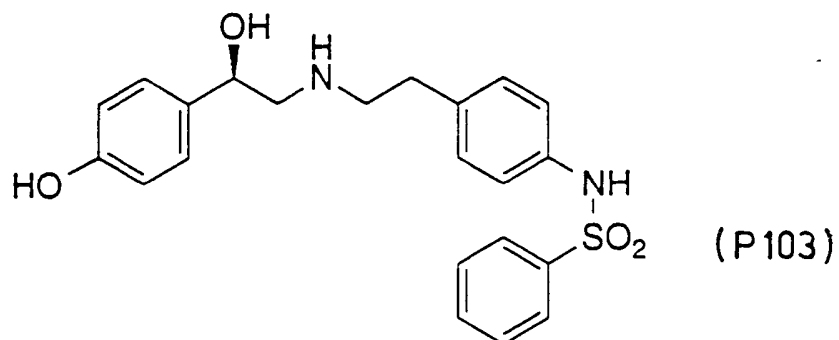
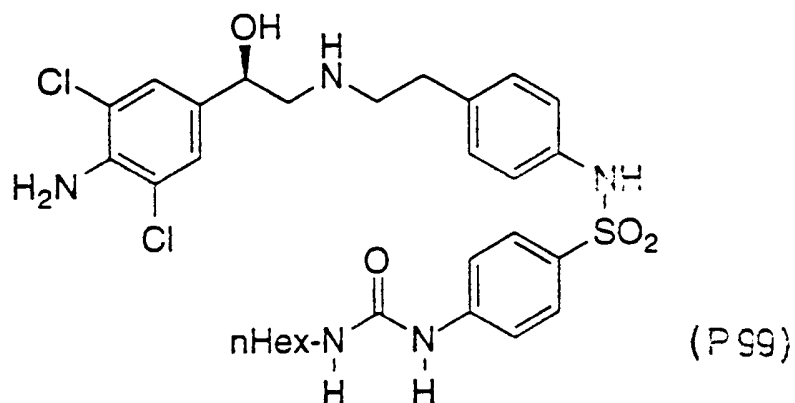
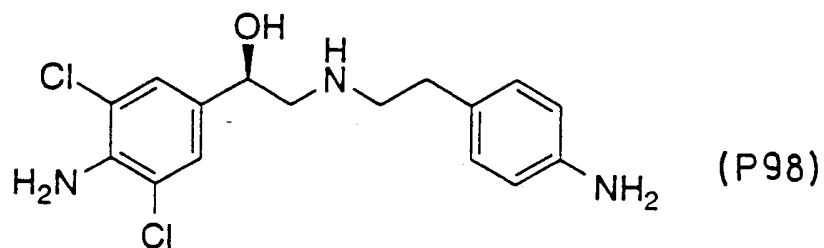
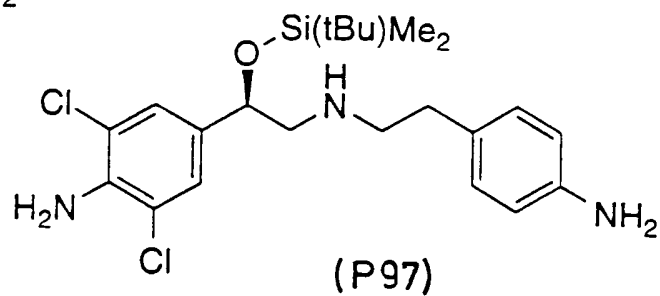
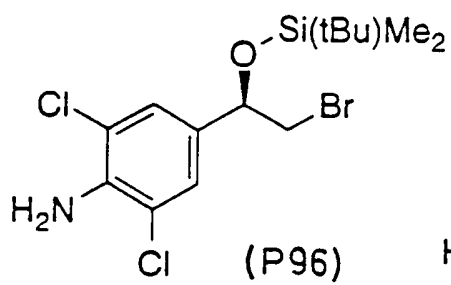
11078
76442 1/16

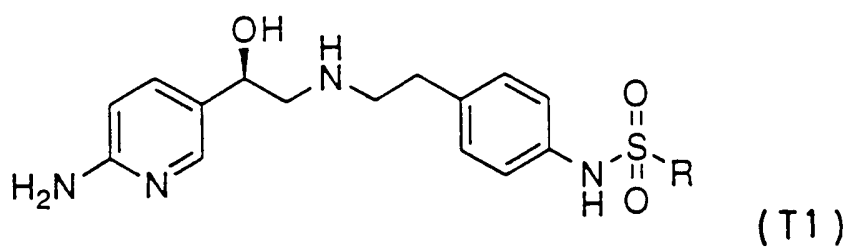
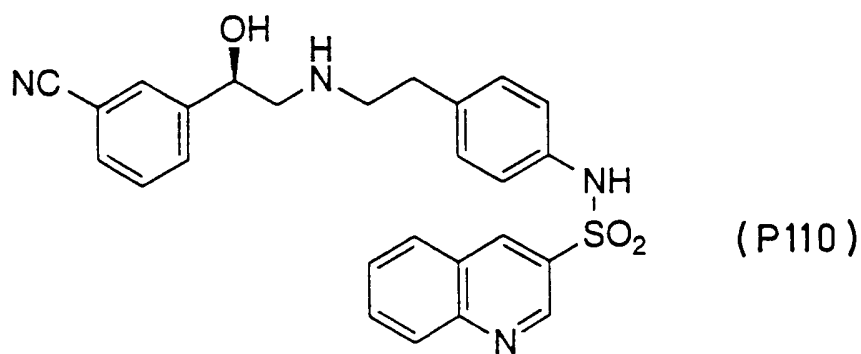
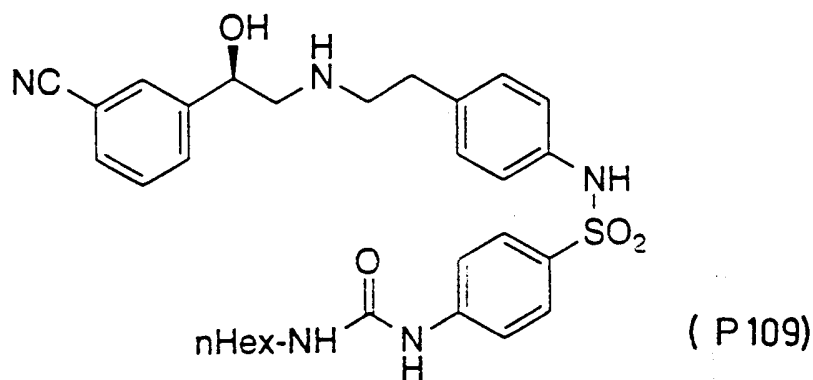
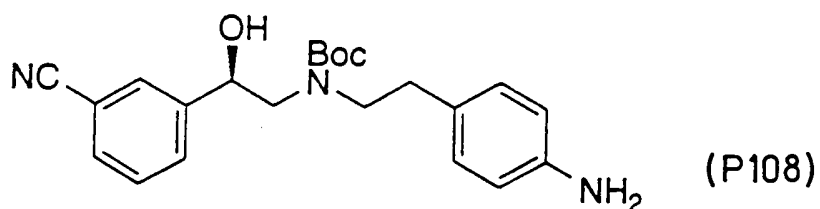
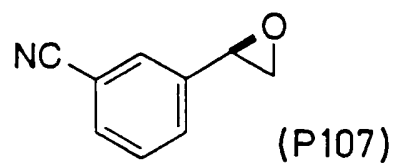
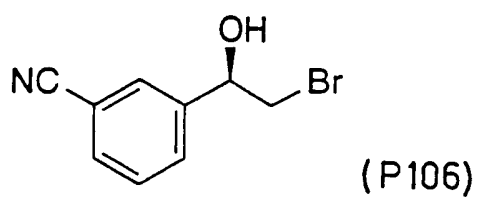


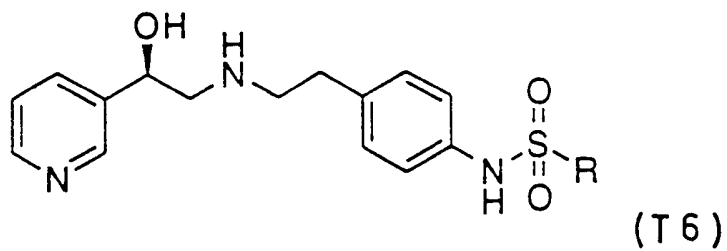
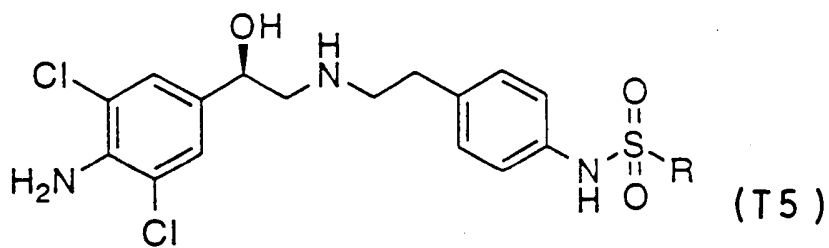
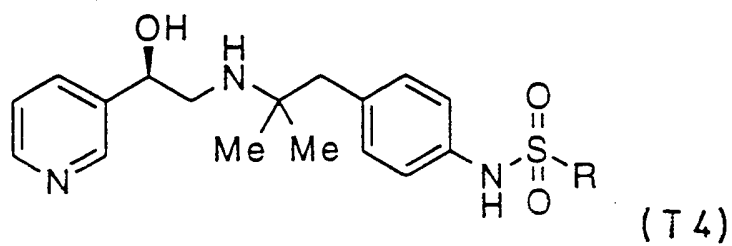
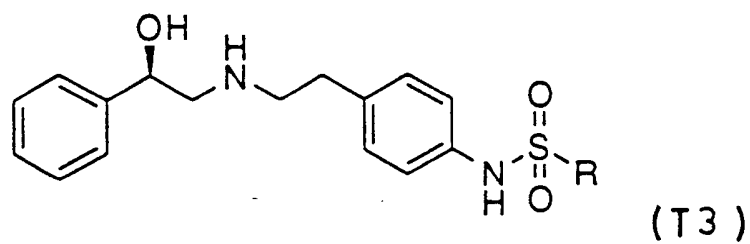
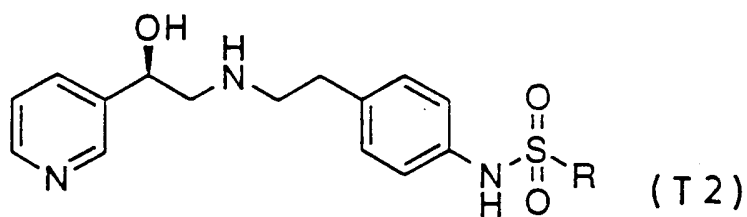




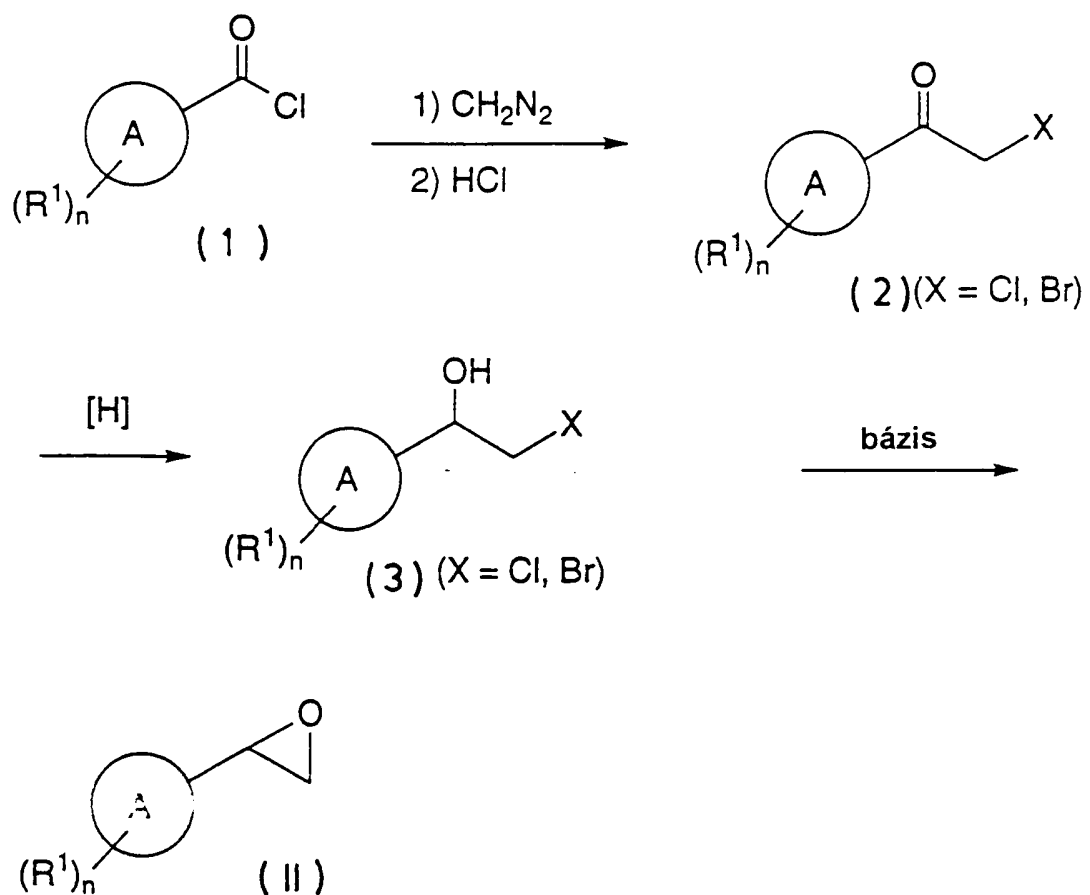




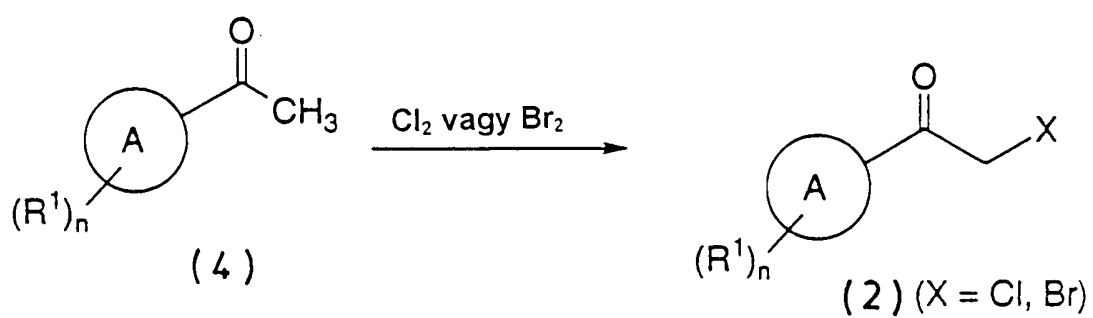




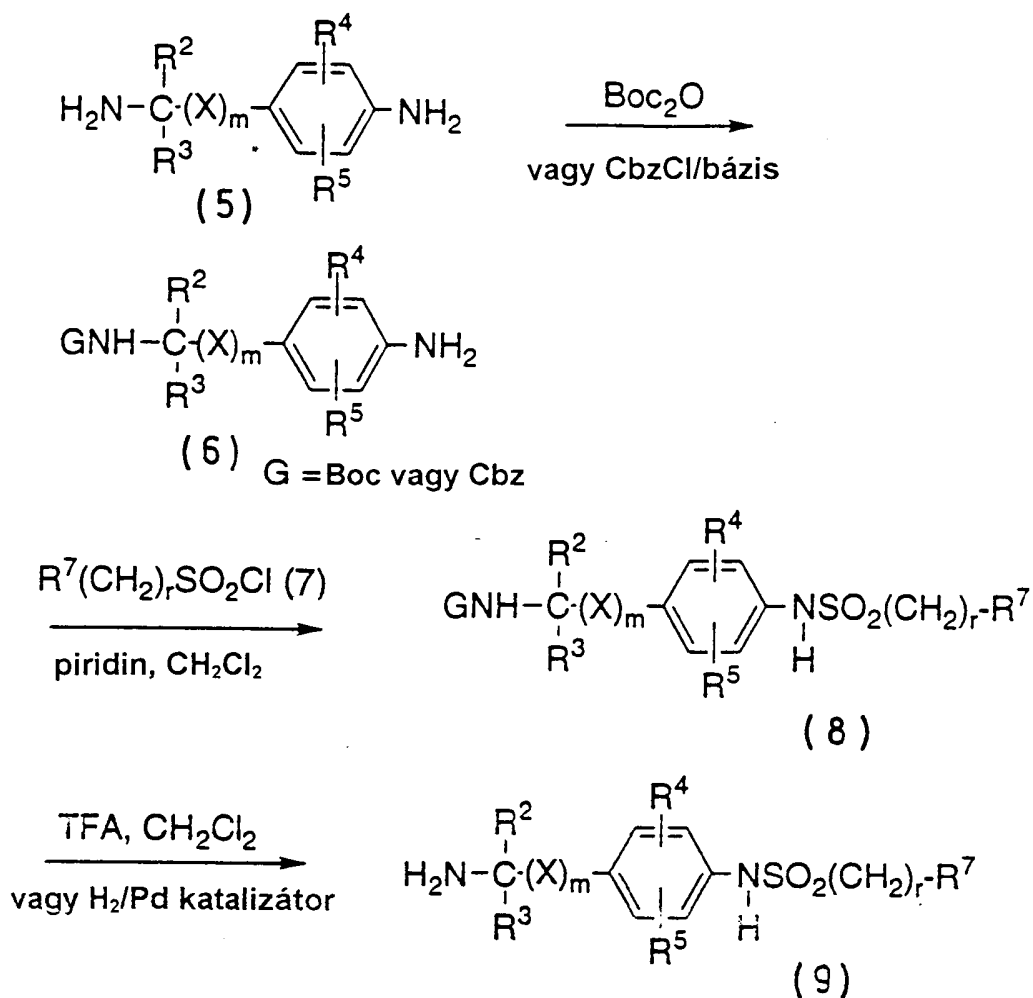
1. reakcióvázlat



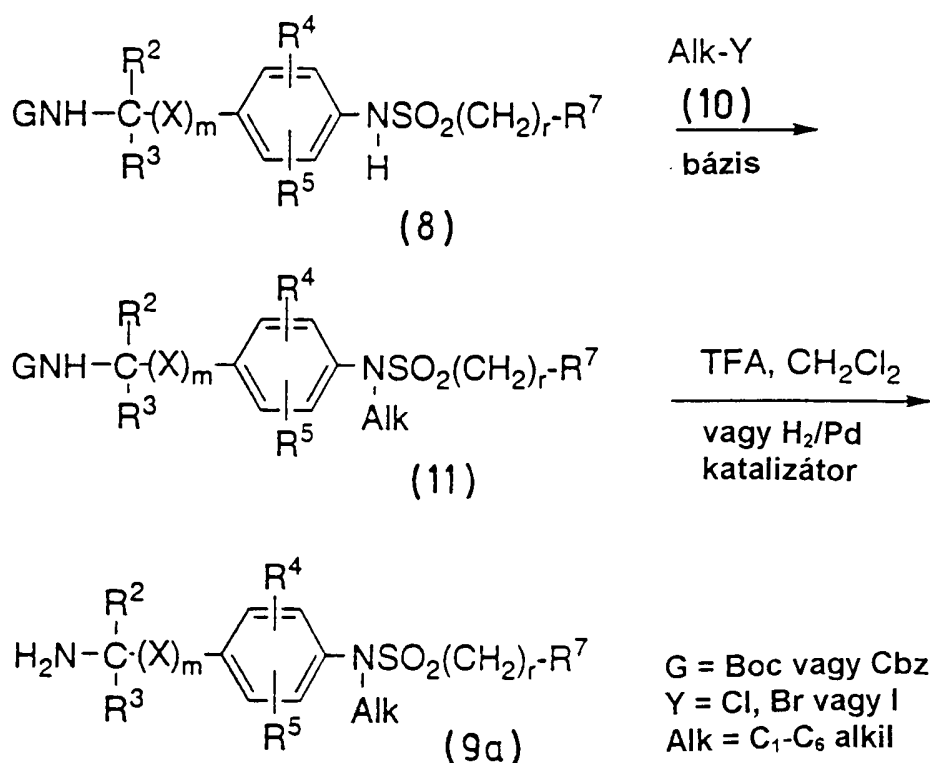
2. reakcióvázlat



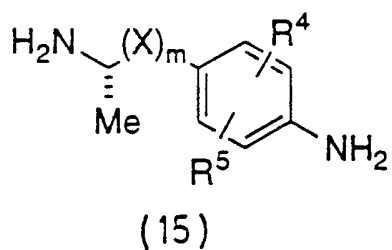
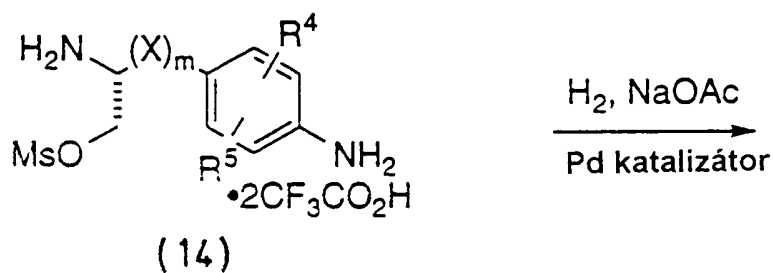
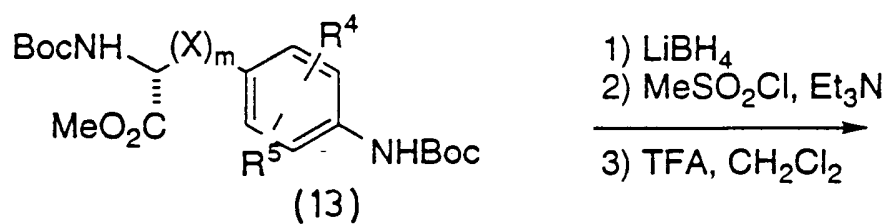
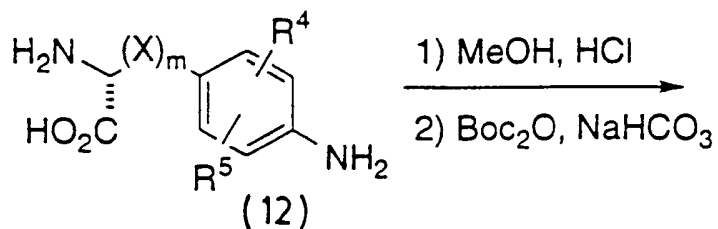
3. reakcióvázlat



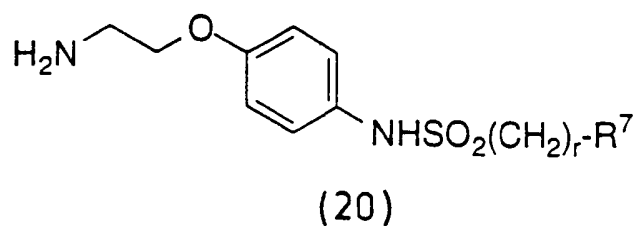
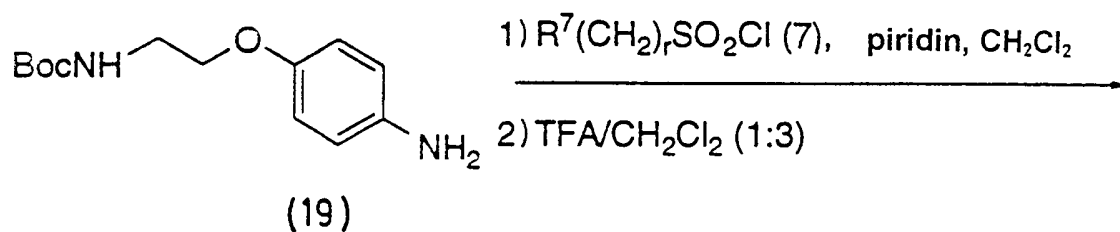
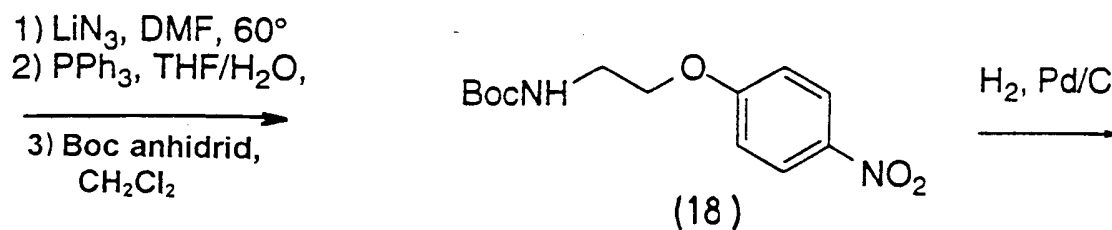
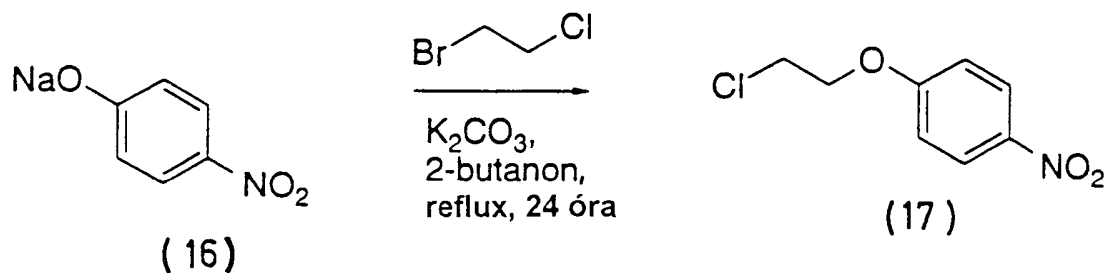
4. reakcióvázlat



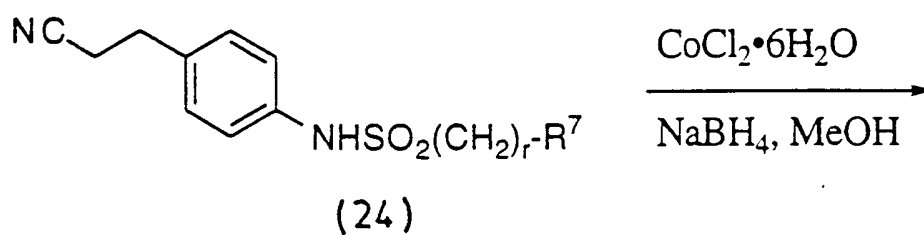
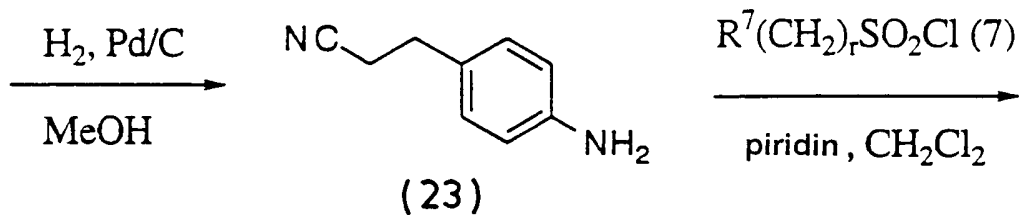
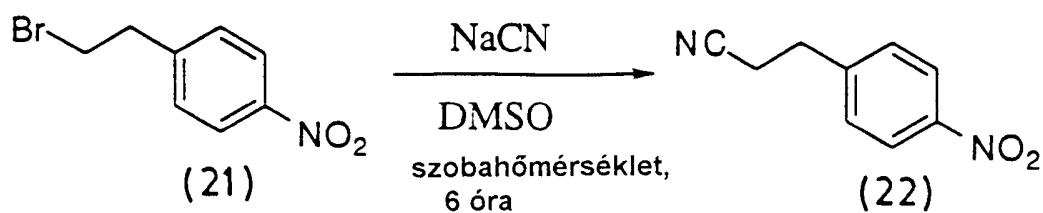
5. reakcióvázlat



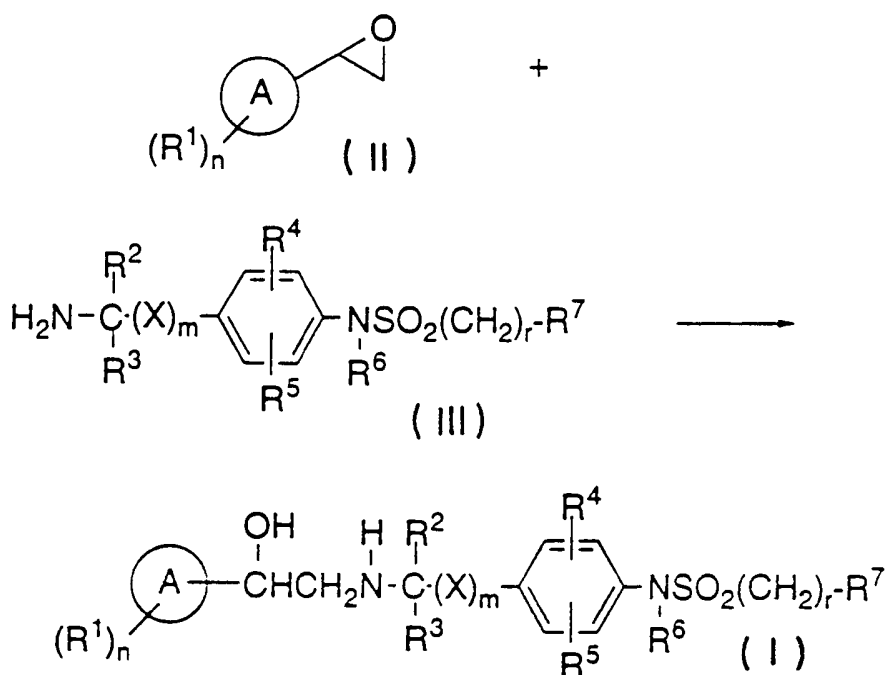
6. reakcióvázlat



7. reakcióvázlat

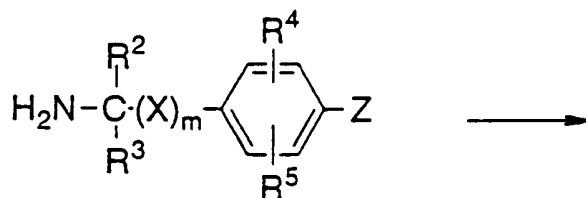
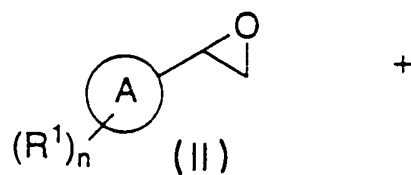


8. reakcióvázlat

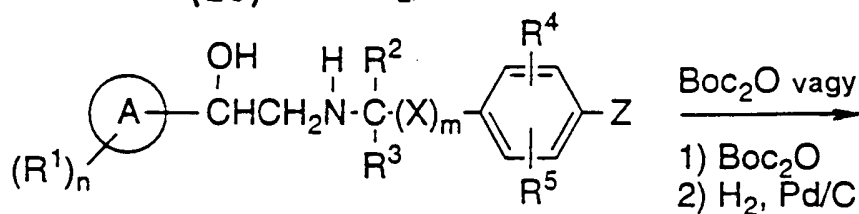


9. reakcióvázlat

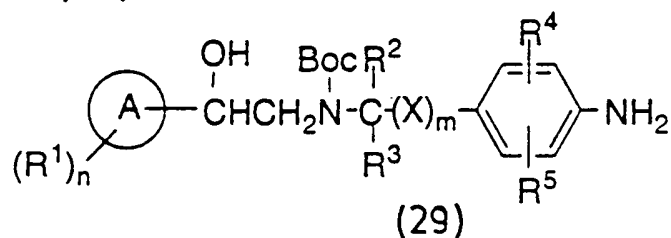
13/16



(5) (Z = NH₂)
 (26) (Z = NO₂)



(27) (Z = NH₂)
 (28) (Z = NO₂)



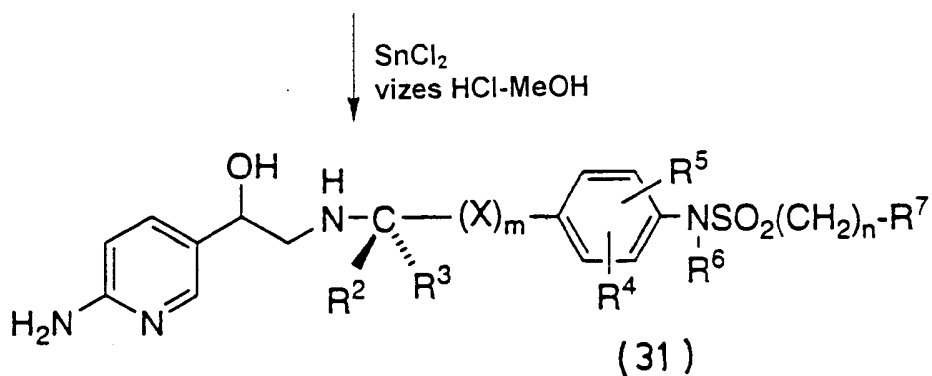
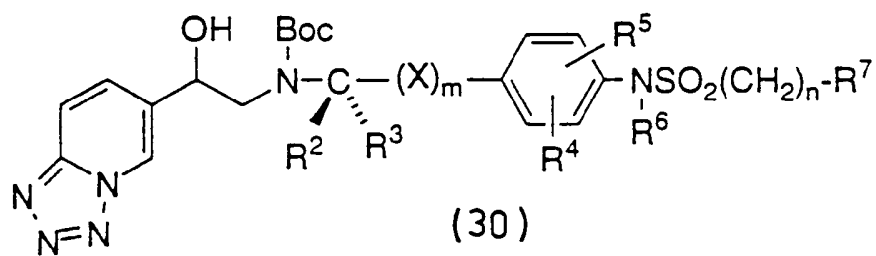
1) R⁷(CH₂)_r-SO₂Cl, bázis

2) TFA vagy HCl/MeOH

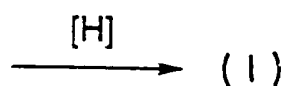
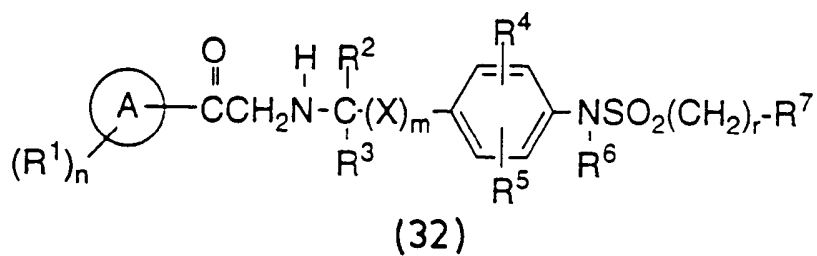
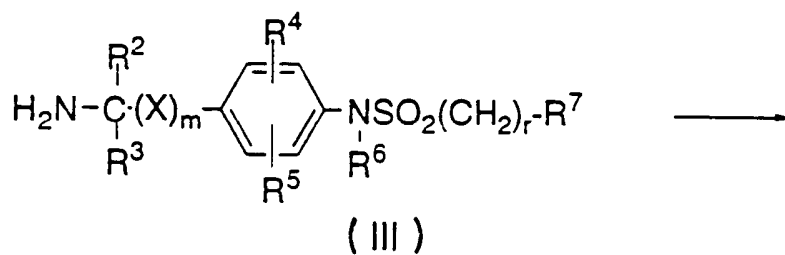
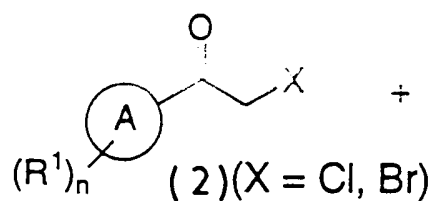
(I)

10. reakcióvázlat

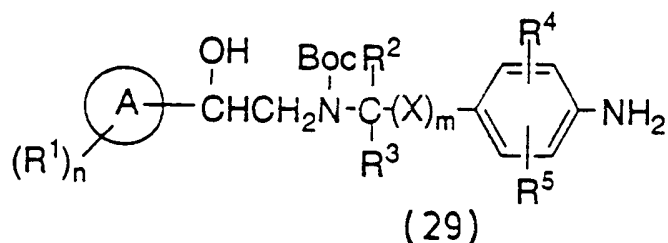
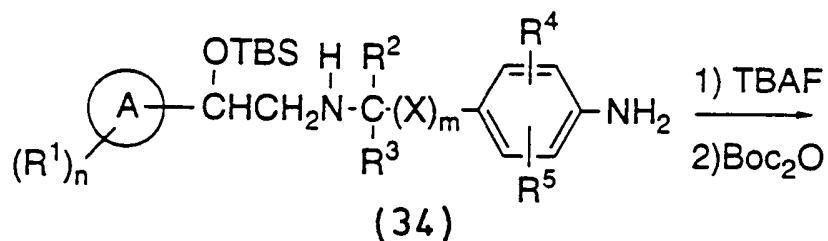
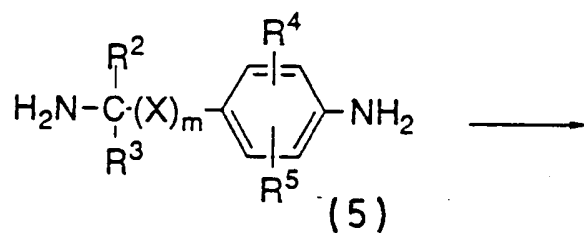
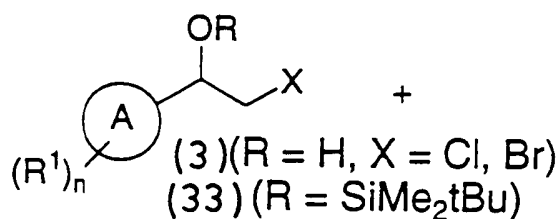
14/16



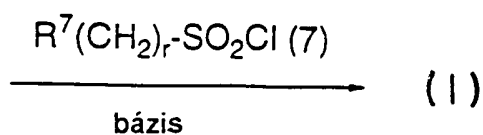
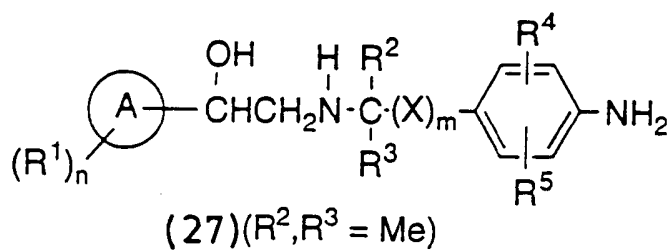
11. reakcióvázlat



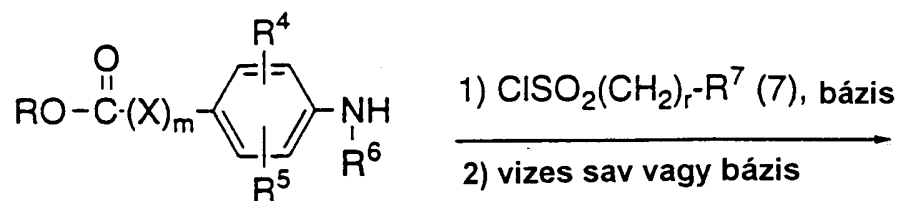
12. reakcióvázlat



13. reakcióvázlat



14. reakcióvázlat



(35) R = Me vagy Et, stb.

