(19) Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 696 30 319 T2** 2004.07.29

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 882 707 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 30 319.1**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP96/03689**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **96 942 564.4**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 97/025311**
(86) PCT-Anmeldetag: **18.12.1996**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **17.07.1997**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **09.12.1998**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **08.10.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.07.2004**

(51) Int Cl.[7]: **C07C 311/37**
C07C 311/08, C07C 311/13, C07C 307/10, C07D 209/88, C07D 307/91, C07D 333/76, A61K 31/40, A61K 31/34, A61K 31/38, A61K 31/135

(30) Unionspriorität:
257696 **10.01.1996** **JP**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
Asahi Kasei Kabushiki Kaisha, Osaka, JP

(72) Erfinder:
MIYOSHI, Shiro, Fuji-shi, Shizuoka 416, JP;
OGAWA, Kohei, Mishima-shi, Shizuoka 411, JP

(74) Vertreter:
Boeters & Lieck, 80538 München

(54) Bezeichnung: **NEUE TRIZYKLISCHE VERBINDUNGEN UND ARZNEIMITTELZUSAMMENSETZUNGEN DIE DIESE ENTHALTEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

GEBIET DER ERFINDUNG

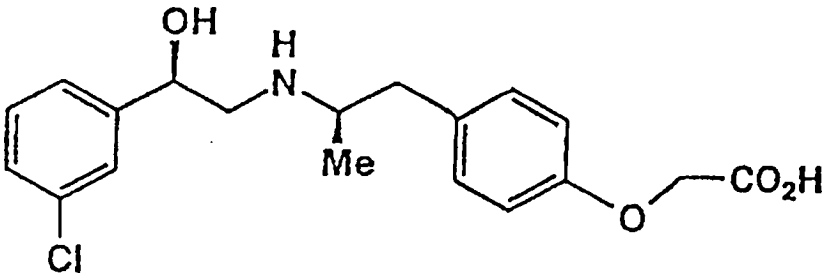
[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue tricyclische Verbindungen und Arzneimittelzusammensetzungen, die derartige tricyclische Verbindungen enthalten.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

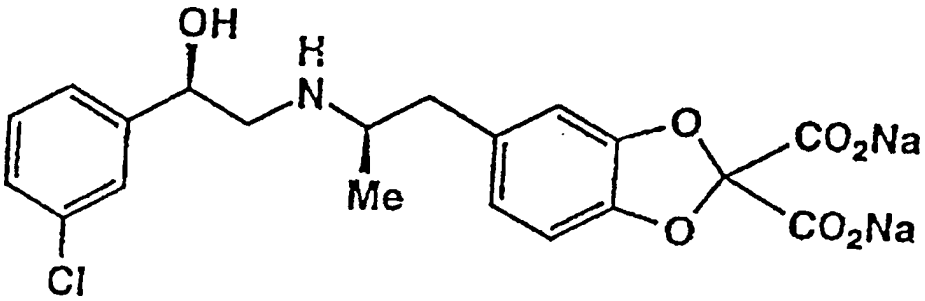
[0002] In der Vergangenheit wurde angenommen, dass β-Adrenalinrezeptoren in zwei Gruppen eingeteilt sind, β1 und β2, wobei die Stimulation durch β1 eine Zunahme des Herzschlagfrequenz induziert und die Stimulation durch β2 Relaxation des glatten Muskelgewebes und ein Absinken des Blutdrucks bewirkt. Arch et al. entdeckten eine Verbindung, welche seltene Aktivitäten gegenüber β1 und β2 zeigt, aber die Lipolyse von Fettzellen anhebt, woraus sie die Existenz eines dritten Rezeptors deutlich gemacht haben [Nature, 309, 163–165 (1984)]. Später wurde die Primärstruktur desselben aufgeklärt [Emorine et al.: Science. Vol. 245, 1118–1121 (1989)] und der Rezeptor wurde als β3 benannt.

[0003] Kürzlich wurde gezeigt, dass Verbindungen, die eine β3-Aktivität zeigen, als Wirkstoffe für die Präventivbehandlung von Diabetes, Fettsucht, Hyperlipämie, Verdauungskrankheiten und Depression geeignet sind [Int. J. Obesity 8 (suppl. 1), 93–102 (1984); Nature, 309, 163–165 (1984); USP No. 5, 120, 766; Brit. J. Pharmacol., 103, 1351–1356 (1991); Eur. J. Pharmacol., 219, 193–201 (1992)].

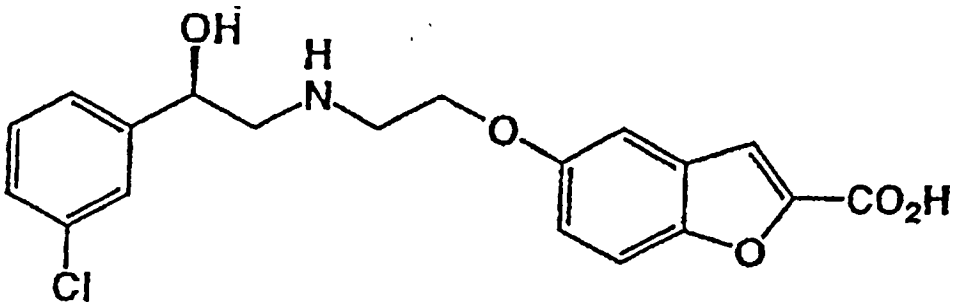
[0004] Verschiedene Verbindungen mit Wechselwirkung zu β3 sind in der Literatur mitgeteilt worden, z. B. eine Verbindung (BRL 37344) mit der folgenden Molekularstruktur



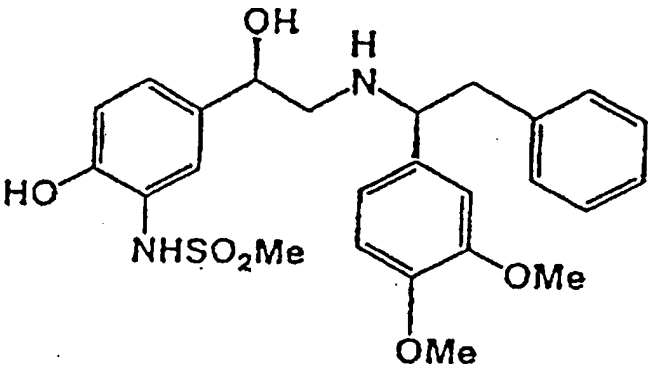
wie offenbart in EP 023 385 und in Drugs of the Future, Vol. 16, 797–800 (1991); eine Verbindung (CL316, 243) mit der folgenden Molekularstruktur



wie offenbart in EP 0 455 006 und J. Med. Chem., Vol 35, 3081– 3084 (1992); eine Verbindung mit der folgenden Molekularstruktur

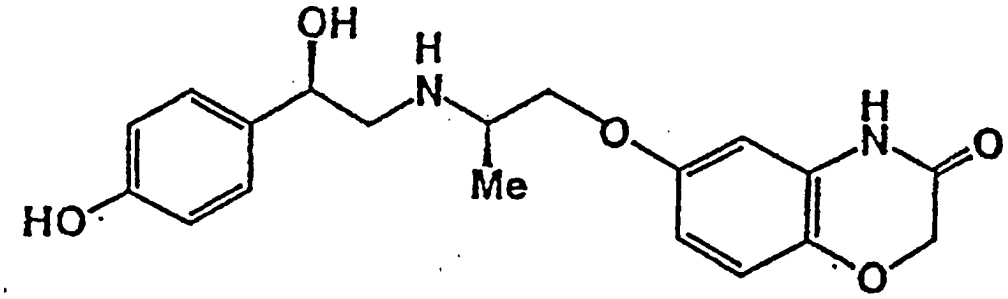


wie offenbart in WO 9429290; und eine Verbindung mit der folgenden Molekularstruktur



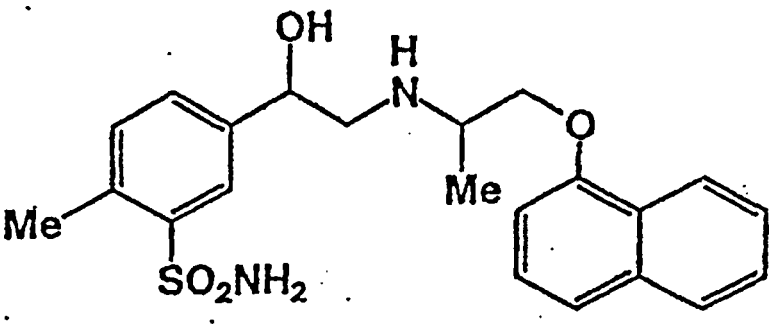
wie in Beispiel 1 in EP 0 659 737 offenbart. Alle diese Verbindungen besitzen Molekularstrukturen, die sich deutlich von der der Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung unterscheiden.

[0005] Es gab eine bekannte Verbindung, die eine Funktion zur Erhöhung der myokardialen Kontraktionsstärke und zum Entgegenwirken gegen Fettsucht zeigt, wiedergegeben durch die folgende Strukturformel,

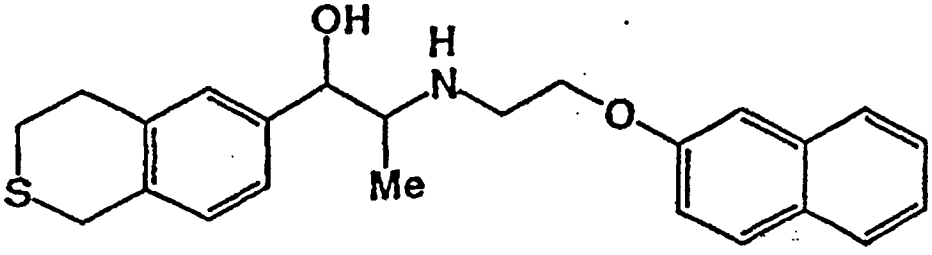


wie offenbart in EP 171 702, die sich von der Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung dadurch unterscheidet, dass sie eine starke pharmakologische Aktivität auf das Herz hat und eine von der Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung völlig unterschiedliche Molekularstruktur besitzt.

[0006] Desweiteren eine Verbindung, die eine α,β-blockierende Aktivität zeigt, und zwar eine Funktion zur Senkung des Blutdrucks, wiedergegeben durch die folgende Strukturformel,



ist in den japanischen Patenten Kokais Sho 55–53262 und Sho 58– 41860 offenbart und eine Verbindung, die eine vasodilatorische Funktion zeigt, wiedergegeben durch die folgende Strukturformel,



ist in DE 2651 572 offenbart. Sie unterscheiden sich von der Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung in der Molekularstruktur und in der Funktion.

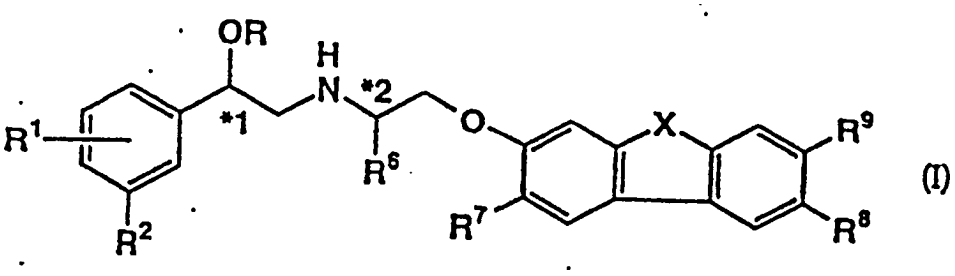
[0007] Es gibt einen Bedarf für ein neues und wirksames Medikament, das für die therapeutische Behandlung und die Präventivbehandlung von Krankheiten verwendet werden kann, die mit β3 in Zusammenhang stehen, wie z. B. Diabetes, Fettsucht und Hyperlipämie.

[0008] Negoro et al., Bull. Chem. Soc., vol. 59, no. 11, 1986, Seiten 3519–3522 bezieht sich auf die Bromo-

chlorierung von Alkenen mit Dichlorbromationen und entsprechende Produkte.
[0009] US-A-4 217 305 offenbart Phenylethanolderivate und ihre Funktion als α- und β-adrenergisch blockierende- und blutdrucksenkende Mittel.
[0010] US-A-4 252 824 beschreibt neue Verbindungen, wie 3-Nitro-5-benzyloxypenhyl-CHOH-CH_2Br, die zur Behandlung von Bronchialerkrankungen geeignet sind.
[0011] JP 52-89632 beschreibt neue Verbindungen, wie 3-Nitro-5-X-substituierte-phenyl-CHOH-CH_2Br, die zur Behandlung von Bronchialerkrankungen geeignet sind.

OFFENBARUNG DER ERFINDUNG

[0012] Die Erfinder befassten sich mit fundierter Forschung, um auf die existierende Nachfrage durch Synthetisieren verschiedener Verbindungen und Untersuchen ihrer Funktionen zu antworten, und erreichten die Entdeckung, dass neue tricyclische Verbindungen, wiedergegeben durch die unten angegebene allgemeine Formel (I), β3-Aktivitäten mit Funktionen zur Senkung von Blutzuckerwerten und für die Lipolyse besaßen, was zur Vervollständigung der vorliegenden Erfindung geführt hat.
[0013] So besteht die vorliegende Erfindung aus einer durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindung oder ein Salz derselben:



(I)

hierbei bezeichnet R ein Wasserstoffatom oder Methyl, R^1 steht für ein Wasserstoffatom, Halogenatom, Hydroxy, Benzyloxy, Amino- oder Hydroxymethyl, R^2 steht für ein Wasserstoffatom, Hydroxymethyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ oder Nitro, wobei R^3 ein Wasserstoffatom, Methyl, SO_2R^5, Formyl oder $CONHR^{6'}$ ist und R^5 ein gerad- oder verzweigtkettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder $NR^4R^{4'}$ ist und $R^{6'}$ ein Wasserstoffatom oder ein gerad- oder verzweigtkettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen ist, und R^4 und $R^{4'}$ identisch oder verschieden voneinander sein können und jeweils für ein Wasserstoffatom, einen gerad- oder verzweigtkettigen gesättigten Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl stehen, R^6 ein Wasserstoffatom oder einen gerad- oder verzweigtkettigen gesättigten Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, X für ein sekundäres Stickstoffatom, Sauerstoffatom, Schwefelatom oder Methylen steht, und falls X ein sekundäres Stickstoffatom, Sauerstoffatom oder Schwefelatom ist, steht R^9 für ein Wasserstoffatom steht und einer der beiden Reste R^7 und R^8 ist ein Wasserstoffatom und der andere ist ein Wasserstoffatom, Amino, Acetylamino oder Hydroxy, oder falls X Methylen ist, sind sowohl R^7 als auch R^8 ein Wasserstoffatom und R^9 steht für ein Wasserstoffatom, Amino, Acetylamino oder Hydroxy, *1 zeigt ein asymmetrisches Kohlenstoffatom an und *2 zeigt an, dass das Kohlenstoffatom asymmetrisch ist, unter der Voraussetzung, dass R^6 ein niederes Alkyl ist.
[0014] Gemäß der vorliegenden Erfindung kann ein Fluoratom, Chloratom, Bromatom oder Iodatom als Beispiel für das Halogenatom dienen, wobei von diesen Fluoratome und Chloratome bevorzugt werden. Im Kontext der vorliegenden Erfindung bedeutet "niederes Alkyl" einen gerad- oder verzweigtkettigen gesättigten Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl und t-Butyl.
[0015] In der Formel (I) kann R bevorzugt ein Wasserstoffatom sein, während R aus dem Grund der Bereitstellung höherer Selektivität vorteilhafterweise auch Methyl sein kann.
[0016] R^1 steht für ein Wasserstoffatom, Halogenatom, Hydroxy, Benzyloxy, Amino oder Hydroxymethyl. Ein bevorzugtes Beispiel der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindung ist eine, in welcher R^1 ein Wasserstoffatom bezeichnet. Auch ein bevorzugtes Beispiel der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegeben Verbindung ist eine, in welcher R^1 eine Amino- oder Hydroxymethylgruppe bezeichnet. Ein weiteres bevorzugtes Beispiel der durch die allgemeine Formel (1) wiedergegeben Verbindung ist eine, in welcher R^1 ein Halogenatom oder eine Hydroxyl- oder Benzyloxygruppe bezeichnet.
[0017] R^2 steht für ein Wasserstoffatom, Hydroxymethyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ oder Nitro. Einbevorzugtes Beispiel der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegeben Verbindung ist eine, in welcher R^2 ein Wasserstoffatom ist. Auch ein bevorzugtes Beispiel der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindung ist eine, in welcher R^2 eine Hydroxymethyl- oder Nitrogruppe ist. Ein weiteres bevorzugtes Beispiel der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindung ist eine, in welcher R^2 für NHR^3 oder $SO_2NR^4R^{4'}$ steht. R^3

in der Gruppe NHR^3 kann ein Wasserstoffatom, Methyl, SO_2R^5, Formyl oder $CONHR^{6'}$ sein, wobei der Vorzug insbesondere NHR^3 gegeben wird, welches NH_2, NHMe, $NHSO_2R^5$ und $NHCONHR^{6'}$ ist und von diesen ist $NHSO_2R^5$ besonders bevorzugt. In der Gruppe $NHSO_2R^5$ steht R^5 für ein niederes Alkyl, Benzyl oder $NR^4R^{4'}$. R^4 und $R^{4'}$ können entweder identisch oder verschieden voneinander sein, und können jeweils für ein Wasserstoffatom, niederes Alkyl oder Benzyl stehen, wobei einer der beiden Reste R^4 und $R^{4'}$ vorzugsweise Wasserstoff ist.

[0018] Konkrete Beispiele für $NR^4R^{4'}$ umfassen Amino, Methylamino, Ethylamino, Propylamino, Benzylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Dipropylamino, Methylethylamino, Methylpropylamino und Methylbenzylamino, von diesen wird Methylamino und Dimethylamino der Vorzug gegeben. Konkrete bevorzugte Beispiele für $NHSO_2R^5$ umfassen deshalb $NHSO_2Me$, $NHSO_2Et$, $NHSO_2CH_2Ph$, $NHSO_2NH_2$, $NHSO_2NHMe$, $NHSO_2NHEt$, $NHSO_2NMe_2$, $NNHSO_2NEt_2$, $NHSO_2NMeEt$ und $NHSO_2NMeCH_2Ph$. $R^{6'}$ in der Gruppe $NHCONHR^{6'}$ ist ein Wasserstoffatom oder ein niederes Alkyl. Konkrete Beispiele für $NHCONHR^{6'}$ umfassen $NHCONH_2$, NHCONHMe, NHCONHEt und NHCONHPr. Betreffend die Gruppe $SONR^4R^{4'}$ für die Gruppe R^2 haben die Gruppen R^4 und $R^{4'}$ die gleichen wie oben angegebenen Bedeutungen und können entweder identisch oder verschieden voneinander sein und jeweils für ein Wasserstoffatom, niederes Alkyl oder Benzyl stehen, wobei es vorzuziehen ist, dass einer der beiden Reste R^4 und $R^{4'}$ ein Wasserstoffatom ist. Konkrete Beispiele für die Gruppe $SO^2NR^4R^{4'}$ umfassen deshalb SO_2NH_2, SO_2NHMe, SO_2NHEt, SO_2NMe_2, SO_2NEt_2, SO_2NHCH_2Ph und SO_2NMeCH_2Ph.

[0019] R^6 bezeichnet ein Wasserstoffatom oder niederes Alkyl. Bevorzugte Beispiele umfassen ein Wasserstoffatom, Methyl und Ethyl. Hier wird der Vorzug dem Fall gegeben, wo es für ein Wasserstoffatom steht.

[0020] X steht für ein sekundäres Stickstoffatom, Sauerstoffatom, Schwefelatom oder Methylen. Ein bevorzugtes Beispiel der Verbindung ist eine, in welcher X ein sekundäres Stickstoffatom ist, d. h. das tricyclische Gerüst von einer Carbazolgruppe gebildet wird. Hier haben die Gruppen R^7, R^8 und R^9 die vorher angegebenen Bedeutungen.

[0021] Das Symbol *1 in der allgemeinen Formel (I) zeigt ein asymmetrisches Kohlenstoffatom an; und falls R^6 ein niederes Alkyl ist, zeigt das Symbol *2 auch ein asymmetrisches Kohlenstoffatom an. In diesem Fall kann die Verbindung der allgemeinen Formel (I) in vier Isomeren vorliegen, d. h. (R, R), (R, S), (S, S) und (S, R), wiedergegeben durch die Sequenz von (*1, *2). Falls R^6 ein Wasserstoffatom ist, sind zwei Isomere möglich. Die vorliegende Erfindung umfasst nicht nur jedes optisch reine Isomer, sondern auch Mischungen von zwei frei ausgewählten Isomeren, von drei frei ausgewählten Isomeren und von allen vier Isomeren. Unter dem Gesichtspunkt der Entwicklung pharmakologischer Aktivität kann ein asymmetrisches Kohlenstoffatom (*1) in der Ethanolaminokette vorzugsweise eine absolute Konfiguration (R) besitzen. Mit Bezug auf das asymmetrische Kohlenstoffatom (*1) für N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid, sind R-Hydroxyverbindungen besonders bevorzugte Beispiele.

[0022] Für die Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung gibt es sehr vorteilhafte Gruppen von Kombinationen der Substituentengruppen. Im folgenden haben die Symbole R^6, X, R^7, R^8, R^9, *1 und *2 für die allgemeine Formel (I) die wie oben definierten Bedeutungen, solange keine besondere Bemerkung gemacht wird.

[0023] Wenn R^2 in der allgemeinen Formel (I) für die Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung Hydroxymethyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ oder Nitro bezeichnet, ist es vorzuziehen, dass die Gruppe R^1 in der 4- oder 5-Position ist, wobei der Vorzug dem Fall gegeben wird, in dem R^1 in der 4-Position ist. Wenn R^2 ein Wasserstoffatom ist, ist es mehr vorzuziehen, dass R^1 in der 2-Position ist. Bevorzugte Beispiele der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindung oder das Salz derselben gemäß der vorliegenden Erfindung sind diese, in welchen die Kombination der Substituentengruppen in der allgemeinen Formel (I) derartig ist, dass "R ein Wasserstoffatom bezeichnet, R^1 für ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, Hydroxy, Benzyloxy, Amino oder Hydroxymethyl steht und R^2 für ein Wasserstoffatom, Hydroxymethyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ oder Nitro steht, wobei R^3 ein Wasserstoffatom, Methyl, SO_2R^5, Formyl oder $CONHR^{6'}$ ist und R^5 ein niederes Alkyl, Benzyl oder $NR^4R^{4'}$ ist und R^4 und $R^{4'}$ identisch oder verschieden voneinander sein können und jeweils für ein Wasserstoffatom, niederes Alkyl oder Benzyl stehen und $R^{6'}$ die oben angegebene Bedeutung besitzt".

[0024] Auch bevorzugte Beispiele der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindung oder das Salz derselben gemäß der vorliegenden Erfindung sind diese, in welchen die Kombination der Substituentengruppen in der allgemeinen Formel (I) derartig ist, dass "R ein Wasserstoffatom bezeichnet, R^1 für ein Wasserstoffatom, Fluoratom, Chloratom, Hydroxy oder Benzyloxy steht und R^2 für Hydroxymethyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ oder Nitro steht, wobei R^3 ein Wasserstoffatom, Methyl, SO_2R^5, Formyl oder $CONHR^{6'}$ ist, und einer der beiden Reste R^4 und $R^{4'}$ ein Wasserstoffatom ist und der andere ein Wasserstoffatom, niederes Alkyl oder Benzyl ist und R^5 ein niederes Alkyl, Benzyl oder Dimethylamino ist und $R^{6'}$ das gleiche wie oben angegeben ist".

[0025] Auch bevorzugte Beispiele der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindung oder das Salz derselben gemäß der vorliegenden Erfindung sind diese, in welchen die Kombination der Substituentengruppen in der allgemeinen Formel (I) derartig ist, dass "R ein Wasserstoffatom bezeichnet, R^1 für ein Wasserstoffatom, Halogenatom, Hydroxy oder Benzyloxy steht und R^2 für Hydroxymethyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ oder Nitro steht, wobei R^3 ein Wasserstoffatom, Methyl, SO_2R^5, Formyl oder $CONHR^{6'}$ ist und R^5 ein niederes Alkyl, Ben-

zyl oder $NR^4R^{4'}$ ist und R^4 und $R^{4'}$ identisch oder verschieden voneinander sein können und jeweils für ein Wasserstoffatom, niederes Alkyl oder Benzyl stehen und $R^{6'}$ die oben angegebene Bedeutung besitzt".

[0026] Auch bevorzugte Beispiele der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindung oder das Salz derselben gemäß der vorliegenden Erfindung sind diese, in welchen die Kombination der Substituentengruppen in der allgemeinen Formel (I) derartig ist, dass "R ein Wasserstoffatom bezeichnet, R^1 für ein Wasserstoffatom, ein Fluoratom, ein Chloratom, Hydroxy oder Benzyloxy steht und R^2 für Hydroxymethyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ oder Nitro steht, wobei R^3 ein Wasserstoffatom, Methyl, SO_2R^5, Formyl oder $CONHR^{6'}$ ist und einer der beiden Reste R^4 und $R^{4'}$ ein Wasserstoffatom ist und der andere ein Wasserstoffatom, niederes Alkyl oder Benzyl ist und R^5 ein niederes Alkyl, Benzyl oder Dimethylamino ist und $R^{6'}$ das gleiche wie oben angegeben ist".

[0027] Auch bevorzugte Beispiele der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindung oder das Salz derselben gemäß der vorliegenden Erfindung sind diese, in welchen die Kombination der Substituentengruppen in der allgemeinen Formel (I) derartig ist, dass "R und R^1 jeweils Wasserstoffe bezeichnen und R^2 für Hydroxymethyl, NHR^3 oder $SO_2NR^4R^{4'}$ steht, wobei R^3 ein Wasserstoffatom, Methyl, SO_2R^5, Formyl oder $CONHR^{6'}$ ist und R^5 ein niederes Alkyl, Benzyl oder $NR^4R^{4'}$ ist und R^4 und $R^{4'}$ identisch oder verschieden voneinander sein können und jeweils für ein Wasserstoffatom, niederes Alkyl oder Benzyl stehen, und $R^{6'}$ das gleiche wie oben angegeben ist".

[0028] Auch bevorzugte Beispiele der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindung oder das Salz derselben gemäß der vorliegenden Erfindung sind diese, in welchen die Kombination der Substituentengruppen in der allgemeinen Formel (I) derartig ist, dass "R und R^1 jeweils ein Wasserstoffatom bezeichenen und R^2 für Hydroxymethyl, NHR^3 oder $SO_2NR^4R^{4'}$ steht, wobei R^3 ein Wasserstoffatom, Methyl, SO_2R^5, Formyl oder $CONHR^{6'}$ ist und einer der beiden Reste R^4 und $R^{4'}$ ein Wasserstoffatom ist und der andere ein Wasserstoffatom, niederes Alkyl oder Benzyl ist und R^5 ein niederes Alkyl, Benzyl oder Dimethylamino ist und $R^{6'}$ das gleiche wie oben angegeben ist".

[0029] Auch bevorzugte Beispiele der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebene Verbindung oder das Salz derselben gemäß der vorliegenden Erfindung sind diese, in welchen die Kombination der Substituentengruppen in der allgemeinen Formel (I) derartig ist, dass "R ein Wasserstoffatom bezeichnet, R^1 für ein Halogenatom oder Hydroxy steht und R^2 für $NHSO_2R^5$ oder $SO_2NR^4R^{4'}$ steht, wobei R^5 ein niederes Alkyl, Benzyl oder $NR^4R^{4'}$ ist und R^4 und $R^{4'}$ identisch oder verschieden voneinander sein können und jeweils für ein Wasserstoffatom, niederes Alkyl oder Benzyl stehen".

[0030] Auch bevorzugte Beispiele der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindung oder das Salz derselben gemäß der vorliegenden Erfindung sind diese, in welchen die Kombination der Substituentengruppen in der allgemeinen Formel (I) derartig ist, dass "R ein Wasserstoffatom bezeichnet, R^1 für ein Fluoratom, Chloratom oder Hydroxy steht und R^2 für $NHSO_2R^5$ oder $SO_2NR^4R^{4'}$ steht, wobei einer der beiden Reste R^4 und $R^{4'}$ ein Wasserstoffatom ist und der andere ein Wasserstoffatom, niederes Alkyl oder Benzyl ist und R^5 ein niederes Alkyl, Benzyl oder Dimethylamino ist".

[0031] Auch bevorzugte Beispiele der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindung oder das Salz derselben gemäß der vorliegenden Erfindung sind diese, in welchen die Kombination der Substituentengruppen in der allgemeinen Formel (I) derartig ist, dass "R und R^2 jeweils ein Wasserstoffatom bezeichnen und R^1 für ein Wasserstoffatom, Halogenatom oder Hydroxy steht".

[0032] Auch bevorzugte Beispiele der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindung oder das Salz derselben gemäß der vorliegenden Erfindung sind diese, in welchen die Kombination der Substituentengruppen in der allgemeinen Formel (I) derartig ist, dass "R und R^2 jeweils ein Wasserstoffatom bezeichnen und R^1 für ein Wasserstoffatom, Fluoratom, Chloratom oder Hydroxy steht".

[0033] Auch bevorzugte Beispiele der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindung oder das Salz derselben gemäß der vorliegenden Erfindung sind diese, in welchen die Kombination der Substituentengruppen in der allgemeinen Formel (I) derartig ist, dass "R ein Wasserstoffatom bezeichnet, R^1 für ein Wasserstoffatom, Halogenatom, Hydroxy, Amino oder Hydroxymethyl steht und R^2 für NHR^3 oder $SO_2NR^4R^{4'}$ steht, wobei R^3 SO_2R^5 ist und R^5 ein niederes Alkyl, Benzyl oder $NR^4R^{4'}$ ist und R^4 und $R^{4'}$ identisch oder verschieden voneinander sein können und jeweils für ein Wasserstoffatom, niederes Alkyl oder Benzyl stehen".

[0034] Auch bevorzugte Beispiele der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebene Verbindung oder das Salz derselben gemäß der vorliegenden Erfindung sind diese, in welchen die Kombination der Substituentengruppen in der allgemeinen Formel (I) derartig ist, dass "R Methyl bezeichnet, R^1 für ein Wasserstoffatom, Halogenatom, Hydroxy, Benzyloxy, Amino oder Hydroxymethyl steht und R^2 für ein Wasserstoffatom, Hydroxymethyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ oder Nitro steht, wobei R^3 ein Wasserstoffatom, Methyl, SO_2R^5, Formyl oder $CONHR^{6'}$ ist und R^5 ein niederes Alkyl, Benzyl oder $NR^4R^{4'}$ ist und R^4 und $R^{4'}$ identisch oder verschieden voneinander sein können und jeweils für ein Wasserstoffatom, niederes Alkyl oder Benzyl stehen und $R^{6'}$ die oben angegebe Bedeutung besitzt".

[0035] Auch bevorzugte Beispiele der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebene Verbindung oder das Salz derselben gemäß der vorliegenden Erfindung sind diese, in welchen die Kombination der Substituenten-

gruppen in der allgemeinen Formel (I) derartig ist, dass "R Methyl bezeichnet, R^1 für ein Wasserstoffatom, Fluoratom, Chloratom, Hydroxy oder Benzyloxy steht und R^2 für ein Wasserstoffatom, Hydroxymethyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ oder Nitro steht, wobei R^3 ein Wasserstoffatom, Methyl, SO_2R^5, Formyl oder $CONHR^{6'}$ ist und R^5 ein niederes Alkyl, Benzyl oder $NR^4R^{4'}$ ist und einer der beiden Reste R^4 und $R^{4'}$ ein Wasserstoffatom ist und der andere ein Wasserstoffatom, niederes Alkyl oder Benzyl ist und $R^{6'}$ die oben angegebene Bedeutung besitzt".

[0036] Auch bevorzugte Beispiele der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindung oder das Salz derselben gemäß der vorliegenden Erfindung sind diese, in welchen die Kombination der Substituentengruppen in der allgemeinen Formel (I) derartig ist, dass "R Methyl bezeichnet, R^1 für ein Wasserstoffatom, Halogenatom, Hydroxy oder Benzyloxy steht und R^2 für Hydroxymethyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ oder Nitro steht, wobei R^3 ein Wasserstoffatom, Methyl, SO_2R^5, Formyl oder $CONHR^{6'}$ ist und R^5 ein niederes Alkyl, Benzyl oder $NR^4R^{4'}$ ist und R^4 und $R^{4'}$ identisch oder verschieden voneinander sein können und jeweils für ein Wasserstoffatom, niederes Alkyl oder Benzyl stehen und $R^{6'}$ die oben angegebene Bedeutung besitzt".

[0037] Auch bevorzugte Beispiele der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindung oder das Salz derselben gemäß der vorliegenden Erfindung sind diese, in welchen die Kombination der Substituentengruppen in der allgemeinen Formel (I) derartig ist, dass "R Methyl bezeichnet, R^1 für ein Wasserstoffatom, Fluoratom, Chloratom, Hydroxy oder Benzyloxy steht und R^2 für Hydroxymethyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ oder Nitro steht, wobei R^3 ein Wasserstoffatom, Methyl, SO_2R^5, Formyl oder $CONHR^{6'}$ ist und R^5 ein niederes Alkyl, Benzyl oder Dimethylamino ist, und einer der beiden Reste R^4 und $R^{4'}$ ein Wasserstoffatom ist und der andere ein Wasserstoffatom, niederes Alkyl oder Benzyl ist und $R^{6'}$ die oben angegebe Bedeutung besitzt".

[0038] Auch bevorzugte Beispiele der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindung oder das Salz derselben gemäß der vorliegenden Erfindung sind diese, in welchen die Kombination der Substituentengruppen in der allgemeinen Formel (I) derartig ist, dass "R Methyl bezeichnet, R^1 für ein Wasserstoffatom steht und R^2 für Hydroxymethyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ steht, wobei R^3 ein Wasserstoffatom, Methyl, SO_2R^5, Formyl oder $CONHR^{6'}$ ist und R^5 ein niederes Alkyl, Benzyl oder $NR^4R^{4'}$ ist und R^9 und $R^{4'}$ identisch oder verschieden voneinander sein können und jeweils für ein Wasserstoffatom, niederes Alkyl oder Benzyl stehen und $R^{6'}$ die oben angegebene Bedeutung besitzt".

[0039] Auch bevorzugte Beispiele der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindung oder das Salz derselben gemäß der vorliegenden Erfindung sind diese, in welchen die Kombination der Substituentengruppen in der allgemeinen Formel (I) derartig ist, dass "R Methyl bezeichnet, R^1 für ein Wasserstoffatom steht und R^2 für Hydroxymethyl, NHR^3 oder $SO_2NR^4R^{4'}$ steht, wobei R^3 ein Wasserstoffatom, Methyl, SO_2R^5, Formyl oder $CONHR^{6'}$ ist und R^5 ein niederes Alkyl, Benzyl oder Dimethylamino ist und einer der beiden Reste R^4 und $R^{4'}$ ein Wasserstoffatom ist und der andere ein Wasserstoffatom, niederes Alkyl oder Benzyl ist und $R^{6'}$ die oben angegebene Bedeutung besitzt".

[0040] Auch bevorzugte Beispiele der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindung oder das Salz derselben gemäß der vorliegenden Erfindung sind diese, in welchen die Kombination der Substituentengruppen in der allgemeinen Formel (I) derartig ist, dass "R Methyl bezeichnet, R^1 für ein Halogenatom oder Hydroxy steht und R^2 für $NHSO_2R^5$ oder $SO_2NR^4R^{4'}$ steht, wobei R^5 ein niederes Alkyl, Benzyl oder $NR^4R^{4'}$ ist und R^4 und $R^{4'}$ identisch oder verschieden voneinander sein können und jeweils für ein Wasserstoffatom, niederes Alkyl oder Benzyl stehen".

[0041] Auch bevorzugte Beispiele der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindung oder das Salz derselben gemäß der vorliegenden Erfindung sind diese, in welchen die Kombination der Substituentengruppen in der allgemeinen Formel (I) derartig ist, dass "R Methyl bezeichnet, R^1 für ein Fluoratom, Chloratom oder Hydroxy steht und R^2 für $NHSO_2R^5$ oder $SO_2NR^4S^{4'}$ steht, wobei einer der beiden Reste R^4 und $R^{4'}$ ein Wasserstoffatom ist und der andere ein Wasserstoffatom, niederes Alkyl oder Benzyl ist und R^5 ein niederes Alkyl, Benzyl oder Dimethylamino ist".

[0042] Auch bevorzugte Beispiele der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindung oder das Salz derselben gemäß der vorliegenden Erfindung sind diese, in welchen die Kombination der Substituentengruppen in der allgemeinen Formel (I) derartig ist, dass "R Methyl bezeichnet, R^1 für ein Wasserstoffatom, Halogenatom oder Hydroxy steht und R^2 für ein Wasserstoffatom steht".

[0043] Auch bevorzugte Beispiele der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindung oder das Salz derselben gemäß der vorliegenden Erfindung sind diese, in welchen die Kombination der Substituentengruppen in der allgemeinen Formel (I) derartig ist, dass "R Methyl bezeichnet, R^1 für ein Wasserstoffatom, Fluoratom, Chloratom oder Hydroxy steht und R^2 für ein Wasserstoffatom steht".

[0044] Auch bevorzugte Beispiele der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindung oder das Salz derselben gemäß der vorliegenden Erfindung sind diese, in welchen die Kombination der Substituentengruppen in der allgemeinen Formel (I) derartig ist, dass "R Methyl bezeichnet, R^1 für ein Wasserstoffatom, Halogenatom, Hydroxy, Amino oder Hydroxymethyl steht und R^2 für NHR^3 oder $SO_2NR^4R^{4'}$ steht, worin R^3 SO_2R^5 ist und R^5 ein niederes Alkyl, Benzyl oder $NR^4R^{4'}$ ist und R^4 und $R^{4'}$ identisch oder verschieden voneinander sein können und jeweils für ein Wasserstoffatom, nieders Alkyl oder Benzyl stehen".

[0045] Konkrete Beispiele für die durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebene Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung umfassen:
(R)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid,
(S)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(3-Hydroxy-9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(3-Amino-9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(6-Amino-9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(6-Hydroxy-9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid,
(R)-N-[3-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamid,
(S)-N-[3-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamid,
N-[3-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamid,
N-Methyl-3-[2-[2-(9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]benzolsulfonamid,
N-Methyl-[5-[2-[2-(9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxy]benzolsulfonamid,
(R)-N-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid,
(S)-N-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-(benzyloxy)phenyl]methansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-chlorphenyl]methansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-fluorphenyl]methansulfonamid,
N-[3-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(7-Acetylaminofluoren-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(7-Aminofluoren-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid,
N-[3-[2-[2-(7-Acetylaminofluoren-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamid,
N-[3-[2-[2-(7-Aminofluoren-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]formamid,
N-[3-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]formamid,
N-[3-[2-[[1-(9H-Carbazol-2-yloxy)propan-2R-yl]amino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamid,
2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-(4-hydroxy-3-nitrophenyl)ethanol,
2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-(3-amino-4-hydroxyphenyl)ethanol,
N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-(benzyloxy)phenyl]harnstoff,
N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]harnstoff,
N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-(benyloxy)phenyl]formamid,
N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-(benzyloxy)phenyl]-N,N-dimethylsulfamid,
N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid,
2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-[3-(methylamino)-4-(benzyloxy)phenyl]ethanol,
2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-[3-(methylamino)-4-hydroxyphenyl)ethanol,
N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-2-propansulfonamid,
2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-(3-nitrophenyl)ethanol,
N'-[3-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]-N,N-dimethylsulfamid,
2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-(3-aminophenyl)ethanol,
2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-[3-(hydroxymethyl)-4-hydroxyphenyl)ethanol,
N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-3-hydroxyphenyl]methansulfonamid,
N-[3-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid,
N-[3-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-4-hydroxyphenyl]methansulfonamid,
(R)-N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid,
(S)-N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid,
N-[3-[2-[2-(6-Acetylamino-9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(6-Acetylamino-9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid,
(R)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-fluorphenyl]methansulfonamid,
(S)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-fluorphenyl]methansulfonamid,
(R)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-chlorphenyl]methansulfonamid,
(S)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-chlorphenyl]methansulfonamid,
N,N-Dimethyl-[5-(2-[2-(9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxy]benzolsulfonamid,
N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-iodphenyl]methansulfonamid,
N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-fluorphenyl]-N,N-dimethylsulfamid,
N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-chlorphenyl]-N,N-dimethylsulfamid,
(R)-N-Methyl-[5-[2-[2-(9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxy]benzolsulfonamid,
(R)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymehtyl)phenyl]methansulfona-

mid,
(R)-N-[3-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamid,
N'-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid,
(R)-N'-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid,
(S)-N'-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid,
N-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-fluorphenyl]methansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-chlorphenyl]methansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(Dibenzothiophen-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid,
N'-[5-[2-(2-(Dibenzothiophen-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid,
N-[3-[2-[2-(Dibenzothiophen-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamid,
(R)-N-[5-[2-[2-(Dibenzothiophen-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(Dibenzothiophen-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-fluorphenyl]methansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(Dibenzothiophen-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-chlorphenyl]methansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(7-Aminofluoren-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid,
N'-[5-[2-[2-(7-Acetylaminofluoren-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid,
N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-aminophenyl]-N-benzyl-N-methylsulfamid,
N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-aminophenyl]methansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxymethylphenyl]methansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-bromphenyl]methansulfonamid,
N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N-benzyl-N-methylsulfamid,
N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N,N-diethylsulfamid,
N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-methoxyethyl]-2-aminophenyl]methansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-methoxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid und
N-[5-[2-[2-(Dibenzothiophen-3-yloxy)ethylamino]-1-methoxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid.

[0046] Die folgenden sind konkrete Beispiele der Verbindung, in welchen sowohl R^1 als auch R^2.

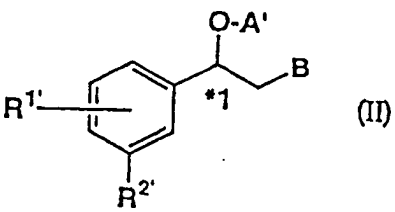
[0047] 2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-(4-hydroxyphenyl)ethanol,
2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-(2-fluorphenyl)ethanol,
2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-(2-hydroxyphenyl)ethanol,
(R,R)-2-[N-[1-(9H-Carbazol-2-yloxy)propan-2-yl]amino]-1-phenyl] ethanol,
[2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-phenyl]ethanol,
(R)-[2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-phenyl]ethanol,
(S)-[2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-phenyl]ethanol,
[2-[N-[2-(3-Acetylamino-9H-carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-phenyl]ethanol,
[2-[N-[2-(3-Amino-9H-carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-phenyl]ethanol,
[2-[N-[2-(3-Hydroxy-9H-carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-phenyl]ethanol,
[2-[N-[2-(6-Amino-9H-carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-phenyl]ethanol,
[2-[N-[2-(6-Acetylamino-9H-carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-phenyl]ethanol,
[2-[N-[1-(9H-Carbazol-2-yloxy)propan-2-yl]amino]-1-phenyl]ethanol und
[2-[N-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-phenyl ethanol.

[0048] Beispiele der Verbindungen, in welchen R für Mehtyl steht, umfassen die folgenden:
N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-methoxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(Dibenzothiophen-3-yloxy)ethylamino]-1-methoxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(9H-Carbazo1-2-yloxy)ethylamino]-1-methoxyethyl]-2-aminophenyl]methansulfonamid und
N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-methoxyethyl]-2-chlorophenyl]methansulfonamid.

[0049] Die durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebene Verbindung kann zum Beispiel durch das folgende Verfahren hergestellt werden.

((Herstellungsverfahren A))

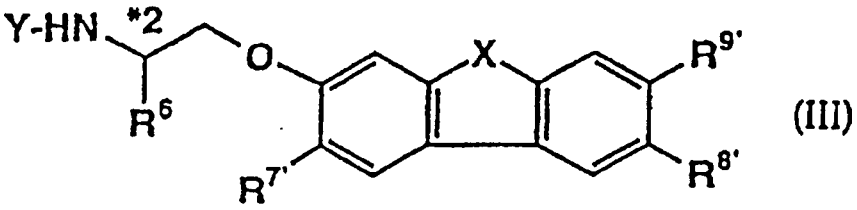
[0050] Eine Verbindung, wiedergegeben durch die allgemeine Formel (II)



(II)

[in welcher $R^{1'}$ ein Wasserstoffatom, Halogenatom, eine durch eine Schutzgruppe A geschützte Hydroxylgruppe, eine durch eine Acetylgruppe geschützte Aminogruppe, oder eine durch eine Acetylgruppe geschützte Hy-

droxymethylgruppe bezeichnet, $R^{2'}$ für ein Wasserstoffatom, für eine geschützte Hydroxymethylgruppe, in welcher die Hydroxylgruppe durch eine Schutzgruppe A''' geschützt ist, für $NHR^{3'}$, für $SO_2NR^4R^{4'}$ oder für Nitro steht, wobei $R^{3'}$ eine Schutzgruppe für die Aminogruppe, Methyl, SO_2R^5, Formyl oder $CONHR^{6'}$ bezeichnet und R^5 ein niederes Alkyl, Benzyl oder $NR^4R^{4'}$ ist und $R^{6'}$ ein Wasserstoffatom oder niederes Alkyl ist, R^4 und $R^{4'}$ identisch oder verschieden voneinander sein können und jeweils für ein Wasserstoffatom, niederes Alkyl oder Benzyl stehen, R^6 ein Wasserstoffatom oder niederes Alkyl bezeichnet, A' eine Schutzgruppe für die Hydroxylgruppe bezeichnet, B ein Bromatom oder ein Iodatom ist und *1 ein asymmetrisches Kohlenstoffatom anzeigt] wird mit einer Verbindung, wiedergegeben durch die allgemeine Formel (III)



(III)

[worin Y ein Wasserstoffatom bezeichnet, R^6 ein Wasserstoffatom oder niederes Alkyl ist, X ein sekundäres Stickstoffatom, Sauerstoffatom, Schwefelatom, oder Methylen ist und, falls X ein sekundäres Stickstoffatom, Sauerstoffatom oder Schwefelatom ist, ist $R^{9'}$ ein Wasserstoffatom und einer der beiden Reste $R^{7'}$ und $R^{8'}$ ist ein Wasserstoffatom und der andere ist ein Wasserstoffatom, Acetylamino oder eine durch eine Schutzgruppe A'' geschützte Hydroxylgruppe, oder, falls X Methylen ist, sind sowohl $R^{7'}$ als auch $R^{8'}$ ein Wasserstoffatom und $R^{9'}$ steht für ein Wasserstoffatom, Acetylamino oder eine durch eine Schutzgruppe A'' geschützte Hydroxylgruppe und *2 zeigt ein asymmetrisches Kohlenstoffatom an, wenn R^6 ein niederes Alkyl ist], umgesetzt und die Schutzgruppen A (vorausgesetzt, dass in dem Fall, dass R^1 Benzyloxy ist und die Schutzgruppe A Benzyl ist, die Schutzgruppe A nicht entfernt wird), A', A'', A''' und die Schutzgruppe für die Aminogruppe in $R^{3'}$ (vorausgesetzt, daß sie existiert) oder die schützende Acetylgruppe in $R^{1'}$ werden entfernt, um die durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebene Verbindung zu erhalten, [worin R ein Wasserstoffatom bezeichnet, R^1 für ein Wasserstoffatom, Halogenatom, Hydroxy, Benzyloxy, Amino oder Hydroxymethyl steht, R^2 für ein Wasserstoffatom, Hydroxymethyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ oder Nitro steht, vorausgesetzt, dass R^3 ein Wasserstoffatom, Methyl, SO_2R^5, Formyl oder $CONHR^{6'}$ ist und R^5 ein niederes Alkyl, Benzyl oder $NR^4R^{4'}$ ist und R^4 und $R^{4'}$ identisch oder verschieden voneinander sein können und ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkyl- oder Benzylgruppe sind. $R^{6'}$ bezeichnet ein Wasserstoffatom oder niederes Alkyl.

[0051] Für die Schutzgruppen zum Schützen der Hydroxylgruppen gibt es keine spezielle Beschränkung, solange wie eine übliche Verwendung erlaubt ist und es kann üblicherweise als eine Schutzgruppe verwendet werden, welche leicht und selektiv entfernt werden kann, zum Beispiel Benzyl oder t-Butyl-dimethylsilyl für die Schutzgruppe A, Triethylsilyl für die Schutzgruppen A' und A''' und Methyl oder Benzyl für die Schutzgruppe A''. Zum Einführen einer Schutzgruppe in die zu schützende Verbindung werden bekannte Verfahren verwendet und, zum Beispiel, wird ein Verfahren zum Schützen der Verbindung durch Einführen einer Benzylgruppe in die Verbindung verwendet, in dem die Verbindung mit dem 1,1 molaren Vielfachen an Benzylbromid bei Raumtemperatur in einem Reaktionslösungsmittel, wie z. B. Dimethylformamid, in der Gegenwart von Kaliumcarbonat umgesetzt wird. Zum Schützen der Verbindung durch Einführen einer Triethylsilylgruppe in dieselbe, wird die Verbindung mit dem 1,2–2 molaren Vielfachen eines silylierenden Mittels, wie z. B. Triethylsilylchlorid, bei einer Temperatur im Bereich von 0 bis 30°C in einem Reaktionslösingsmittel, wie z. B. Pyridin, für ein 1–3 Stunden umgesetzt.

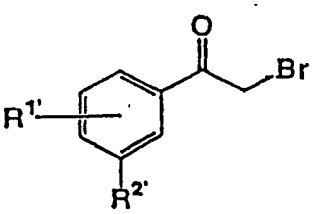
[0052] Für die Schutzgruppe zum Schützen der Aminogruppe in dem Substituenten $R^{3'}$ gibt es keine spezielle Einschränkung, solange wie eine übliche Verwendung als Schutzgruppe zum Schützen von Anilin erlaubt ist und eine Acetylgruppe wird dafür üblicherweise bevorzugt. Zur Durchführung der Acetylierung kann eine Reaktion mit Essigsäureanhydrid in einem Reaktionslösungsmittel, wie z. B. Pyridin, als Beispiel dienen.

[0053] Die Kupplungsreaktion der durch die allgemeine Formel (II) wiedergegebenen Verbindungen mit dem durch die allgemeine Formel (III) wiedergegebenen Amin kann unter Verwendung von 1–1,5 Mol des Amins der allgemeinen Formel (III) pro 1 Mol des Halogenids der allgemeinen Formel (II) in einem polaren Lösungsmittel, wie z. B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Dimethylsulfoxid, in der Gegenwart eines protonenfangenden Mittels, zum Beispiel eines Amins, wie z. B. Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bei einer Temperatur im Bereich von Raumtemperatur bis 90°C, vorzugsweise durch 5–10 stündiges Erhitzen auf 60°C, durchgeführt werden.

[0054] Die Entfernung der Schutzgruppe von dem resultierenden Produkt kann entweder sukzessiv oder gleichzeitig ausgeführt werden, während das Entfernen der Schutzgruppen in einer sukzessiven Reihenfolge von A'', A', A''', dem Schutzagens für die Aminogruppe in $R^{3'}$ und zuletzt A bevorzugt werden kann. Die Entfernung der Schutzgruppe der Benzylschutzgruppe für A und A'' wird durch Hydrogenolyse in einem Lösungsmit-

tel, wie z. B. Methanol, unter Verwendung eines Katalysators, wie z. B. Paladium oder Nickel, durchgeführt. Für den Fall, dass der Substituent R^1 in der allgemeinen Formel (I) Benzyloxy ist, gibt es keine Notwendigkeit zur Eliminierung der Benzylgruppe als Schutzgruppe A. Die Entfernung von Benzyl oder Methyl als Schutzgruppen A und A" kann durch Behandlung des Produkts mit einer Lewis Säure, wie z. B. Bortribromid, in einem Lösungsmittel, wie z. B. Methylenchlorid, durchgeführt werden. Das Entschützen einer acetylgeschützten Hydroxylgruppe im Substituenten $R^{1'}$ kann durch ein bekanntes Verfahren der Esterhydrolyse durchgeführt werden. Konkret kann es in Alkohol unter Verwendung von Alkali bei Raumtemperatur oder durch Erhitzen unter Rückfluß des Lösungsmittels durchgeführt werden. Die Entfernung von Triethylsilyl als Schutzgruppe A' oder A"' kann durch 5–30 stündige Behandlung des Produkts mittels Zugabe von Essigsäure dazu und dem 3– 5 molaren Vielfachen an Tetrabutylammoniumflorid in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Die Entfernung der Schutzgruppe, wie z. B. Acetyl, für die Aminogruppe in $R^{3'}$ oder von der acetylgeschützten Aminogruppe in $R^{1'}$ kann entweder durch Behandlung des Produkts mit Salzsäure bei Raumtemperatur oder durch Erhitzen in einem Lösungsmittel, wie z. B. Wasser oder Methanol, mit einem Alkali durchgeführt werden.

[0055] Die durch die allgemeine Formel (II) wiedergegebene Verbindung kann erhalten werden, indem man die durch die folgende allgemeine Formel (V) wiedergegebene Verbindung,

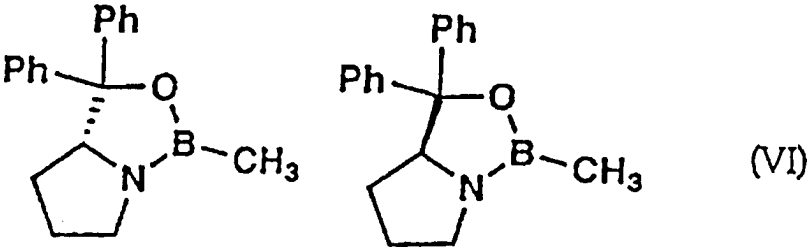


(V)

in welcher $R^{1'}$ und $R^{2'}$ die gleichen Bedeutungen wie vorher angegeben haben, einer Reduktion in der unten beschriebenen Weise unterwirft und das Bromid oder, wenn die betrachtete Substituentengruppe B in der allgemeinen Formel (II) Iod ist, Iodid ersetzt, gefolgt vom Schützen der Hydroxylgruppe.

[0056] Die Reduktion der durch die allgemeine Formel (V) wiedergegebenen Verbindung kann unter Verwendung eines Reduktionsmittels, wie z. B. Boran erreicht werden, wenn die sterische Konfiguration (*1) der Hydroxylgruppe der durch die allgemeine Formel (II) wiedergegebenen Verbindung razemisch ist.

[0057] Für den Fall, dass entweder das optische R- oder S-Isomer für die *1-Struktur in der allgemeinen Formel (II) erhalten werden soll, kann die Reduktion durch Zuhilfenahme der Verwendung eines chiralen Hilfsmittels, wie z. B. in der folgenden allgemeinen Formel (VI) wiedergegeben, erreicht werden.



(VI)

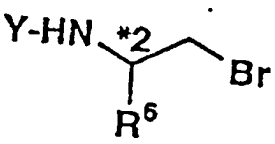
[0058] So wird die Reduktion der durch die allgemeine Formel (V) wiedergegebenen Verbindung unter Verwendung eines Borans in der Gegenwart des oben erwähnten chiralen Hilfsmittels ausgeführt. Die Reduktion kann vorzugsweise in einem Lösungsmittel, wie z. B. Tetrahydrofuran, durchgeführt werden. Die Herstellung eines derartigen chiralen Hilfsmittels und die Reaktionen damit können gemäß den Lehren in der Literatur [E. J. Corey et al., J. Org. Chem., Vol. 56, 442, (1991)] ausgeführt werden.

[0059] Nach der Reduktion der durch die allgemeine Formel (V) wiedergegebenen Verbindung wird das Bromid derselben, falls notwendig, mit dem Iodid ersetzt, zum Beispiel, durch Behandlung der reduzierten Verbindung mit der 3–10-fachen molaren Menge eines Iodierungmittels, wie z. B. Natriumiodid, in einem Lösungsmittel, wie z. B. Aceton, und 1–3 stündiges Erhitzen unter Rückfluß.

[0060] Die Hydroxylgruppe des so behandelten Produkts wird dann durch die vorher beschriebene Methode mit einer Schutzgruppe, wie z. B. Triehtylsilyl, geschützt, um die durch die Formel (II) wiedergegebene Verbindung zu erhalten.

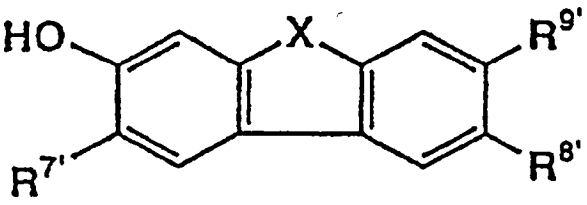
[0061] Die durch die allgemeine Formel (V) wiedergegebene Verbindung ist bekannt und kann durch in der Literatur angegebene Verfahren synthetisiert werden, zum Beispiel A. A. Larsen et al., J. Med. Chem., 10, 462 (1967); oder C. Kaiser et al., J. Med. Chem., 17, 49 (1974).

[0062] Die durch die allgemeine Formel (III) wiedergegebene Verbindung kann erhalten werden durch Umsetzen einer durch die allgemeine Formel (VII) wiedergegebenen Verbindung,



(VII)

in welcher Y eine Schutzgruppe für die Aminogruppe bezeichnet, R^6 und *2 die gleichen Bedeutungen wie die vorher angegeben haben, mit einer durch die allgemeine Formel (VIII) wiedergegebenen Verbindung,



(VIII)

in welcher X, $R^{7'}$, $R^{8'}$ und $R^{9'}$ die gleichen Bedeutungen wie die vorher angegeben haben. Für die Schutzgruppe Y zum Schützen der Aminogruppe gibt es keine spezielle Beschränkung, solange wie eine übliche Verwendung erlaubt ist und als Beispiel kann eine dienen, die üblicherweise einfach entfernt werden kann, zum Beispiel Benzyloxycarbonyl, ein substituiertes Benzyloxycarbonyl, t-Butoxycarbonyl, Acetyl oder Trifluoracetyl.

[0063] Die Reaktion der durch die allgemeine Formel (VII) wiedergegebenen Verbindung mit der durch die allgemeine Formel (VIII) wiedergegebenen Verbindung kann durchgeführt werden, zum Beispiel in einem organischen Lösungsmittel, üblicherweise in der Gegenwart einer Base bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis zu der Rückflußtemperatur des verwendeten Lösungsmittels.

[0064] Als Lösungsmittel kann verwendet werden, zum Beispiel Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril, Diglycolether und Tetrahydrofuran. Als Base kann verwendet werden, zum Beispiel Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Triethylamin, Pyridin, Natriumhydrid oder Natriummethoxid, vorzugsweise in einer Menge von 1–10 Mol pro 1 Mol der Verbindung der allgemeinen Formel (VIII).

[0065] Die durch die allgemeine Formel (III) wiedergegebene Verbindung kann, insbesondere wenn die obige Reaktion nicht unverzügliche von statten geht, auch gemäß dem in Bull. Chem. Soc. Japan, 55, 2504 (1982) beschriebenen Verfahren, oder durch eine Verbesserung desselben, synthetisiert werden. Zum Beispiel wird 1 Mol der Alkoholverbindung mit 2–5 Mol der durch die allgemeine Formel (VII) wiedergegebenen Verbindung in einem Lösungsmittel, wie z. B. Dimethylformamid oder Acetonitril, in der Gegenwart von 5–10 Mol 40%igem Kaliumflorid-Aluminiumoxid bei einer Temperatur im Bereich von Raumtemperatur bis 90°C umgesetzt. In dem verbesserten Verfahren wird die obige Reaktion unter Zugabe von 0,1–0,5 Äquivalenten an Kaliumiodid durchgeführt.

[0066] Dann wird die Schutzgruppe Y zum Schützen der Aminogruppe entfernt, um die durch die allgemeine Formel (III) wiedergegebene Aminverbindung zu erhalten, wobei Y für ein Wasserstoffatom steht. Die Entfernung der Schutzgruppe kann durch ein übliches Verfahren ausgeführt werden, zum Beispiel durch eine Hydrogenolyse in einem Lösungsmittel, wie z. B. Methanol, unter Verwendung eines Katalysators, wie z. B. Paladium/Ruß oder durch Behandlung mit Bromwasserstoff/Essigsäure. Wenn die Schutzgruppe Y Acetyl oder Trifluoracetyl ist, kann die Entfernung der Schutzgruppe durch Behandlung mit einem Alkali in einem Lösungsmittel, wie z. B. Methanol, erreicht werden, um die durch die allgemeine Formel (III) wiedergegebene Verbindung zu erhalten, in welcher Y ein Wasserstoffatom bezeichnet.

[0067] Die durch die allgemeine Formel (VII) wiedergegebene Verbindung kann ausgehend von einem käuflichen Produkt eines Aminoalkohols mit dem Substituenten R^6 und einer Stereostruktur von *2 synthetisiert werden, indem zuerst die Aminogruppe derselben mit einer Schutzgruppe Y geschützt wird und dann das resultierende Produkt einer Bromierung nach einem üblichen Verfahren unterworfen wird. Wenn es eine leicht erhältliche Aminobromverbindung gibt, kann die betrachtete Verbindung durch bloßes Schützen der Aminogruppe durch eine Schutzgruppe Y erhalten werden. Zum Beispiel kann ein Hydrobromidsalz eines käuflichen 2-Bromethylamins mit Benzyloxycarbonylchlorid in einem Lösungsmittel, wie z. B. Methylenchlorid, in der Gegenwart von Triethylamin unter Kühlung mit Eiswasser umgesetzt werden.

[0068] Die durch die allgemeine Formel (VIII) wiedergegebene Verbindung, in welcher X für ein sekundäres Stickstoffatom, Sauerstoffatom oder Schwefelatom steht, und die, in welcher X für Mehtylen steht, kann jeweils durch die unten angegebenen Verfahren hergestellt werden.

[0069] Die Verbindung der allgemeinen Formel (VIII), in welcher X ein sekundäres Stickstoffatom, Sauerstoffatom oder Schwefelatom ist, sowohl $R^{8'}$ als auch $R^{9'}$ ein Wasserstoffatom sind und $R^{7'}$ ein Wasserstoffatom, Acetylamino oder eine durch eine Schutzgruppe A" geschützte Hydroxylgruppe ist, kann auf die folgende Weise hergestellt werden:

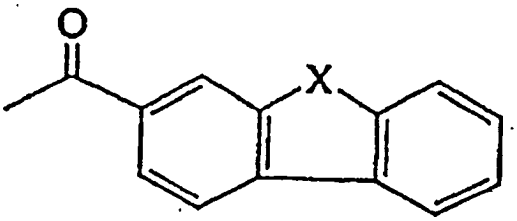
[0070] So wird ausgehend von einem käuflichen Produkt von 2-Hydroxycarbazol und 3-Methoxydibenzofuran oder 3-Hydroxydibenzothiophen, welches nach einem in der Literatur angegebenen Verfahren synthetisiert werden kann [H. Kudo et al., J. Heterocycl. Chem., 22(1), 215–218 (1985)], die durch die Formel (VIII) wieder-

gegebene Verbindung erhalten. Die Verbindung der allgemeinen Formel (VIII), in welcher $R^{7'}$ eine von einem Wasserstoffatom verschiedene Substituentengruppe ist, kann erhalten werden, zum Beispiel auf eine derartige Weise, dass die Hydroxylgruppe eines käuflichen Produkts von 2-Hydroxycarbazol durch Benzylierung geschützt wird, dann eine Nitrierung ausgeführt wird, um die Nitrogruppe an der Position der Substituentengruppe $R^{7'}$ einzuführen, und diese zu einer Aminogruppe reduziert wird, worauf diese Aminogruppe acetyliert wird oder einer Diazotierung mit nachfolgender Umwandlung in eine Hydroxylgruppe unterworfen wird, gefolgt vom Schützen der resultierenden Hydroxylgruppe durch eine Schutzgrupp A" und nachfolgende Entfernung der Benzylschutzgruppe, um die Verbindung der allgemeinen Formel (VIII) aufzubauen.

[0071] Für die Nitrierung können gewöhnliche in der Literatur angegebene Verfahren verwendet werden, wobei, zum Beispiel, das benzylgeschützte Produkt einer Nitrierung in Essigsäure unter Verwendung einer äquivalenten Menge von verdünnter rauchender Salpetersäure bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis 60°C unterworfen wird. Die Reduktion der resultierenden Nitrogruppe kann durch ein üblicherweise verwendetes Verfahren ausgeführt werden, zum Beispiel durch Hydrierung in einem Lösungsmittel, wie z. B. Methanol, in der Gegenwart von einem Katalysator, wie z. B. Paladiumoxid, bei Raumtemperatur, oder durch Verwendung von Salzsäure mit Eisenpulver oder in der Gegenwart von zweiwertigem Zinn bei einer Temperatur in dem Bereich von Raumtemperatur bis zur Rückflußtemperatur. Das resultierende Amin kann unter Verwendung von Acetylchlorid in einem Lösungsmittel, wie z. B. Methylenchlorid, bei einer Temperatur im Bereich von etwa 0°C bis Raumtemperatur acetyliert werden oder kann dadurch in eine Hydroxylgruppe umgewandelt werden, dass es zuerst unter Verwendung von, zum Beispiel Natriumnitrit, diazotiert wird und dann das resultierende Diazoniumsalz einer thermischen Zersetzung in einer sauren wässrigen Lösung unterworfen wird, gefolgt von dem Schützen der resultierenden Hydroxylgruppe mit einer Schutzgruppe A" durch das vorher beschriebene Verfahren zum Schützen von Hydroxylgruppen und abschließender Entfernung der Benzylschutzgruppe.

[0072] Die Verbindung der allgemeinen Formel (VIII), in welcher X ein sekundäres Stickstoffatom, Sauerstoffatom oder Schwefelatom ist, sowohl $R^{7'}$ als auch $R^{9'}$ ein Wasserstoffatom sind und $R^{8'}$ ein Wasserstoffatom, Acetylamino oder eine durch eine Schutzgruppe A" geschützte Hydroxylgruppe ist, kann auf folgende Weise hergestellt werden:

[0073] So kann sie hergestellt werden, ausgehend von einer bekannten Verbindung, d. h. 2-Acetylcarbazol, wiedergegeben durch die allgemeine Formel (IX),



(IX)

in welcher X ein sekundäres Stickstoffatom, Sauerstoffatom oder Schwefelatom ist [J. B. Kyziol et al., Tetrahedron, 36, 3017–3019 (1980)], 3-Acetyldibenzofuran [M. I. Shevchuk et al., Zh. Obshch. Khim., 40 (8), 1717–1725 (1970)] oder 3-Acetyldibenzothiophen [Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem., 72(1–4), 13–31 (1992); E. Camagine et al., J. Heterocycl. Chem., 6 (4), 517–522 (1969)]. Für die Verbindung, in welcher $R^{8'}$ eine von einem Wasserstoffatom verschiedene Substituentengruppe ist, kann sie zum Beispiel durch Nitrierung von 2-Acetylcarbazol an seiner Position der Substituentengruppe $R^{8'}$ verarbeitet werden, gefolgt von der Reduktion der resultierenden Nitrogruppe zu einer Aminogruppe, worauf die Aminogruppe entweder einer Acetylierung oder einer Diazotierung mit nachfolgender Umwandlung in eine Hydroxylgruppe unterworfen wird, welche dann durch eine Schutzgruppe A" zum Schützen der Hydroxylgruppe geschützt wird.

[0074] Zum Beispiel wird zur Herstellung der durch die allgemeine Formel (VIII) wiedergegebenen Verbindung, ausgehend von der so erhaltenen, eine Acetylgruppe enthaltenden Verbindung, und zwar zur Umwandlung der Acetylgruppe in eine Hydroxylgruppe, die Acetylgruppe an der 2-Position des Carbazols durch eine Persäure zu Acetyloxy oxidiert, welches dann einer Hydrolyse unterworfen wird. Von der Oxidation der Acetylgruppe und der Hydrolyse verschiedene Verfahrensschritte können auf die gleiche Weise wie im oben beschriebenen Fall der Einführung von $R^{7'}$ erreicht werden. Die Oxidation durch eine Persäure kann zum Beispiel unter Verwendung von m-Chlorperbenzoesäure und Dinatriumhydrogenphosphat in einem Lösungsmittel, wie z. B. Methylenchlorid, bei Raumtemperatur durchgeführt werden und die Hydrolyse kann zum Beispiel unter Verwendung von Natriumhydroxid in einer Lösungsmittelmischung aus Wasser/Ethanol durchgeführt werden.

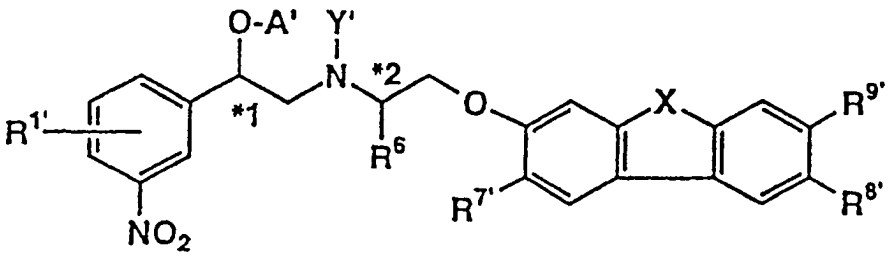
[0075] Die durch die allgemeine Formel (VIII) wiedergegebene Verbindung, in welcher X Methylen ist (Fluoren), sowohl $R^{7'}$ als auch $R^{8'}$ Wasserstoffatome sind und $R^{9'}$ ein Wasserstoffatom oder Acetylamino ist, ist bekannt und ein käufliches Produkt davon ist zum Beispiel bei der Firma Sailor erhältlich. Für den Fall, daß $R^{9'}$ eine durch eine Schutzgruppe A" geschützte Hydroxylgruppe ist, kann die Verbindung durch Schützen der Hydroxylgruppe des Fluorens mit einer Benzylgruppe, Entschützen der Acetylgruppe in der Acetylaminogruppe,

Diazotierung der resultierenden Aminogruppe, Umwandlung derselben in eine Hydroxylgruppe über ein Diazoniumsalz, Schützen der resultierenden Hydroxylgruppe durch eine Schutzgruppe A" zum Schützen der Hydroxylgruppe und abschließender Entschützung der Benzylgruppe hergestellt werden. Diese Reaktionsfolgen können mit dem vorher beschriebenen Verfahren durchgeführt werden.

[0076] Alternativ können zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel (III), in welcher jeder der Reste $R^{7'}$, $R^{8'}$ und $R^{9'}$ eine durch eine Schutzgruppe A" geschützte Hydroxylgruppe ist, die unten angegebenen Methoden einbezogen werden.

[0077] So wird die durch die allgemeine Formel (III) wiedergegebene Verbindung, in welcher Y eine Schutzgruppe zum Schutz der Aminogruppe bezeichnet, $R^{7'}$, $R^{8'}$ und $R^{9'}$ jeweils eine Acetylgruppe bezeichnen und X und R6 und *2 die gleichen Bedeutungen wie die vorher angegebenen haben, einer Hydrolyse der Acetylaminogruppe derselben in eine Aminogruppe unterworfen. Die resultierende Aminogruppe wird diazotiert und in eine Hydroxylgruppe umgewandelt, welche dann durch eine Schutzgruppe A" geschützt wird, worauf die Schutzgruppe Y der Aminogruppe entfernt wird, um die durch die allgemeine Formel (III) wiedergegebene Verbindung zu erhalten, in welcher Y ein Wasserstoffatom ist.

[0078] Die durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebene Verbindung, in welcher R ein Wasserstoffatom ist, kann mit einem weiteren alternativen Verfahren unter Verwendung einer durch die allgemeine Formel (IV) wiedergegebenen Verbindung,



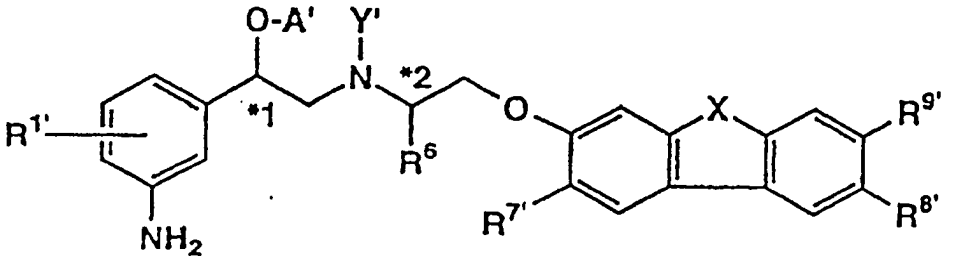
(IV)

in welcher Y' ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für die Aminogruppe ist und $R^{1'}$, A', R^6, X, $R^{7'}$, $R^{8'}$, $R^{9'}$, *1 und *2 die gleichen Bedeutungen wie die vorher angegebenen haben, als ein wichtiges Synthesezwischenprodukt erhalten werden.

[0079] Für die Herstellung der durch die allgemeine Formel (IV) wiedergegebenen Verbindung werden die durch die allgemeine Formel (II) wiedergegebene Verbindung, in welcher $R^{2'}$ Nitro ist und die durch die allgemeine Formel (III) wiedergegebene Verbindung, in welcher Y für ein Wasserstoffatom steht, in eine Kupplungsreaktion eingebracht und, falls notwendig, die Aminogruppe des Reaktionsproduktes geschützt. Die Schutzgruppe für die Aminogruppe in der Substituentengruppe Y' der allgemeinen Formel (IV) kann die gleiche wie die oben für die Aminogruppe in der Substituentengruppe Y erklärte sein und die Einführung und Eliminierung derselben kann ebenfalls auf die gleiche Weise ausgeführt werden.

[0080] Zur Herstellung der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindung unter Verwendung der durch die allgemeine Formel (IV) wiedergegebenen Verbindung als Synthesezwischenprodukt können die folgenden Verfahren als Beispiel dienen:

[0081] So wird die durch die allgemeine Formel (IV) wiedergegebene Verbindung zuerst reduziert, und zwar wird die Nitrogruppe derselben reduziert, um eine durch die allgemeine Formel (X) wiedergegebene Verbindung zu erhalten,



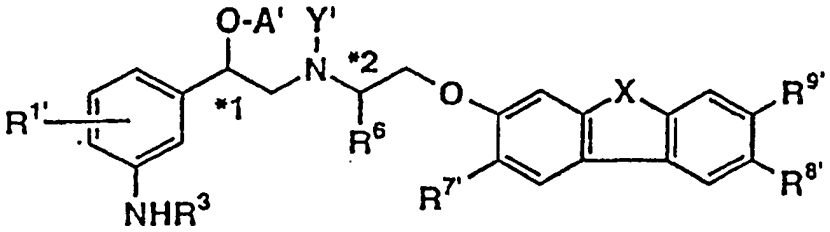
(X)

in welcher Y' eine Schutzgruppe für die Aminogruppe ist und $R^{1'}$, A', R^6, X, $R^{7'}$, $R^{8'}$, $R^{9'}$, *1 und *2 die gleichen Bedeutungen wie die vorher angegebenen haben.

[0082] Für die oben erwähnte Reduktion sollte die Aminogruppe der Verbindung der allgemeinen Formel (IV) vorzugsweise durch die Schutzgruppe Y' geschützt worden sein und die Reduktion kann zum Beispiel durch Hydrierung der Verbindung in einem Lösungsmittel, wie z. B. Methanol, in der Gegenwart eines Katalysators, wie z. B. Palladiumoxid oder unter Verwendung eines Systems, das Salzsäure und Eisenpulver oder zweiwertiges Zinn verwendet, durchgeführt werden.

[0083] Anschließend wird das resultierende Produkt einer Formylierung oder Sulfonierung unterzogen oder das Amin (Anilin) in einen Harnstoff überführt, entsprechend der Bedingung, verschiedene Substituentengrup-

pen für R^3 bereitzustellen, zum Beispiel, durch ein in der Literatur beschriebenes Verfahren, C. Kaiser et al., J. Med. Chem., 17, 49 (1974), um es in eine durch die allgemeine Formel (XI) wiedergegebene Verbindung umzuwandeln,

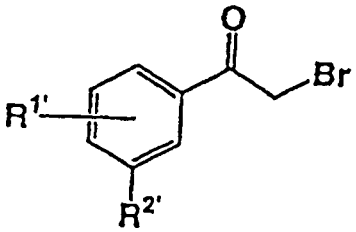


(XI)

in welcher Y', $R^{1'}$, A', R^3, R^6, X, $R^{7'}$, $R^{8'}$, $R^{9'}$, *1 und *2 die gleichen Bedeutungen wie die vorher angegebenen haben, worauf die darin vorhandenen Schutzgruppen A, A', A'' und die für die Aminogruppe in Y' durch das vorher beschriebene Verfahren zur Entschützung entfernt werden, um die durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebene Verbindung herzustellen, in welcher R ein Wasserstoffatom ist.

[0084] Die oben erwähnte Formylierung kann zum Beispiel durch Erhitzen des resultierenden Produkts der allgemeinen Formel (X) in Ethylformat ausgeführt werden oder, indem es mit einer Mischung aus Ameisensäure/Essigsäureanhydrid bei einer Temperatur von Eiswasserkühlung bis Raumtemperatur umgesetzt wird. Die oben erwähnte Sulfonierung kann zum Beispiel durchgeführt werden, indem die resultierende Verbindung der allgemeinen Formel (X) mit einem mit einer Gruppe R^5 substituierten Suhfonylchlorid in einem Lösungsmittel, wie z. B. Pyridin, bei einer Temperatur von Eiswasserkühlung bis Raumtemperatur umgesetzt wird. Die oben erwähnte Harnstoffbildung kann zum Beispiel durch die Umsetzung der resultierenden Verbindung der allgemeinen Formel (X) mit Natriumcyanat (NaOCN) bei Raumtemperatur oder unter Erhitzen auf, zum Beispiel, 60°C in einer Lösungsmittelmischung aus Wasser/Essigsäure erreicht werden.

[0085] Alternativ gibt es ein Verfahren, in welchem durch einen kurzen Verfahrensschritt eine racemische Verbindung erhalten wird, wenn anstelle der Verbindung der allgemeinen Formel (II) die durch die allgemeine Formel (V) wiedergegebenen Verbindung verwendet wird,



(V)

in welcher $R^{1'}$ und $R^{2'}$ die gleichen Bedeutungen wie vorher angegebenen haben.

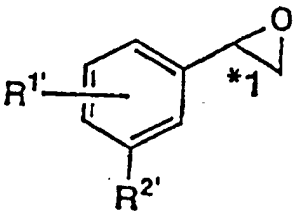
[0086] So wird die durch die allgemeine Formel (V) wiedergegebene Verbindung mit der durch die allgemeine Formel (III) wiedergegebenen Verbindung, in welcher Y ein Wasserstoffatom ist, umgesetzt und die resultierende Ketoaminverbindung wird dann reduziert, worauf die Schutzgruppen A, A'', A'' und die zum Schutz der Aminogruppe in der Gruppe $R^{3'}$ entfernt werden, unter der Maßgabe, daß die Entfernung der Schutzgruppe A nicht notwendig ist, für den Fall, daß R^1 für Benzyloxy steht und die Schutzgruppe A Benzyl ist, wodurch die durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebene Verbindung erhalten wird, in welcher R ein Wasserstoffatom ist und R^1, R^2, R^6, X, R^7, R^8, R^9, *1 und *2 die gleichen Bedeutungen wie vorher angegeben haben.

[0087] Die Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel (V) mit der Verbindung der allgemeinen Formel (III) kann erreicht werden durch das in der Literatur offenbarte Verfahren, A. A. Larsen et al., J. Med. Chem., 10, 462 (1967), mit einer Verbesserung auf die Weise, daß die Umsetzung in einem polaren Lösungsmittel, wie z. B. Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Dimethylsulfoxid, in der Gegenwart oder Abwesenheit eines Amins als Säure fangendes Mittel unter Kühlung mit Eiswasser oder Erhitzen auf eine Temperatur von bis zu 60°C ausgeführt wird, gefolgt von der Reduktion der Carbonylgruppe unter Verwendung eines reduzierenden Mittels, wie z. B. Natriumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid, unter Kühlung mit Eiswasser oder bei Raumtemperatur, gefolgt von der Entfernung der Schutzgruppe. Durch diese Umsetzung wird eine racemische Mischung von *1 erhalten, so daß eine optische Trennung durch ein nachfolgend angegebenes Verfahren zum Erhalten der jeweils optisch aktiven Verbindung notwendig wird.

((Herstellungsverfahren B))

[0088] Als ein alternatives Herstellungsverfahren, in welchem die jeweilige optisch aktive Verbindung oder eine racemische Modifikation erhalten wird, kann ein Verfahren unter Verwendung eines Epoxids einbezogen werden.

[0089] So kann die durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebene Verbindung, in welcher R ein Wasserstoffatom ist und R^1, R^2, R^6, X, $R^{7'}$, $R^{8'}$, $R^{9'}$, *1 und *2 die gleichen Bedeutungen wie vorher angegeben haben, hergestellt werden, durch Umsetzung einer durch die allgemeine Formel (XII) wiedergegebenen Verbindung,



(XII)

in welcher R', $R^{2'}$ und *1 die vorher angegebenen Bedeutungen haben, mit einer durch die allgemeine Formel (III) wiedergegebenen Verbindung, in welcher Y ein Wasserstoffatom bezeichnet und X, R^6, $R^{7'}$, $R^{8'}$, $R^{9'}$ und *2 die gleichen Bedeutungen wie die vorher definierten haben, gefolgt von der Entfernung der Schutzgruppen A, A'', A''', der zum Schutz der Aminogruppe in dem Substituenten R^3 und der schützenden Acetylgruppe für $R^{1'}$ durch das in dem Abschnitt "Herstellungsverfahren A" beschriebene Verfahren, unter der Maßgabe, daß die Entfernung der Schutzgruppe A nicht notwendig ist, wenn R^1 Benzyloxy ist und die Schutzgruppe A Benzyl ist.

[0090] Die Umsetzung der durch die allgemeine Formel (XII) wiedergegebenen Verbindung mit der durch die allgemeine Formel (III) wiedergegebenen Verbindung kann in einem gewöhnlichen organischen Lösungsmittel ausgeführt werden, zum Beispiel Dimethylsulfoxid, einem geradkettigen oder cyclischen Ether, Dimethylformamid oder Dimethylacetamid. Während die durch die allgemeine Formel (XII) und die durch die allgemeine Formel (III) wiedergegebenen Verbindungen oft in einem äquimolaren Verhältnis verwendet werden, ist es zu bevorzugen, einen Überschuß von der durch die allgemeine Formel (III) wiedergegebenen Verbindung gegenüber der Verbindung der allgemeinen Formel (XII) zu verwenden. Die Umsetzung wird bei einer angemessenen Temperatur ausgeführt und gewöhnlich wird Raumtemperatur oder die Rückflußtemperatur des Lösungsmittels verwendet. Die Reaktionsdauer kann entsprechend der Reaktionsbedingung und anderer Faktoren gewählt werden und üblicherweise kann die Reaktion zu dem Zeitpunkt, an welchem die Ausbeute das Maximum erreicht, beendet werden.

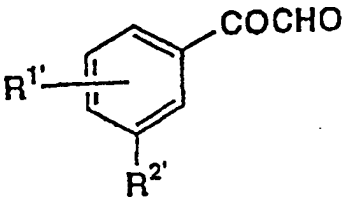
[0091] Es wurde berichtet, daß die Reaktionsausbeute gesteigert werden kann und die Reaktionsdauer verringert wird, indem zu der Reaktionsmischung Trimethylsilylacetamid (TMSA) [N,O-bis(Trimethylsilylacetamid)], Hexamethyldisilazan (HMDS) oder bis(Trimethylsilyl)harnstoff zugesetzt wird [Tetrahedron Letters, 27, 2451 (1986)] und dies kann hier angemessen einbezogen werden.

[0092] Die durch die allgemeine Formel (XII) wiedergegebene Verbindung ist bekannt und kann durch ein gewöhnliches in der chemischen Literatur angegebenes Verfahren synthetisiert werden. Zum Beispiel kann die allgemeine Formel (XII) durch Oxidation von Styrol oder eines substituierten Styrolderivats unter Verwendung einer Persäure, wie z. B. m-Chlorperbenzoesäure, oder durch Umsetzung von Dimethylsulfoniummethylid oder Dimethylsulfoxoniummethylid mit einem substituierten Benzaldehyd mit einer Substituentengruppe entsprechend $R^{1'}$ oder $R^{2'}$ hergestellt werden, wie in J. Am. Chem. Soc., 87, 1353 (1956) beschrieben.

[0093] Eine durch die allgemeine Formel (XII) wiedergegebene optisch aktive Verbindung kann hergestellt werden durch Reduktion einer durch die allgemeine Formel (II) wiedergegebenen Verbindung oder eines substituierten Mandelsäurederivats, in welchem das α-Kohlenstoffatom (*1) in einer gewünschten absoluten Konfiguration ist in ein entsprechendes Glycolderivat ist, dann der resultierende primäre Alkohol tosyliert oder mesyliert oder halogeniert wird und Cyclisierung der resultierenden Verbindung unter Verwendung einer starken Base, wie z. B. einem Alkalimetallhydroxid, in einer üblichen intramolekularen nukleophilen Substitutionsreaktion.

((Herstellungsverfahren C))

[0094] Desweiteren gibt es ein alternatives Verfahren zur Herstellung einer racemischen Modifikation durch Kondensation einer durch die allgemeine Formel (XIII) wiedergegebenen Phenylglyoxalverbindung,



(XIII)

in welcher $R^{1'}$ und $R^{2'}$ die gleichen Bedeutungen wie die vorher angegebenen haben, mit einer durch die allgemeine Formel (III) wiedergegebenen Aminverbindung, in welcher Y ein Wasserstoffatom ist und X, R^6, $R^{7'}$, $R^{8'}$, $R^{9'}$ und *2 die gleichen Bedeutungen wie die vorher angegebenen haben, und Reduktion der resultierenden

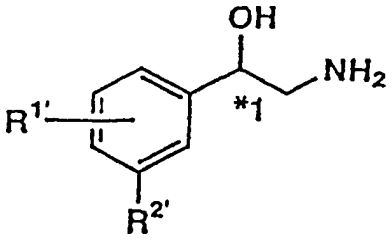
Verbindung mit einer abschließenden Entfernung der Schutzgruppen A, A", A"', der Schutzgruppe für die Aminogruppe von $R^{3'}$ und der schützenden Acetylgruppe von $R^{1'}$ durch das in Abschnitt "Herstellungsverfahren A" beschriebene Verfahren, unter der Maßgabe, daß die Entfernung der Schutzgruppe A nicht notwendig ist, wenn R^1 Benzyloxy ist und die Schutzgruppe A Benzyl ist.

[0095] Diese Reaktion wird im allgemeinen in einem Reaktionssolvens ausgeführt, indem die aus der Kondensationsreaktion resultierende Schiffbase reduziert wird unter Verwendung eines angemessenen Reduktionsmittels, das zur Reduzierung der Schiffbase und gleichzeitig zur Reduzierung der Oxogruppe in eine Hydroxylgruppe fähig ist. Als Reduktionsmittel kann zum Beispiel Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid und Lithiumcyanoborhydrid verwendet werden. Das Verhältnis der Phenylglyoxalverbindung zu der Aminverbindung ist im allgemeinen 1–3 mol, vorzugsweise 1– 1,5 mol der ersteren zu 1 mol der Aminverbindung. Die Umsetzung kann bei einer angemessenen Temperatur ausgeführt werden und im allgemeinen wird eine Temperatur von Raumtemperatur bis Rückflußtemperatur des Lösungsmittels verwendet. Die Reaktionsdauer kann angemessen entsprechend der Reaktionsbedingung usw. gewählt werden und die Umsetzung kann zu einem Zeitpunkt beendet werden, an welchem die höchste Reaktionsausbeute erreicht wird. Die obigen Reaktionen können in einem auf Alkohol basierenden Reaktionssolvens, wie z. B. Methanol oder Ethanol, vorzugsweise bei einer niedrigen Temperatur in der Gegenwart von Natriumborhydrid ausgeführt werden.

[0096] Die Verbindung der allgemeinen Formel (XIII) kann leicht erhalten werden durch Oxidation eines mit $R^{1'}$ und $R^{2'}$ substituierten Acetophenonderivats in einem wäßrigen Reaktionsmedium oder einem organischen Lösungsmittel, zum Beispiel einem cyclischen Ether, wie z. B. Dioxan oder Tetrahydrofuran, unter Verwendung eines Oxidationsmittels, wie z. B. Selendioxid. Alternativ kann es durch das in J. Am. Chem. Soc. 79, 6562 (1957) beschriebene Verfahren hergestellt werden.

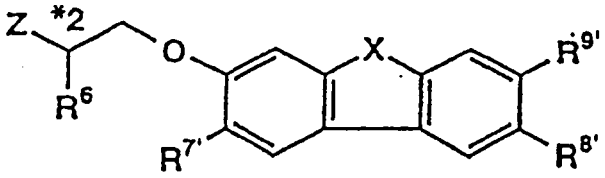
((Herstellungsverfahren D))

[0097] Die durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebene Verbindung, in welcher R ein Wasserstoffatom ist und R^1, R^2, R^6, X, R^7, R^8, R^9, *1 und *2 die gleichen Bedeutungen wie die vorher angegebenen haben, kann auch erhalten werden durch die Umsetzung einer durch die allgemeine Formel (XIV) wiedergegebenen Aminverbindung,



(XIV)

in welcher $R^{1'}$, $R^{2'}$ und *1 die gleichen Bedeutungen wie die vorher angegebenen haben, mit einer durch die allgemeine Formel (XV) wiedergegebenen Verbindung,



(XV)

in welcher R^6, X, $R^{7'}$, $R^{8'}$, $R^{9'}$ und *2 die gleichen Bedeutungen wie die vorher angegebenen haben und Z eine eliminierbare Gruppe bezeichnet, gefolgt von der Entfernung der Schutzgruppen A, A", A"', der zum Schutz der Aminogruppe in $R^{3'}$ und der schützenden Acetylgruppe in $R^{1'}$ durch das in dem Abschnitt "Herstellungsverfahren A" beschriebene Verfahren, unter der Maßgabe, daß die Entfernung der Schutzgruppe A nicht notwendig ist, wenn R^1 Benzyloxy ist und die Schutzgruppe A Benzyl ist.

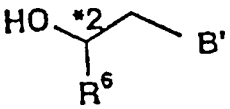
[0098] Durch Ausführung der Kupplungsreaktion mit der Aminverbindung in einem organischen Lösungsmittel, falls notwendig, in der Gegenwart eines Protonenakzeptors, wie z. B. einem tertiären Amin, zum Beispiel Triethylamin, wird die durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebene Verbindung erhalten. "Eliminierbare Gruppe" bedeutet eine Gruppe, die nach der obigen Reaktion der Chlorid-, Bromid- oder Iodidgruppe oder Mesyl- oder Tosylgruppe mit, zum Beispiel, Sulfonat oder dergleichen, eliminiert wird. Die Umsetzung kann zum Beispiel unter Verwendung von, im allgemeinen, 1–10 Mol der durch die allgemeine Formel (XIV) wiedergegebenen Aminverbindung pro 1 Mol der durch die allgemeine Formel (XV) wiedergegebenen Verbindung durchgeführt werden.

[0099] Da diese Umsetzung bei einer niedrigeren Geschwindigkeit vonstatten geht, kann die Umsetzung vorzugsweise in einem Autoklaven in einem Reaktionslösungsmittel durchgeführt werden, zum Beispiel einem Al-

kohol, wie z. B. Methanol, Ethanol oder Butanol, einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie z. B. Methylenchlorid oder Chloroform, oder Tetrahydrofuran oder Dioxan. Die Reaktionstemperatur wird im allgemeinen in dem Bereich von 10 bis 150°C gewählt, vorzugsweise von 70 bis 130°C. Die Reaktionsdauer wird im allgemeinen in dem Bereich von 5 bis 100 Stunden gewählt.

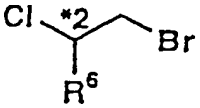
[0100] Die Verbindung der allgemeinen Formel (XIV) kann durch Hydrierung eines mit $R^{1'}$ und $R^{2'}$ substituierten Mandelsäurenitrils in der Gegenwart eines Katalysators, wie z. B. Raney-Nickel, erhalten werden. Das substituierte Mandelsäurenitril kann durch eine Umsetzung eines substituierten Benzaldehyds mit Hydrogencyanid oder mit Natriumcyanat zusammen mit Natriumhydrogensulfit als eine racemische Verbindung hergestellt werden, von welcher das jeweilige optisch aktive Isomer leicht durch allgemein angewandte Verfahren und Methoden zur Herstellung von Salzen von Diastereomeren mit einer angemessen ausgewählten optisch aktiven Säure abgetrennt werden kann. Das optisch aktive substituierte Mandelsäurenitrilderivat kann erhalten werden durch Umsetzung der aus der Hydrolyse des optisch aktiven substituierten Mandelsäurenitrils resultierenden optisch aktiven Carboxylsäure mit Ammoniak in der Gegenwart eines allgemein verwendeten Kondensierungsmittels, gefolgt von der Reduktion des resultierenden Produkts.

[0101] Die Verbindung der allgemeinen Formel (XV) kann erhalten werden, durch Umsetzung einer durch die allgemeine Formel (VIII) wiedergegebenen Phenolverbindung mit einer durch die allgemeine Formel (XVI) wiedergegebenen Verbindung,



(XVI)

in welcher R^6 und *2 die gleichen Bedeutungen wie die vorher angegebenen haben und B' ein Halogenatom ist, oder mit einer durch die allgemeine Formel (XVII) wiedergegeben Verbindung,



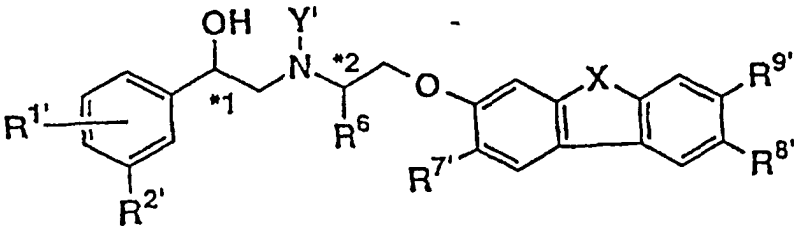
(XVII)

in welcher R^6 und *2 die gleichen Bedeutungen wie die vorher angegebenen haben, unter der in dem Abschnitt "Herstellungsverfahren A" beschriebenen Synthesebedingung für die durch die allgemeine Formel (III) wiedergegebenen Verbindung, gefolgt von einer Tosylierung oder Mesylierung des aus der obigen Reaktion mit der durch die allgemeine Formel (XVI) wiedergegebenen Verbindung resultierenden Alkohols.

((Herstellungsverfahren E))

[0102] Die durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebene Verbindung, in welcher R Methyl ist, kann hergestellt werden durch Methylierung der Alkoholverbindung der allgemeinen Formel (I), in welcher R ein Wasserstoffatom ist, hergestellt durch das "Herstellungsverfahren" A, B, C oder D unter allgemein verwendeten sauren Bedingungen. So kann die Verbindung der allgemeinen Formel (I), in welcher R Methyl ist, hergestellt werden durch Behandlung der Verbindung der allgemeinen Formel (I), in welcher R ein Wasserstoffatom ist, mit Hydrogenchlorid in Methanol bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Reaktionsmediums.

[0103] Die durch die allgemeine Formel (XVIII) wiedergegebene Verbindung,



(XVIII)

in welcher $R^{1'}$, $R^{2'}$, R^6, Y', X, $R^{7'}$, $R^{8'}$, $R^{9'}$, *1 und *2 die gleichen Bedeutungen wie die vorher angegebenen haben, die eine Verbindung ist, in welcher die in dem Herstellungsverfahren für die durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebene Verbindung, in welcher R ein Wasserstoffatom ist, gebildete Aminogruppe der Aminoverbindung durch die Schutzgruppe Y' geschützt ist und in welcher eine mögliche Schutzgruppe A' für die Hydroxylgruppe, falls vorhanden, durch das oben beschriebene Verfahren entfernt wird, und durch Methylierung der Hydroxylgruppe durch eine allgemein verwendete Methode behandelt wird. Durch Entfernen der Schutzgruppe Y' für die Aminogruppe und der Schutzgruppen A, A", A'" und der Schutzgruppe der Aminogruppe in $R^{3'}$, falls vorhanden, sowie der schützenden Acetylgruppe in $R^{1'}$, unter der Maßgabe, daß die Entfernung der Schutz-

gruppe A nicht notwendig ist, wenn R^1 Benzyloxy ist und die Schutzgruppe A Benzyl ist, wird die durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebene Verbindung erhalten, in welcher R Methyl ist und R^1, R^2, R^6, X, R^7, R^8, R^9, *1 und *2 die gleichen Bedeutungen wie die vorher angegebenen haben.

[0104] Ein konkretes Beispiel für die Methylierung der Hydroxylgruppe besteht darin, dass die Verbindung umgesetzt wird mit 1–5 Äquivalenten von Methyliodid oder Methylbromid in der Gegenwart einer Base, wie z. B. Kaliumcarbonat, Triethylamin, Natriumhydroxid oder Natriumhydrid, in einem Lösungsmittel, wie z. B. Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dimethoxyethan oder Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur in dem Bereich von Raumtemperatur bis zur Rückflußtemperatur des Lösungsmittels. Eine alternative Ausführungsform besteht darin, daß die Verbindung in Form ihrer alkalischen Lösung, enthaltend Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in Wasser oder in Methanol, mit 2–10 Äquivalenten von Dimethylsulfat bei einer Temperatur in dem Bereich von Raumtemperatur bis zur Rückflußtemperatur des Lösungsmittels umgesetzt wird.

[0105] Die Ausgangsverbindungen der vorliegenden Erfindung können, falls notwendig, gereinigt werden, wobei bekannte chromatographische Methoden, umfassend Säulen-, Flashsäulen-, Dünnschicht- und Hochleistungsflüssigchromatographie dafür verwendet werden können unter Berücksichtigung solcher Parameter wie dem in dieser Beschreibung angegebenen Rf-Wert.

[0106] Wie oben beschrieben, kann die durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebene Verbindung in vier oder zwei verschiedenen Isomeren vorhanden sein. Das Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung kann sowohl das reine Isomer als auch die racemische Mischung bereitstellen. Die oben beschriebenen Umsetzungen verändern die betreffende Stereochemie nicht.

[0107] Deshalb werden ausgehend von der Verbindung der allgemeinen Formel (V) oder der allgemeinen Formel (XIII), die kein asymmetrisches Kohlenstoffatom aufweisen, ausgehend von der racemischen durch die allgemeine Formel (II), (XII) oder (XIV) wiedergegebenen Verbindung oder ausgehend von der racemischen durch die allgemeine Formel (III) oder (XV) wiedergegebenen Verbindung, isomere Mischungen aus (R, R), (R, S), (S, S) und (S, R) erhalten. Analog werden ausgehend von dem reinen Isomeren der allgemeinen Formel (III) oder (XV), zum Beispiel vom R-Isomeren der allgemeinen Formel (III), nur Mischungen von den zwei Isomeren (R, R) und (S, R) erhalten und falls ein optisch aktives Isomer der allgemeinen Formel (II), (XII) oder (XIV) verwendet wird, kann das entsprechende reine Isomer erhalten werden.

[0108] Wenn eine Mischung aus den vier Isomeren oder aus zwei Isomeren erhalten wird, können die Isomeren durch ein passendes Verfahren getrennt werden, wie z. B. fraktionierte Kristallisation oder dergleichen, als ihre Anlagerungssalze mit einer optisch aktiven Säure, wie z. B. Kamphersulfonsäure, Mandelsäure oder einer substituierten Mandelsäure. Die fraktionierte Kristallisation kann durchgeführt werden unter Verwendung eines geeigneten Lösungsmittels, vorzugsweise einem niederen Alkanol, wie z. B. Ethanol oder Isopropanol oder einer Mischung aus diesen.

[0109] Jedes Enantiomerenpaar kann in die jeweiligen optisch aktiven Isomere aufgetrennt werden, zum Beispiel, durch Bildung eines diastereomeren Salzes und chromatographische Trennung auf einer optisch aktiven Säule, oder durch andere Mittel. Wenn einer der Ausgangsrohstoffe optisch aktiv ist, kann die wie oben erhaltene Mischung von Diastereomeren in die jeweiligen reinen Isomere geteilt werden. Durch das Auftrennen in die jeweiligen optisch aktiven Isomere und deren Reinigung, wird es möglich, die pharmakologische Wirkung zu verbessern oder Nebeneffekte zu eliminieren, indem nur das Isomer mit der weitaus größeren Aktivität verwendet wird, welches als Medikament zu bevorzugen ist.

[0110] Als Salz der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung, können Salze mit bekannten Säuren als Beispiele dienen, zum Beispiel Anlagerungssalze derselben mit Mineralsäuren und organischen Säuren, wie z. B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Hydrogenschwefelsäure, Dihydrogenphosphorsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Weinsäure, Fumarsäure, Gluconsäure und Methansulfonsäure; und mit optisch aktiven Säuren, wie z. B. Camphersulfonsäure, Mandelsäure und substituierten Mandelsäuren, wobei speziell diejenigen zu bevorzugen sind, die medikamentös verträglich sind.

[0111] Zur Herstellung eines Salzes der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindung, wird die Verbindung der allgemeinen Formel (I) in einem Alkohol gelöst, wie z. B. Methanol oder Ethanol, und die Säurekomponente wird zu der resultierenden alkoholischen Lösung zugesetzt, wodurch das entsprechende Säureanlagerungssalz erhalten werden kann. Beispiele von Säuren, die dafür verwendet werden können, umfassen Mineralsäuren und organische Säuren, die medikamentös verträglich sind, wie z. B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Hydrogenschwefelsäure, Dihydrogenphosphorsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Weinsäure, Fumarsäure, Gluconsäure und Methansulfonsäure.

[0112] Die tricyclischen Verbindungen und die pharmakologisch verträglichen Salze gemäß der vorliegenden Erfindung haben keine erkennbare Toxizität und eignen sich als Medikamente und zeigen, zum Beispiel β3-Aktivität, so dass sie als Medikamente für therapeutische und vorbeugende Behandlungen von mit β3-korrelierten Krankheiten verwendet werden können. "β3-korrelierte Krankheiten" ist ein Oberbegriff für Krankheiten, die durch eine durch den β3-Adrenalinrezeptor vermittelte funktionale Aktivität verbessert werden können und umfassen zum Beispiel Diabetes, Fettsucht, Hyperlipämie, Krankheiten des Verdauungstrakts, wie z. B. abnorma-

le Bewegung und Geschwüre im Verdauungstrakt, und Depression. Insbesondere dient die Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung zur Behandlung von Diabetes, Fettsucht und Hyperlipämie. So ist die Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung aufgrund ihrer Funktion zur Senkung des Blutzuckerwerts als ein Medikament für die vorbeugende und therapeutische Behandlung von Diabetes wirksam und ist auch wirksam für die vorbeugende Behandlung von Hyperlipämie und aufgrund ihrer lipolytischen Aktivität für die therapeutische Behandlung von Fettsucht.

[0113] Bei der Anfertigung eines Medikaments aus der Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung ist es zu bevorzugen, falls notwendig, einen pharmakologisch verträglichen Träger zu einer wirksamen Menge der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen tricyclischen Verbindung oder ein Salz derselben beizumengen, um eine Arzneimittelzusammensetzung zu formulieren. Als pharmakologisch verträgliche Träger können Arzneistoffträger, Bindemittel, wie z. B. Carboxymethylcellulose etc., Desintegrator, Schmiermittel und verschiedene Additive als Beispiele dienen.

[0114] Die Verabreichung des die Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung enthaltenden Arzneimittels an Menschen erfolgt durch orale Verabreichung des Arzneimittels in Form von einer Tablette, eines Pulvers, von Körnern, einer Kapsel, einer zuckerüberzogenen Tablette, einem flüssigen Arzneimittel oder Sirup. Arzneimittel für die parenterale Verabreichung, wie z. B. Arzneimittel zum Spritzen, können auch möglich sein. Die zu verabreichende Dosis kann gemäß dem Alter, Körpergewicht, Schwere der Krankheit, Symptom usw. verschieden sein und die Dosis kann im allgemeinen auf einmal oder verteilt auf mehrere Verabreichungen in einer Menge von 0,01–2,000 mg pro Tag für einen Erwachsenen verabreicht werden. Die Zeitspanne der Einnahme eines solchen Arzneimittels kann im allgemeinen von mehreren Wochen bis zu mehreren Monaten mit täglicher Verabreichung reichen, wobei es möglich ist, sowohl die Zeitspanne als auch die tägliche Dosis entsprechend dem Krankheitszustand des Patienten zu erhöhen oder zu verringern.

DIE BESTE WEISE FÜR DAS AUSFÜHREN DER ERFINDUNG

[0115] Im folgenden wird die vorliegende Erfindung durch Beispiele weiter beschrieben, wobei die vorliegende Erfindung nicht so verstanden werden sollte, daß sie darauf beschränkt ist.

[0116] Für die Dünnschichtchromatographie (TLC) wurde das vorbeschichtete Kieselgel 60 F254 (von der Firma Merck) verwendet. Nach der Entwicklung mit einer Lösungsmittelmischung aus Chloroform/Methanol (100/1–4/1) oder aus Ethylacetat/n-Hexan (100/0– 1/10) wurde eine Kontrolle durch UV-Bestrahlung (254 nm) und eine Farbreaktion mit Ninhydrin durchgeführt. Die angegebenen Rf-Werte der TLC entsprechen denen der freien Amine. Für die Trocknung der organischen Lösungsmittel wurde wasserfreies Magnesiumsulfat oder wasserfreies Natriumsulfat verwendet. Ein Kieselgel (Wako-Gel C-200, ein Produkt der Wako Pure Chemical Inc., Ltd.) wurde für die Säulenchromatographie verwendet und das Kieselgel 60 (Korngröße 230–400 mesh, ein Produkt der Firma Merck) wurde für die Flashsäulenchromatographie verwendet. Vorbeschichtetes Kieselgel 60 F254 (20 × 20 cm, 2 mm; bezogen von Merck) wurde für die dünnschichtchromatographische Trennung verwendet. Die Elution wurde unter Verwendung einer Entwicklermischung aus Chlorform/Methanol (1/1) ausgeführt.

[0117] Für das Beobachten des kernmagnetischen Resonanzspektrums (NMR) wurde ein Gemini-300 (FT-NMR; von der Firma Varian) verwendet. Solange keine spezielle Erwähnung erfolgt, wurde schweres Chloroform als Lösungsmittel verwendet. Tetramethylsilan (TMS) wurde als interner Standard für die chemische Verschiebung verwendet, die in Form von (δ ppm) aufgezeichnet wurde. Die Kopplungskonstante wird mit J (Hz) bezeichnet. Für das Beobachten des Massenspektrums (MS) wurde ein JEOL-JMS-SX102 verwendet und die Beobachtung wurde durch ein "fast atom bombardment"-Massenspektrum (FAB-MS) gemacht. Die Ergebnisse der Tests sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

BEISPIEL 1

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-benzyloxyphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

A. Synthese von 2-Benzyloxycarbonylamino-1-bromethan (Zwischenprodukt 0)

[0118] Zu einer Lösung von 25 g 2-Bromethylaminhydrochlorid (bezogen von Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) und 34 ml Triethylamin in 450 ml Methylenchlorid wurden unter Kühlung mit Eiswasser und Rühren über eine Zeitspanne von 20 Minuten 19 ml Benzyloxycarbonylchlorid tropfenweise zugesetzt, worauf das Rühren für weitere 19 Stunden fortgesetzt wurde. Dann wurde die Reaktionsmischung nacheinander mit Wasser, gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, worauf die organische Phase getrocknet wurde und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft wurde. Der Rückstand wurde mit Eiswasser gekühlt und die Kristalle wurden abfiltriert und mit Hexan gewa-

schen, wobei 29,4 g der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,58 (Chloroform).

B. Synthese von 9H-2-(2-Benzyloxycarbonylaminoethoxy)-carbazol (Zwischenprodukt 1)

[0119] Zu einer Lösung von 252 mg 2-Hydroxycarbazol (bezogen von der Firma Aldrich) und 292 mg Kaliumcarbonat in 4 ml Dimethylformamid wurden 452 mg des obigen Zwischenprodukts 0 zugesetzt und die Mischung wurde für 72 Stunden auf 70°C erhitzt. Zu der Reaktionsmischung wurden Ethylacetat und Wasser zugesetzt, um eine Extraktion auszuführen, und die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet und von dieser wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand wurde durch eine Säulenchromatographie (mit Methanol/Chloroform: 1/100) gereinigt, wobei 184,7 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,77 (Methanol/Chloroform: 1/10).

C. Synthese von 2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamin (Zwischenprodukt 2)

[0120] Zu 620 mg des Zwischenprodukts 1 wurden 5 ml einer 30%igen Bromwasserstofflösung in Essigsäure zugesetzt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 1,5 Stunden gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurde unter Eiswasserkühlung Diethylether zugesetzt und das abgeschiedene Präzipitat wurde durch Filtration isoliert. Wasser und NaOH wurden zugesetzt, um den pH der resultierenden Mischung auf 10 einzustellen, worauf die Mischung einer Extraktion mit Ethylacetat unterzogen wurde. Die organische Phase wurde getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei 311,3 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,08 (Methanol/Chloroform: 1/10).

D. Synthese von (±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)-ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-benzyloxyphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0121] Zu einer Lösung von 500 mg des Zwischenprodukts 2 in einer Lösungsmittelmischung aus 40 ml wasserfreiem Acetonitril und 4 ml wasserfreiem Dimethylformamid wurden 670 mg 2-Brom-1-[4-benzyloxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]ethanon (70% Reinheit) (Zwischenprodukt 3) [hergestellt nach dem von A. A. Larsen et al., J. Med. Chem., 10, 462–472 (1967) beschriebenen Verfahren] zugesetzt und die Mischung wurde unter Argonatmosphäre bei 0°C für 83 Minuten gerührt.

[0122] Diese Mischung wurde auf Raumtemperatur (ca. 22°C) erwärmt und wurde für 79 Minuten gerührt. Zu dieser Mischung wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von 352 mg Natriumborhydrid in 30 ml wasserfreiem Ethanol zugesetzt. Nach 81 minütigem Rühren wurde die Umsetzung unter Verwendung von 1,0 N Salzsäure (pH 4) beendet und dazu wurden 0,89 g Ethanolamin zugesetzt. Nach 10 minütigem Rühren wurde die Mischung mit 100 ml Ethylacetat verdünnt und die organische Phase wurde mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen (dreimal mit jeweils 100 ml) und wurde getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert, um 1,09 g eines Rohprodukts zu erhalten.

[0123] Dieses wurde durch eine Säulenchromatographie (Ethylacetat – 1/8: Methanol/Chloroform) gereinigt, wobei 195 mg der oben ausgewiesenen Verbindung als freies Amin erhalten wurden. Rf = 0,41 (Methanol/Chloroform: 1/10). Zu einem Teil dieser Verbindung wurden 1,1 Äquivalente von 0,1 N HCl/Ethanol zugesetzt, um sie in das Hydrochloridsalz umzuwandeln (die oben ausgewiesene Verbindung wurde als freies Amin erhalten). Rf = 0,41 (Methanol/Chloroform). Diethylether wurde zu dem Rückstand zugesetzt und das abgeschiedene Präzipität wurde durch Filtration isoliert, mit Diethylether gewaschen und unter vermindertem Druck bei 50°C getrocknet, wobei 48,5 mg der oben ausgewiesenen Verbindung als ein pulvriges Produkt erhalten wurden.

BEISPIEL 2

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0124] 753 mg des Hydrochloridsalzes der Verbindung aus Beispiel 1 wurden einer Hydrogenolyse unterzogen unter Verwendung von 406 mg 10% Palladium/Ruß (bezogen von Merck) und 85 ml Methanol bei 1 atm Wasserstoff (Raumtemperatur, 2,5 Stunden). Der Katalysator wurde auf Cellit abfiltriert und mit Chloroform und Methanol gewaschen. Das Filtrat und die gewaschene Flüssigkeit wurden vereinigt und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei 520 mg der oben ausgewiesenen Verbindung als ein blassgelbes pulvriges Produkt erhalten wurden. Rf = 0,11 (Methanol/Chloroform: 1/10).

BEISPIEL 3

(±)-N-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-benzyloxyphenyl]methansulfonamid

A. Synthese von 3-Hydroxydibenzofuran

[0125] Zu einer Lösung von 1 g 3-Methoxydibenzofuran (bezogen von der Firma SALOR) in 5 ml Methylenchlorid wurden 10,2 ml einer 1 M Lösung von Bortribromid in Methylenchlorid tropfenweise zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde unter Eiswasserkühlung für 30 Minuten gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 35 Minuten gerührt. Dazu wurden 26 ml Wasser auf einmal zugesetzt und die Mischung wurde unter kräftigem Rühren einer Temperaturerhöhung bis auf Raumtemperatur über eine Zeitspanne von 30 Minuten ausgesetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase wurde zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit einer gesättigten wäßrigen Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet und wurde dann unter vermindertem Druck konzentriert, um 663,1 mg der oben ausgewiesenen Verbindung zu erhalten.

B. Synthese von 3-(2-Benzyloxycarbonylaminoethoxy)-dibenzofuran (Zwischenprodukt 4)

[0126] Analog zu den bei Schritt B von Beispiel 1 angegebenen Verfahren wurden 321,3 mg 3-Hydroxydibenzofuran, 541 mg des Zwischenprodukts 0 und 1,2 g Kaliumcarbonat in 4,5 ml Dimethylformamid zur Reaktion gebracht. Dazu wurden Ethylacetat und Wasser zugesetzt, um eine Extraktion auszuführen, und die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet und von dieser wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand wurde durch eine Säulenchromatographie (Chloroform) gereinigt, wobei 574,2 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,40 (Chloroform).

C. Synthese von 2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamin (Zwischenprodukt 5)

[0127] Analog zu den Verfahren von Schritt C aus Beispiel 1 wurden 7 ml einer 30%igen Lösung von Bromwasserstoff in Essigsäure zu 554,7 mg des Zwischenprodukts 4 zugesetzt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. Dazu wurde unter Kühlung mit Eis Diethylether zugesetzt und das abgeschiedene Präzipitat wurde durch Filtration isoliert. Dazu wurden Wasser und NaOH zugesetzt, um den pH der Mischung auf 10 einzustellen, worauf die Mischung einer Extraktion mit Ethylacetat unterzogen wurde. Die organische Phase wurde getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei 224,6 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,13 (Methanol/Chloroform: 1/10).

D. Synthese von (±)-N-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-benzyloxyphenyl]methansulfonamid

[0128] Bei einer Modifikation der bei Schritt D von Beispiel 1 beschriebenen Verfahren wurde eine Lösung von 227 mg des Zwischenprodukts 3 (70% Reinheit) zu einer Lösung von 91,6 mg des Zwischenprodukts 5 in einer Lösungsmittelmischung, bestehend aus 4 ml wasserfreiem Acetonitril und 1 ml wasserfreiem Dimethylformamid, unter Argonatmosphäre bei 0°C zugesetzt und dazu wurden desweiteren 56,3 µl Triethylamin zugesetzt, worauf die resultierende Mischung auf Raumtemperatur (ca. 22°C) erwärmt wurde und für 50 Minuten gerührt wurde. Zu dieser Mischung wurde eine Lösung von 80 mg Natriumborhydrid in 4 ml wasserfreiem Ethanol bei Raumtemperatur zugesetzt. Nach 77 minütigem Rühren wurde die Umsetzung unter Verwendung von 1 N Salzsäure (pH 4) beendet und dazu wurden 123 µl Ethanolamin zugesetzt. Nach 10 minütigem Rühren wurde die Mischung mit Ethylacetat verdünnt und die organische Phase wurde dreimal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und wurde getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert, um ein Rohprodukt zu erhalten. Dieses wurde durch eine Säulenchromatographie (Chloroform – 3/100: Methanol/Chloroform) gereinigt, wobei 52,4 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,37 (Methanol/Chloroform: 3/100).

BEISPIEL 4

(±)-N-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0129] Analog zu den Verfahren von Beispiel 2 wurden 52,4 mg der Verbindung aus Beispiel 3 einer Hydrogenolyse bei 1 atm Wasserstoff unter Verwendung von 30 mg 10% Palladium/Ruß und 6,4 ml Methanol mit 4,7 µl Essigsäure (Raumtemperatur, 1 Stunde) unterzogen. Der Katalysator wurde auf Cellit abfiltriert und wurde

dann mit Chloroform und Methanol gewaschen. Das Filtrat und die gewaschene Flüssigkeit wurden vereinigt und davon wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Zu dem resultierenden Rückstand wurden Ethylacetat und gesättigte wäßrige Natriumbicarbonatlösung zugesetzt, um eine Extraktion durchzuführen, und die organische Phase wurde getrocknet und von dieser wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das resultierende Produkt wurde in das Hydrochloridsalz durch Zugabe von 1,1 Äquivalenten von 0,1 N Salzsäure/Ethanol umgewandelt, wobei 43,3 mg der oben ausgewiesenen Verbindung als ein blassoranges pulvriges Produkt erhalten wurden. Rf = 0,07 (Methanol/Chloroform: 1/10).

BEISPIEL 5

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-fluorphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0130] 2-Brom-1-[4-fluor-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]ethanon wurde gemäß den Verfahren für die Synthese des Zwischenprodukts 3 (mit den nachfolgenden Schritten A, B, C und D) hergestellt.

A. Synthese von 1-(4-Fluor-3-nitrophenyl)ethanon (Zwischenprodukt 6)

[0131] 13,8 g 4'-Fluoracetophenon (bezogen von Tokyo Chemical Industrie Co., Ltd.) wurden unter Rühren in zwei Teilen zu 100 ml rauchender, auf –10°C gekühlte Salpetersäure zugesetzt. Nachdem die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt wurde, wurde das Rühren für weitere 4 Stunden fortgesetzt. Diese Mischung wurde in 1,0 l Eiswasser gegossen und wurde mit 500 ml Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde zweifach durch eine Säulenchromatographie (9/1– 4/1: n-Hexan/Ethylacetat) gereinigt, wobei 4,16 g der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,50 (Chloroform) .

B. Synthese von 1-(3-Amino-4-fluorphenyl)ethanon (Zwischenprodukt 7)

[0132] Zu einer Lösung von 4,16 g des Zwischenprodukts 6 in 305 ml Methanol, das mit Argon gespült worden war, wurden 189,7 mg Palladiumoxid zugesetzt und die Mischung wurde einer Reduktion bei 1 atm Wasserstoff bei Raumtemperatur unterzogen. Nach 6 stündigem Rühren wurde das Reaktionssystem durch Argon ersetzt und die Reaktionsmischung wurde mit Chloroform verdünnt und wurde filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft, wobei 3,52 g der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,47 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/1).

C. Synthese von 1-[4-Fluor-3-[(methylsulfonyl)amino]-phenyl]ethanon (Zwischenprodukt 8)

[0133] Zu einer Lösung von 3,48 g des Zwischenprodukts 7 in 100 ml Pyridin wurden 1,93 ml Methansulfonylchlorid bei Raumtemperatur zugesetzt. Nach 2,5 tägigem Rühren wurde die Reaktionsmischung in eine gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung gegossen und wurde einer Extraktion mit 200 ml Ethylacetat unterzogen. Die organische Phase wurde mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung (dreimal mit 100 ml) gewaschen und getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, um ein Rohprodukt zu erhalten. Dieses wurde durch eine Säulenchromatographie (1/1: n-Hexan/Ethylacetat) gereinigt, wobei 3,9 g der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,23 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/1).

D. Synthese von 2-Brom-1-[4-fluor-3-[(methylsulfonylamino]phenyl]ethanon (Zwischenprodukt 9)

[0134] Zu einer Lösung von 3,9 g des Zwischenprodukts 8 in 50 ml 1,4-Dioxan wurden 2,83 g Brom unter Rühren zugesetzt. Die resultierende Mischung wurde auf 60°C erwärmt und wurde für 1 Stunde gerührt. Nachdem sie auf Raumtemperatur abgekühlt worden war, wurde die Mischung einer Eindampfung unter vermindertem Druck unterzogen. Zu dem resultierenden Rückstand wurde Wasser zugesetzt und das abgeschiedene Präzipitat wurde zerkleinert und wurde abfiltriert und wurde mit kaltem Ethanol gewaschen. Nach dem Trocknen und Umkristallisieren aus Ethanol wurden 3,69 g der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten. Rf = 0,30 (mit dreifacher Entwicklung; Ethylacetat/n-Hexan: 1/2).

E. Synthese von (±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-fluorphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0135] Gemäß einer Modifikation der bei Schritt D von Beispiel 1 beschriebenen Verfahren wurde eine Lösung von 310 mg des Zwischenprodukts 9 in 3 ml wasserfreiem Acetonitril zu einer Lösung von 226 mg des Zwischenprodukts 2 in einer Lösungsmittelmischung, bestehend aus 20 ml wasserfreiem Acetonitril und 2 ml was-

serfreiem Dimethylformamid, unter Argonatmosphäre bei 0°C zugesetzt und dazu wurden 103 µl Triethylamin zugesetzt, worauf die Mischung auf Raumtemperatur (ca. 22°C) erwärmt wurde und für 50 Minuten gerührt wurde.

[0136] Zu dieser Mischung wurde eine Lösung von 189 mg Natriumborhydrid in 15 ml wasserfreiem Ethanol bei Raumtemperatur zugesetzt. Nach 77 minütigem Rühren wurde die Umsetzung unter Verwendung von 1 N Salzsäure (pH 4) beendet und dann wurden dazu 479 µl Ethanolamin zugesetzt. Nach 10 minütigem Rühren wurde die resultierende Mischung mit Ethylacetat verdünnt und die organische Phase dreimal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, worauf sie getrocknet wurde und einer Einengung unter vermindertem Druck unterzogen wurde, um ein Rohprodukt zu erhalten. Dieses wurde durch eine Säulenchromatographie (Chloroform – 3/100: Methanol/Chloroform) gereinigt, wobei 239,8 mg des freien Aminprodukts der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Zu diesem Produkt wurden 1,1 Äquivalente von 0,1 N Salzsäure/Ethanol zugesetzt, um dieses in das Hydrochloridsalz umzuwandeln (die oben ausgewiesene Verbindung) und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Zu dem resultierenden Rückstand wurde Diethylether zugesetzt und das abgeschiedene Präzipitat abfiltriert, gefolgt von Waschen mit heißem Ethanol und Trocknen bei 50°C unter vermindertem Druck, um 121,1 mg der oben ausgewiesenen Verbindung als ein pulvriges Produkt zu erhalten. Rf = 0,37 (Methanol/Chloroform: 1/6).

BEISPIEL 6

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-chlorphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0137] 2-Brom-1-[4-chlor-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]ethanon wurde auf eine dem Syntheseverfahren des Zwischenprodukts 3 ähnliche Weise und auf die gleiche Weise wie bei den Schritten A, B, C und D von Beispiel 5 hergestellt.

A. Synthese von 1-(4-Chlor-3-nitrophenyl)ethanon (Zwischenprodukt 10)

[0138] 15,5 g 4'-Chloracetophenon (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) wurden in zwei Teilen zu 100 ml einer auf –10°C gekühlten rauchenden Salpetersäure unter Rühren zugesetzt. Die resultierende Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und wurde für 4 Stunden gerührt. Diese Mischung wurde in 1,6 l Eiswasser gegossen und wurde dann einer Extraktion mit 800 ml Ethylacetat unterzogen. Die organische Phase wurde abgetrennt und getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft. Der resultierende Rückstand wurde durch eine Säulenchromatographie (9/1–4/1: n-Hexan/Ethylacetat) gereinigt, wobei 1,2 g der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,52 (Chloroform).

B. Synthese von 1-(3-Amino-4-chlorphenyl)ethanon (Zwischenprodukt 11)

[0139] Zu einer Lösung von 1,2 g des Zwischenprodukts 10 in 260 ml Methanol wurden 7,63 g Zinn(II)-chlorid und 5,48 ml konzentrierte Salzsäure zugesetzt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 3,5 Stunden gerührt. Die Mischung wurde konzentriert und mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen und wurde dann einer Extraktion mit Ethylacetat unterzogen. Die organische Phase wurde bei vermindertem Druck konzentriert, wobei 970 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,49 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/1).

C. Synthese von 1-[4-Chlor-3-[(methylsulfonyl)amino]-phenyl]ethanon (Zwischenprodukt 12)

[0140] Zu einer Lösung von 970 mg des Zwischenprodukts 11 in 50 ml Pyridin wurden 487 µl Methansulfonylchlorid bei Raumtemperatur zugesetzt. Nach 2,5 tägigem Rühren wurde die Reaktionsmischung in gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung gegossen und wurde einer Extraktion mit 100 ml Ethylacetat unterzogen. Die organische Phase wurde mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung (dreimal mit 50 ml) gewaschen und getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert, um ein Rohprodukt zu erhalten. Dieses wurde durch eine Säulenchromatographie (n-Hexan/Ethylacetat 3/2–1/1) gereinigt, wobei 890 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,41 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/1).

D. Synthese von 2-Brom-1-[4-chlor-3-[(methylsulfonyl)-amino]phenyl]ethanon(Zwischenprodukt 13)

[0141] Zu einer Lösung von 890 mg des Zwischenprodukts 12 in 10 ml 1,4-Dioxan wurden unter Rühren 605 mg Brom zugesetzt. Die resultierende Mischung wurde auf 60°C erwärmt und wurde für 1 Stunde gerührt.

[0142] Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung unter vermindertem Druck konzentriert.

Zu dem resultierenden Rückstand wurde Wasser zugesetzt und das abgeschiedene Präzipitat wurde zerkleinert und abfiltriert und mit kaltem Ethanol gewaschen. Nach dem Trocknen und der Umkristallisation aus Ethanol wurden 620 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten. Rf = 0,39 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/1).

E. Synthese von (±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-chlorphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0143] Gemäß einer Modifikation der bei Schritt D von Beispiel 1 beschriebenen Verfahren wurde eine Lösung von 327 mg des Zwischenprodukts 13, in 3 ml wasserfreiem Acetonitril zu einer Lösung von 226 mg des Zwischenprodukts 2 in einer Lösungsmittelmischung, bestehend aus 20 ml wasserfreiem Acetonitril und 2 ml wasserfreiem Dimethylformamid, unter Argonatmosphäre bei 0°C zugesetzt und dazu wurden 103 µl Triethylamin zugesetzt, worauf die Mischung auf Raumtemperatur (ca. 22°C) erwärmt wurde und für 50 Minuten gerührt wurde.

[0144] Zu dieser Mischung wurde eine Lösung von 189 mg Natriumborhydrid in 15 ml absolutem Ethanol bei Raumtemperatur zugesetzt. Nach 77 minütigem Rühren wurde die Umsetzung unter Verwendung einer 1 N Salzsäure (pH 4) beendet und dann wurden dazu 479 µl Ethanolamin zugesetzt. Nach 10 minütigem Rühren wurde die resultierende Mischung mit Ethylacetat verdünnt und die organische Phase wurde dreimal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, worauf sie getrocknet wurde und einer Einengung unter vermindertem Druck unterzogen wurde, um ein Rohprodukt zu erhalten. Dieses wurde durch eine Säulenchromatographie (1/9–1/6: Methanol/Chloroform) gereinigt, wobei 129,8 mg des freien Aminprodukts der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,36 (Methanol/Chloroform: 1/6).

[0145] Zu diesem Produkt wurden 1,1 Äquivalente von 0,1 N Salzsäure/Ethanol zugesetzt, um es in das Hydrochloridsalz (die oben ausgewiesene Verbindung) umzuwandeln und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Zu dem resultierenden Rückstand wurde Diethylether zugesetzt und das abgeschiedene Präzipitat wurde abfiltriert, gefolgt von Waschen mit heißem Ethanol und Trocknen bei 50°C unter vermindertem Druck, um 34,1 mg der oben ausgewiesenen Verbindung als ein pulvriges Produkt zu erhalten.

BEISPIEL 7

(±)-N-[3-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-phenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0146] Zu einer Lösung von 219,5 mg des Zwischenprodukts 2 in einer Lösungsmittelmischung aus 20 ml wasserfreiem Acetonitril und 2 ml wasserfreiem Dimethylformamid wurden 163,6 mg 2-Brom-1-[3-(methylsulfonyl)aminophenyl]ethanon (Zwischenprodukt 14) [hergestellt durch das von A. A. Larsen et al., J. Med. Chem., 9, 88–97 (1966) beschriebene Verfahren] zugesetzt und die Mischung wurde unter Argonatmosphäre bei 0°C für 83 Minuten gerührt.

[0147] Diese Mischung wurde auf Raumtemperatur (ca. 22°C) erwärmt und wurde für 79 Minuten gerührt. Zu dieser Mischung wurde eine Lösung von 110 mg Natriumborhydrid in 10 ml absolutem Ethanol bei Raumtemperatur zugesetzt. Nach 81 minütigem Rühren wurde die Umsetzung unter Verwendung von 1,0 N Salzsäure (pH 4) beendet und dazu wurden 0,28 ml Ethanolamin zugesetzt. Nach 10 minütigem Rühren wurde die Mischung mit 30 ml Ethylacetat verdünnt und die organische Phase wurde dreimal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und wurde getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert, um 399 mg eines Rohprodukts zu erhalten. Dieses wurde durch eine PTLC (entwickelt mit Methanol/Chloroform: 1/8) gereinigt, wobei 48,3 mg des freien Amins erhalten wurden. Rf = 0,32 (Methanol/Chloroform: 1/4).

[0148] 1,1 Äquivalente von 0,1 N HCl/Ethanol wurden zugesetzt, um es in das Hydrochloridsalz (die oben ausgewiesene Verbindung) umzuwandeln, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Zu dem Rückstand wurde Diethylether zugesetzt und das abgeschiedene Präzipitat wurde aus Diethylether umkristallisiert und unter vermindertem Druck bei 50°C getrocknet, wobei 38,7 mg der oben ausgewiesenen Verbindung als ein pulvriges Produkt erhalten wurden.

BEISPIEL 8

(±)-N-[3-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]phenylmethansulfonamidhydrochlorid

A. Synthese von 1-(3-Benzylsulfonylamino)phenyl]ethanon (Zwischenprodukt 15)

[0149] Analog zu den Syntheseverfahren des Zwischenprodukts 14 von Beispiel 7 wurden 719 mg der oben ausgewiesenen Verbindung aus 300 mg 3'-Aminoacetophenon (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.), 427 mg Benzylsulfonylchlorid (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) und 3 ml Pyridin hergestellt.

B. Synthese von 2-Brom-1-[3-(benzylsulfonylamino)phenyl]ethanon (Zwischenprodukt 15–1)

[0150] Analog zu den Verfahren aus Beispiel 7 wurden 130 µl Brom zu einer Lösung von 700 mg des Zwischenprodukts 15 in 6,8 ml 1,4-Dioxan zugesetzt, um die Umsetzung herbeizuführen, wobei eine die oben ausgewiesene Verbindung (786 mg) enthaltende Fraktion erhalten wurde. Diese zeigte im ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ein Integrationsverhältnis von 29% des Monobromidisomers, 58% des Dibromidisomers und 13% an nicht umgesetzter Ausgangsverbindung. Das Produkt wurde als solches in Form der Mischung für die nachfolgende Umsetzung eingesetzt.

C. Synthese von (±)-N-[5-[2-(2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]phenylmethansulfonamidhydrochlorid

[0151] Eine Lösung von 465 mg des Zwischenprodukts 15–1 (58% Reinheit) in 10 ml wasserfreiem Acetonitril wurde zu einer Lösung von 400 mg des Zwischenprodukts 2 in einer Lösungsmittelmischung, bestehend aus 40 ml wasserfreiem Acetonitril und 4 ml wasserfreiem Dimethylformamid, unter Argonatmosphäre bei 0°C zugesetzt und die Mischung wurde für 80 Minuten gerührt.
[0152] Die Mischung wurde auf Raumtemperatur (ca. 22°C) erwärmt und wurde für weitere 70 Minuten gerührt. Zu dieser Mischung wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von 244 mg Natriumborhydrid in 20 ml absolutem Ethanol zugesetzt. Nach 60 minütigem Rühren wurde die Umsetzung unter Verwendung von 1,0 N Salzsäure (pH 4) beendet und dazu wurde Ethanolamin zugesetzt. Nach 10 minütigem Rühren wurde die Mischung mit 60 ml Ethylacetat verdünnt und wurde mit 60 ml Wasser gewaschen, worauf die organische Phase zweimal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen wurde und nach dem Trocknen einer Einengung unter vermindertem Druck unterzogen wurde, um ein Rohprodukt zu erhalten. Dieses wurde durch eine PTLC (entwickelt mit Methanol/Chloroform 1/8) gereinigt, wobei 66 mg der freien Aminverbindung erhalten wurden. Rf = 0,16 (Methanol/Chloroform: 1/10).
[0153] Diese wurde durch Zugabe von 1,1 Äquivalenten von 0,1 N Salzsäure/Ethanol in das Hydrochloridsalz (die oben angegebene Verbindung) umgewandelt, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Zu dem Rückstand wurde Diethylether zugesetzt und das abgeschiedene Präzipitat wurde mit Diethylether gewaschen und bei 46°C unter vermindertem Druck getrocknet, wobei 60 mg der oben ausgewiesenen Verbindung als ein pulvriges Produkt erhalten wurden.

BEISPIEL 9

(±)-N-[3-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0154] Analog zu den Verfahren von Beispiel 7 wurde die oben ausgewiesene Verbindung aus 224,6 mg des Zwischenprodukts 5 und 170 mg des Zwischenprodukts 14 synthetisiert, unter der Bedingung, daß die folgende Modifikation einbezogen wurde. So wurde die Zugabe von Dimethylformamid weggelassen und die Reinigung des Rohprodukts wurde durch eine zweifache Chromatographie (Methanol/Chloroform: 1/20–1/10) ausgeführt. Die freie Aminverbindung (98,4 mg) wurde in ihr Hydrochloridsalz (die oben ausgewiesene Verbindung) mit 1,1 Äquivalenten von 0,1 N Salzsäure/Ethanol umgewandelt, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft wurde. Zu dem resultierenden Rückstand wurde Diethylether zugesetzt und das abgeschiedene Präzipitat wurde mit Diethylether gewaschen und unter vermindertem Druck bei 46°C getrocknet, wobei die oben ausgewiesene Verbindung als ein pulvriges Produkt erhalten wurde. Rf = 0,27 (Methanol/Chloroform: 1/10).

BEISPIEL 10

(±)-N-[3-[2-[2-(9H-7-Acetylaminofluoren-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamidhydrochlorid

A. Synthese von N-[7-[2-[(Benzyloxycarbonyl)amino]ethoxy]-9H-fluoren-2-yl]acetamid (Zwischenprodukt 16)

[0155] Analog den Verfahren von Schritt B von Beispiel 1 wurden 300 mg 2-Acetamid-7-hydroxyfluoren (bezogen von der Firma SALOR), 485,5 mg des Zwischenprodukts 0 und 241,2 mg Kaliumcarbonat in 3 ml Dimethylformamid (erhitzt auf 70°C für 24 Stunden) zur Reaktion gebracht. Zu der Reaktionsmischung wurden Ethylacetat und Wasser zugesetzt, um sie einer Extraktion zu unterziehen, und die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet, worauf das Lösungsmittel abdestilliert wurde und der Rückstand durch eine Säulenchromatographie (Methanol/Chloroform 1/20) gereinigt wurde, um 431,9 mg der oben ausgewiesenen Verbindung zu erhalten. Rf = 0,47 (Methanol/Chloroform: 1/10).

B. Synthese von N-[9H-7-(2-Aminoethoxy)fluoren]-2-acetamid (Zwischenprodukt 17)

[0156] Analog zu dem Verfahren von Schritt C von Beispiel 1 wurden 5 ml einer 30%igen Bromwasserstofflösung in Essigsäure zu 572,9 mg des Zwischenprodukts 16 zugesetzt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. Dazu wurde unter Kühlung mit Eis Diethylether zugesetzt und das abgeschiedene Präzipitat wurde durch Filtration isoliert. Wasser und NaOH wurden zugesetzt, um den pH der Mischung auf 10 einzustellen, worauf die Mischung einer Extraktion mit Ethylacetat unterzogen wurde. Die organische Phase wurde getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei 256,7 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,06 (Methanol/Chloroform: 1/5).

C. Synthese von (±)-N-[5-[2-[2-(9H-7-Acetylaminofluoren-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0157] Analog zu den Verfahren von Beispiel 7 wurde die oben ausgewiesene Verbindung aus 253,2 des Zwischenprodukts 17 und 154,1 mg des Zwischenprodukts 14 synthetisiert, unter der Bedingung, daß die folgende Modifikation einbezogen wurde. So wurde die Zugabe von Dimethylformamid weggelassen und die Reinigung des Rohprodukts wurde durch eine Chromatographie (Methanol/Chloroform 1/10) und eine PTLC (Entwicklung mit Methanol/Chloroform: 1/5) ausgeführt. Die freie Aminverbindung (52,3 mg) wurde in ihr Hydrochloridsalz (die oben ausgewiesene Verbindung) mit 1,1 Äquivalenten von 0,1 N Salzsäure/Ethanol umgewandelt, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft wurde. Zu dem resultierenden Rückstand wurde Diethylether zugesetzt und das abgeschiedene Präzipitat wurde mit Diethylether gewaschen und unter vermindertem Druck bei 46°C getrocknet, wobei die oben ausgewiesene Verbindung (45,1 mg) als ein pulvriges Produkt erhalten wurde. Rf = 0,40 (Methanol/Chloroform: 1/5).

BEISPIEL 11

(±)-N-[3-[2-[[1-(9H-Carbazol-2-yloxy)propan-2R-yl]amino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamidhydrochlorid

A. Synthese von (R-[1-(9H-Carbazol-2-yloxy)propan-2-yl]amin (Zwischenprodukt 18)

[0158] 4,82 g (R)-(–)-2-Amino-1-propanol (bezogen von der Firma Aldrich) wurden in 157 ml Tetrahydrofuran gelöst und dazu wurden bei Raumtemperatur 13,84 g Di-tert-butyldicarbonat zugesetzt und die Mischung wurde für 18 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft, um 11 g eines weißen festen Produkts zu erhalten.

[0159] 10,3 g des obigen weißen festen Produkts wurden zusammen mit 17,76 g Triphenylphosphin in 147 ml Methylenchlorid gelöst, wozu 9,3 g N-Chlorsuccinimid in kleinen Teilen unter Eiskühlung zugesetzt wurden und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 23 Stunden gerührt. Die Reaktionsflüssigkeit wurde nacheinander mit einer wäßrigen Natriumhydroxid- und einer gesättigten wäßrigen Natriumchloridlösung gewaschen, gefolgt vom Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde durch eine Kieselgelchromatographie gereinigt, wobei 5,89 g (R)-2-(N-tert-Butoxycarbonyl)amino-1-chlorpropan erhalten wurden. Rf = 0,89 (Methanol/Chloroform: 1/9).

[0160] Zu einer Lösung von 734 mg 2-Hydroxycarbazol und 815,6 mg der obigen Verbindung in 9,6 ml Dimethylformamid wurden 1,588 mg wasserfreies Kaliumcarbonat und 190 mg Kaliumiodid zugesetzt und die Umsetzung und die Nachbehandlung wurden gemäß den Verfahren des Syntheseverfahrens von Schritt B von Beispiel 1 durchgeführt, wobei 597 mg (R)-2-(N-tert-Butoxycarbonylamino-1-propyloxy)carbazol erhalten wurden. Rf = 0,81 (Methanol/Chloroform: 1/9).

[0161] Zu 597 mg der obigen Verbindung wurden 10 ml einer 30 %igen Bromwasserstofflösung in Essigsäure zugesetzt und die Umsetzung und Nachbehandlung wurden gemäß den Verfahren des Syntheseverfahrens von Schritt C von Beispiel 1 ausgeführt, wobei 258 mg des Zwischenprodukts 18 erhalten wurden. Rf = 0,06 (Methanol/Ethylacetat: 1/10).

B. Synthese von (±)-N-[3-[2-[[1-(9H-Carbazol-2-yloxy)propan-2R-yl]amino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0162] Die oben ausgewiesene Verbindung wurde gemäß den Verfahren von Beispiel 7 synthetisiert, indem die Umsetzung des Zwischenprodukts 18 (120 mg) mit Zwischenprodukt 14 (190 mg) und die Nachbehandlungen durchgeführt werden, unter der Bedingung, daß die folgenden Änderungen einbezogen wurden. So wurden bei der Kupplungsreaktion 72 µl (1 Äquivalent) Triethylamin als basischer Katalysator verwendet und die Reinigung des Rohprodukts wurde durch eine PTLC (mit Entwicklung mit Methanol/Ethylacetat 1/9) ausge-

führt. Die freie Aminverbindung (87,5 mg) wurde in ihr Hydrochloridsalz (die oben ausgewiesene Verbindung) unter Verwendung von 1,1 Äquivalenten einer 0,1 N Lösung von Salzsäure/Ethanol umgewandelt und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Zu dem Rückstand wurde Diethylether zugesetzt und das abgeschiedene Präzipitat wurde mit Diethylether gewaschen und unter vermindertem Druck bei 46 °C getrocknet, wobei 80,5 mg der oben ausgewiesenen Verbindung als ein pulvriges Produkt erhalten wurden. Rf = 0,19 (Methanol/Ethylacetat: 1/10).

BEISPIEL 12

(R)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

A. Synthese von (R)-2-Brom-1-[3-nitro-4-(benzyloxy)-phenyl]ethanol (Zwischenprodukt 19)

[0163] Zu einer gemäß dem von C. Kaiser et al. in J. Med. Chem., 17, 49 (1974) beschriebenen Verfahren hergestellten Lösung von 1,01 g 2-Brom-1-[3-nitro-4-(benzyloxy)phenyl]ethanon (70% Reinheit) und 100 mg (R)-3,3-Diphenyl-1-methyltetrahydro-1H,3H-pyrolo[1,2-c][1.3.2]oxazaborol [ein Produkt der Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., hier nachfolgend als "asymmetrischer Katalysator" bezeichnet; es gibt (R)- und (S)-Modifikationen] in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran (vor Verwendung hergestellt) wurden 2,16 ml einer 2 M Lösung eines Boran/Dimethylsulfoxidkomplexes in Tetrahydrofuran (bezogen von der Firma Aldrich) tropfenweise über eine Zeitspanne von 5 Minuten zugesetzt und die Mischung wurde bei der gleichen Temperatur für 2 Stunden gerührt.
[0164] Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat verdünnt und die so verdünnte Mischung wurde nacheinander mit gesättigter wäßriger Ammoniumchloridlösung und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, gefolgt vom Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde durch eine Säulenchromatographie (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2-1/1) gereinigt, wobei 1,015 g der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,41 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/1).
[0165] Retentionszeit: 35,7 Minuten. Analysebedingungen: Säule: CHIRAL-CEL OB (4,6 mm Durchmesser, 25 cm lang; bezogen von Daicel Chem. Ind., Ltd.). Mobile Phase: n-Hexan/2-Propanol (7/3); Fließgeschwindigkeit: 0,5 ml/min; Nachweiswellenlänge: 254 nm; Temperatur: 35°C.

B. Synthese von (R)-3-Nitro-4-benzyloxy-[2-iod-1-(triethylsilyloxy)ethyl]benzol (Zwischenprodukt 20)

[0166] Zu einer Lösung von 695,6 mg des Zwischenprodukts 19 in 30 ml Aceton wurden 2,96 g Natriumiodid (bezogen von Wako Pure Chemical Ind., Ltd.) zugesetzt und die Mischung wurde unter Rückfluß für 2 Stunden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung filtriert und das Lösungsmittel des Filtrats unter vermindertem Druck abgedampft. Zu dem resultierenden Rückstand wurden Chloroform und Wasser zugesetzt und die organische Phase wurde mit gesättigter wäßriger Natriumthiosulfatlösung gewaschen und wurde getrocknet, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft wurde. Das resultierende ölige Produkt (0,78 g), Imidazol (408,5 mg) und Dimethylaminopyridin (24,4 mg) wurden in 5 ml Dimethylformamid gelöst, wozu 452 mg Triethylsilanchlorid unter Eiskühlung zugesetzt wurden. Direkt im Anschluss wurde die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und wurde für 1,5 Stunden gerührt. Die resultierende Mischung wurde mit Ethylacetat verdünnt und dann nacheinander mit Wasser, 2% wäßriger Kupfersulfatlösung, Wasser und zuletzt gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, gefolgt vom Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde durch eine Säulenchromatographie (Ethylacetat/n-Hexan: 1/3) gereinigt, wobei 915 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,76 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/1).

C. Synthese von (R)-N,N-[[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]-[2-(triethylsilyloxy)-2-[3-nitro-4-(benzyloxy)phenyl]]ethyl]amin (Zwischenprodukt 21)

[0167] Eine Lösung von 289 mg des Zwischenprodukts 20, 165 mg des Zwischenprodukts 2 und 0,51 ml Hünig Base (bezogen von der Firma Aldrich) in 1,5 ml Dimethylacetamid wurde für 8 Stunden bei 60°C gerührt. Zu der resultierenden Reaktionsmischung wurden 40 ml Ethylacetat und 40 ml Wasser zugesetzt, um eine Extraktion auszuführen, worauf die wäßrige Phase weitere dreimal mit Ethylacetat extrahiert wurde. Die vereinigte organische Phase wurde getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde durch eine Säulenchromatographie (Chloroform – Methanol/Chloroform = 1/49) gereinigt, wobei 173 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,60 (Methanol/Chloroform: 1/9).

D. Synthese von (R)-N,N,N-[(Benzyloxycarbonyl)-[2-(9H-carbazol-2-yloxy)ethyl]-[2-(triethylsilyloxy)-2-[3-nitro-4-(benzyloxy)phenyl]]ethyl]amin (Zwischenprodukt 22)

[0168] 173 mg der obigen Aminverbindung wurden in 2 ml Methylenchlorid gelöst und dazu wurden 45 µl Triethylamin zugesetzt und die Mischung wurde unter Eiskühlung gerührt und dazu wurden 43 µl Benzylchlorkohlensäureester (bezogen von der Firma Aldrich) zugesetzt. Nach 30 minütigem Rühren wurde die Mischung für 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde dann mit Ethylacetat verdünnt und nacheinander mit Wasser und dann mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, gefolgt vom Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde durch eine Säulenchromatographie (Ethylacetat/n-Hexan = 1/5–1/3) gereinigt, wobei 200 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,55 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2).
[0169] Retentionszeit: 14,7 min. Analysebedingungen: Säule: CHIRALCEL OJ-R (4,6 mm Durchmesser, 15 cm lang; bezogen von Daicel. Chem. Ind., Ltd.); mobile Phase: 0,5 M $NaClO_4/CH_3CN$ = 20/80; Fließgeschwindigkeit: 0,7 ml/min.; Nachweiswellenlänge- 254 nm; Temperatur: 30°C.

E. Synthese von (R)-N,N,N-[(Benzyloxycarbonyl)-[2-(9H-carbazol-2-yloxy)ethyl]-[2-(triethylsilyloxy)-2-[3-amino-4-(benzyloxy)phenyl]]ethyl]amin (Zwischenprodukt 23)

[0170] Zu einer Lösung von 200 mg der obigen Nitroverbindung in 14 ml Methanol, das mit Argon gespült worden war, wurden 5 mg Platinoxid (wasserfrei, bezogen von Wako Pure Chem. Ind., Ltd.) zugesetzt und die Verbindung wurde bei 1 atm Wasserstoff unter Eiskühlung reduziert. Nach 6 stündigem Rühren wurde das Reaktionssystem durch Argon ersetzt und die Reaktionsmischung wurde mit Chloroform verdünnt und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingeengt, wobei 183 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,32 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/3).

F. Synthese von
(R)-N-[5-[2-[Benzyloxycarbonyl-[2-(9H-carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-(triethylsilyloxy)ethyl]-2-(benzyloxy)phenyl]methansulfonamid (Zwischenprodukt 24)

[0171] Zu einer Lösung von 183 mg der obigen Aminverbindung in 1 ml Pyridin wurden 20 µl Methansulfonylchlorid zugesetzt und die Mischung wurde für 1 Stunde gerührt und dazu wurde Wasser zugesetzt und die resultierende Mischung wurde für 3 Stunden gerührt, bevor die Mischung mit Eis gekühlt wurde und das dabei abgeschiedene Präzipitat durch Filtration abgetrennt wurde. Das Präzipitat wurde in Ethylacetat gelöst und die organische Phase wurde mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde, um 192 mg der oben ausgewiesenen Verbindung zu erhalten. Rf = 0,44 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2).

G. Synthese von (R)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0172] Gemäß den Verfahren von Schritt C von Beispiel 1 wurden die Benzyloxycarbonylgruppe und die Triethylsilylgruppe unter Verwendung von 192 mg der obigen Methansulfonamidverbindung mit 4 ml einer 30%igen Bromwasserstofflösung in Essigsäure eliminiert. Dann wurde die Benzylgruppe gemäß den Verfahren von Schritt E von Beispiel 1 einer Hydrogenolyse in einer Wasserstoffatmosphäre unter Verwendung von 71 mg 10% Palladium/Ruß (bezogen von Merck) unterzogen, gefolgt von einer Umwandlung in das Hydrochloridsalz mittels einer gewöhnlichen Methode, wobei die oben ausgewiesene Verbindung erhalten wurde.
[0173] Retentionszeit: 40,6 min. Analysebedingungen: Säule: CHIRALCEL OJ-R (bezogen von Daicel Chem. Ind., Ltd.); mobile Phase: 0,5 M $NaClO_4/CH_3CN$ = 77/23; Fließgeschwindigkeit: 0,5 ml/Min.; Nachweiswellenlänge: 254 nm; Temperatur: 40°C.

BEISPIEL 13

(S)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0174] Die Umsetzungen und die Nachbehandlungen wurden auf die gleiche Weise wie in Beispiel 12 durchgeführt, außer, daß ein asymmetrischer Katalysator mit (S)-Modifikation (bezogen von Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) verwendet wurde.

A. Synthese von (S)-2-Brom-1-[3-nitro-4-(benzyloxy)-phenyl]ethanol

[0175] Retentionszeit: 47,3 min. Analysebedingungen: Säule: CHIRALCEL OB (bezogen von Daicel Chem. Ind., Ltd.); mobile Phase: n-Hexan/2-Propanol = 7/3; Fließgeschwindigkeit: 0,5 ml/min; Nachweiswellenlänge: 254 nm; Temperatur: 35°C.

D. Synthese von (S)-N,N,N-[(Benzyloxycarbonyl)-[2-(9H-carbazol-2-yloxy)ethyl]-[2-(triethylsilyloxy)-2-[3-nitro-4-(benzyloxy)phenyl]]ethyl]amin

[0176] Retentionszeit: 9,8 min. Analysebedingungen: Säule: CHIRALCEL OJ-R (bezogen von Daicel Chem. Ind., Ltd.); mobile Phase: 0,5 M $NaClO_4/CH_3CN$ = 2/8; Fließgeschwindigkeit: 0,7 ml/min; Nachweiswellenlänge: 254 nm; Temperatur: 30°C.

G. Synthese von (S)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0177] Retentionszeit: 47,5 min. Analysebedingungen: Säule: CHIRALCEL OJ-R (bezogen von Daicel Chem. Ind., Ltd.); mobile Phase: 0,5 M $NaClO_4/CH_3CN$ = 77/23; Fließgeschwindigkeit: 0,5 ml/min; Nachweiswellenlänge: 254 nm; Temperatur: 40°C.

BEISPIEL 14

(R)-N-[3-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0178] Die Synthese wurde gemäß den in Beispiel 12 angegebenen Verfahren durchgeführt, außer, daß die Hydrogenolyse mit 10% Palladium/Ruß bei Schritt G von Beispiel 12 nicht einbezogen wurde.

A. Synthese von (R)-2-Brom-1-(3-nitrophenyl)ethanol (Zwischenprodukt 25)

[0179] Zu einer Lösung von 769 mg 2-Brom-1-[3'-nitrophenyl]ethanon und 100 mg des asymmetrischen Katalysators [(R)-Modifikation; bezogen von Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.] in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran (vor jeder Verwendung hergestellt) wurden tropfenweise über eine Zeitspanne von 5 Minuten 2,16 ml einer 2 M Lösung eines Boran/Dimethylsufidkomplexes in Tetrahydrofuran zugesetzt, worauf die Umsetzung und die Nachbehandlungen durchgeführt wurden, wobei 768 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,72 (Ethylacetat/n-Hexan 1/1).
[0180] Retentionszeit: 9,02 min. Analysebedingungen: Säule: CHIRALCEL AD (bezogen von Daicel Chem. Ind., Ltd.); mobile Phase: n-Hexan/2-Propanol (1/1); Fließgeschwindigkeit: 0,5 ml/min; Nachweiswellenlänge: 254 nm; Temperatur 35°C.

B. Synthese von (R)-3-[2-Iod-1-(triethylsilyloxy)ethyl]-nitrobenzol (Zwischenprodukt 26)

[0181] Zu einer Lösung von 768 mg des Zwischenprodukts 25 in 30 ml Aceton wurden 2,96 g Natriumiodid (bezogen von Wako Pure Chemical Ind., Ltd.) zugesetzt, gefolgt von der Umsetzung und Nachbehandlung. 795 mg des resultierenden Produkts, 408,5 mg Imidazol und 24,4 mg Dimethylaminopyridin wurden in 5 ml Dimethylformamid gelöst, wozu 452 mg Triethylsilanchlorid unter Eiskühlung zugesetzt wurden, gefolgt von einer Umsetzung und Nachbehandlung, wobei 994 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,43 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/3).

C. Synthese von (R)-N,N-[[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]-[2-(triethylsilyloxy)-2-(3-nitrophenyl)ethyl]amin (Zwischenprodukt 27)

[0182] Eine Lösung von 451 mg des Zwischenprodukts 26, 330 mg des Zwischenprodukts 2 und 1,02 ml Hünig Base (bezogen von der Firma Aldrich) in 2 ml Dimethylformamid wurde einer Umsetzung und Nachbehandlung unterzogen, wobei 217 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden.

D. Synthese von (R)-N,N,N-[(Benzyloxycarbonyl)-[2-(9H-carbazol-2-yloxy)ethyl]-[2-(triethylsilyloxy)-2-(3-nitrophenyl)]ethyl]amin (Zwischenprodukt 27)

[0183] 217 mg der obigen Aminverbindung wurden in 2 ml Methylenchlorid gelöst und dazu wurden unter Eiskühlung 66 µl Triethylamin mit nachfolgendem Rühren zugesetzt und desweiteren 63 µl Benzylchlorkohlensäu-

reester (bezogen von der Firma Aldrich) zugesetzt, gefolgt von der Umsetzung und Nachbehandlung, wobei 261 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,32 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2).

E. Synthese von (R)-N,N,N-[(Benzyloxycarbonyl)-[2-(9H-carbazol-2-yloxy)ethyl]-[2-(triethylsilyloxy)-2-(3-aminophenyl)]ethyl]amin

[0184] Zu einer Lösung von 261 mg der obigen Nitroverbindung in 5,5 ml Methanol, das mit Argon gespült worden war, wurden 5 mg Platinoxid (wasserfrei, bezogen von Wako Pure Chem. Ind., Ltd.) zugesetzt, um eine Reduktion bei 1 atm. Wasserstoff auszuführen, gefolgt von einer Nachbehandlung, um 236 mg der oben ausgewiesenen Verbindung zu erhalten.

F. Synthese von (R)-N-[3-[2-[Benzyloxycarbonyl-[2-(9H-carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-(triethylsilyloxy)ethyl]phenyl]methansulfonamid (Zwischenprodukt 28)

[0185] Zu einer Lösung von 236 mg der obigen Aminverbindung in 1 ml Pyridin wurden 30 µl Methansulfonylchlorid zugesetzt, um die Umsetzung herbeizuführen, gefolgt von einer Nachbehandlung, um 253 mg der oben ausgewiesenen Verbindung zu erhalten. Rf = 0,25 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2).

G. Synthese von (R)-N-[3-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0186] Gemäß den Verfahren von Schritt C von Beispiel 1 wurde die obige Methansulfonamidverbindung behandelt, indem zu 253 mg derselben 5 ml einer 30%igen Bromwasserstofflösung in Essigsäure zugesetzt werden, um die Umsetzung herbeizuführen, gefolgt von einer Nachbehandlung, um die oben ausgewiesene Verbindung zu erhalten.
[0187] Retentionszeit: 29,3 min. Analysebedingungen: Säule: CHIRALCEL OJ-R (bezogen von Daicel Chem. Ind., Ltd.); mobile Phase: 0,5 M $NaClO_4/CH_3CN$ = 7/3; Fließgeschwindigkeit: 0,5 ml/min; Nachweiswellenlänge: 254 nm; Temperatur: 30°C.

BEISPIEL 15

(S)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0188] Die Umsetzungen und die Nachbeahndlungen wurden auf die gleiche Weise wie in Beispiel 14 durchgeführt, außer, daß ein asymmetrischer Katalysator mit (S)-Modifikation (bezogen von Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) verwendet wurde.

A. Synthese von (S)-2-Brom-1-(3-nitrophenyl)ethanol

[0189] Retentionszeit: 8,18 min. Analysebedingungen: Säule: CHIRALCEL AD (bezogen von Daicel Chem. Ind., Ltd.); mobile Phase: n-Hexan/Ethanol = 1/1; Fließgeschwindigkeit: 0,5 ml/min; Nachweiswellenlänge: 254 nm; Temperatur: 35°C.

G. Synthese von (S)-N-[3-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0190] Retentionszeit: 25,3 min. Analysebedingungen: Säule: CHIRALCEL OJ-R (bezogen von Daicel Chem. Ind., Ltd.); mobile Phase: 0,5 M $NaClO_4/CH_3CN$ = 7/3; Fließgeschwindigkeit: 0,5 ml/min; Nachweiswellenlänge: 254 nm; Temperatur: 30°C.

BEISPIEL 16

(±)-N-Methyl-3-[2-[2-(9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]benzolsulfonamidhydrochlorid

A. Synthese von N-Methyl-3-acetylbenzolsulfonamid

[0191] Zu einer Lösung von 2 g 3-Acetylbenzolsulfonylfluorid (bezogen von der Firma Acros) in 20 ml Pyridin wurden bei Raumtemperatur 2,02 ml von 40% Methylamin/Methanol (bezogen von Wako Pure Chem. Ind. Co., Ltd.) zugesetzt und die Mischung wurde für 2 Stunden gerührt. Es wurden 2,02 ml von 40% Methylamin/Me-

thanol nachgefüllt und das Rühren wurde für weitere 40 Minuten fortgesetzt. Dazu wurden 5 N Salzsäure (pH 4) und etwa 40 ml Wasser zugesetzt, um die Umsetzung zu beenden, und das Produkt wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei 996 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,64 (Methanol/Chloroform: 1/10).

B. Synthese von N-Methyl-3-(2-bromacetyl)benzolsulfonamid (Zwischenprodukt 29)

[0192] Zu einer Lösung von 990 mg der oben erhaltenen Verbindung in 15,8 ml 1,4-Dioxan wurden 769 mg Brom zugesetzt und die Mischung wurde für 1 Stunde bei 60°C gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck konzentriert, gefolgt von der Zugabe von 18 ml Wasser zu dem Rückstand, worauf die resultierende Mischung unter Eiskühlung kräftig gerührt wurde. Das abgeschiedene Präzipitat wurde zerrieben und durch Filtration abgetrennt und wurde mit Wasser gewaschen. Das abgetrennte Produkt wurde unter vermindertem Druck bei Raumtemperatur getrocknet, wobei 1,18 g der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,63 (Methanol/Chloroform: 1/10).

C. Synthese von (±)-N-Methyl-3-[2-[2-(9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]benzolsulfonamidhydrochlorid

[0193] Gemäß den bei Schritt D von Beispiel 1 beschriebenen Verfahren wurden 0,59 g des obigen Zwischenprodukts 29, 0,59 g des HBr-Anlagerungssalzes des Zwischenprodukts 2, 0,39 g Natriumborhydrid und 1 ml Ethanolamin zur Reaktion gebracht, gefolgt von einer Nachbehandlung, wobei 227,8 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden, wobei die Verfahren so modifiziert wurden, daß 0,56 ml (2 Äquivalente) Triethylamin als basischer Katalysator verwendet wurden und die Reinigung durch eine Säulenchromatographie (Methanol/Ethylacetat: 1/5) mit nachfolgender PTLC (Methanol/Ethylacetat: 1/5) ausgeführt wurde. Rf = 0,28 (Methanol/Ethylacetat: 1/5).

BEISPIEL 17

(±)-N-(3-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]formamidhydrochlorid

A. Synthese von 1-(3-Formylaminophenyl)ethanon

[0194] Zu einer Lösung von 2 g 1-(3-Aminophenyl)ethanon (bezogen von Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) in 15 ml Dimethylformamid wurde eine Mischung aus 15 ml Ameisensäure und 5 ml Essigsäureanhydrid zugesetzt und die Mischung wurde für 2,5 Stunden gerührt. Dann wurde das Rühren bei Raumtemperatur für weitere 15 Stunden fortgesetzt und dazu wurde eine Mischung aus 3 ml Ameisensäure und 1 ml Essigsäureanhydrid zugesetzt und das Rühren wurde für weitere 8 Stunden bei Raumtemperatur fortgesetzt. Zu dieser Mischung wurden 150 ml Wasser und 150 ml Ethylacetat zugesetzt, um eine Extraktion auszuführen. Die organische Phase wurde zweimal mit Wasser gewaschen und getrocknet, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde, um 1,69 g der oben ausgewiesenen Verbindung zu erhalten. Rf = 0,65 (Methanol/Chloroform: 1/10).

B. Synthese von (±)-N-[3-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]formamidhydrochlorid

[0195] Zu einer Lösung von 1,6 g des obigen 1-(3-Formylaminophenyl)ethanons in 33,4 ml 1,4-Dioxan wurden 1,63 g Brom zugesetzt und die Mischung wurde für 1 Stunde bei 60°C gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck konzentriert, 40 ml Wasser wurden zu dem resultierenden Rückstand zugesetzt und die Mischung wurde unter Eiskühlung kräftig gerührt. Zu dieser Mischung wurde Ethylacetat zugesetzt, um eine Extraktion auszuführen, und die organische Phase wurde getrocknet, bevor das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Zu dem resultierenden Rückstand wurden Chloroform und Wasser zugesetzt und das abgeschiedene Präzipitat wurde durch Filtration abgetrennt. Durch das Abdestillieren des Lösungsmittels vom Filtrat unter vermindertem Druck wurden 975 mg einer Mischung erhalten, die 2-Brom-1-(3-formylaminophenyl)ethanon enthält.

[0196] Gemäß den bei Schritt D von Beispiel 1 beschriebenen Verfahren wurden 300 mg der das obige Bromprodukt enthaltenden Mischung, 363 mg des HBr-Anlagerungssalzes des Zwischenprodukts 2, 239 mg Natriumborhydrid und 0,6 ml Ethanolamin zur Reaktion gebracht, gefolgt von einer Nachbehandlung, wobei 73 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden, wobei aber eine Modifikation auf die Weise enthalten war, daß 0,34 ml (2 Äquivalente) Triethylamin als basischer Katalysator verwendet wurden und die Reinigung

durch eine PTLC (Methanol/Ethylacetat: 1/3) mit nachfolgender Umwandlung in das Hydrochloridsalz ausgeführt wurde, gefolgt von der Entfernung von Verunreinigungen durch ihre Abscheidung aus Methanol/Ethylacetat und ihre Abfiltrierung. Rf = 0,26 (Methanol/Ethylacetat: 1/3).

BEISPIEL 18

(±)-2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-(4-hydroxy-3-nitrophenyl)]ethanolhydrochlorid

A. Synthese von (±)-[2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-[3-nitro-4-(benzyloxy)phenyl]ethanol

[0197] Gemäß den bei Schritt D von Beispiel 1 beschriebenen Verfahren wurden eine Lösung von 0,52 g (70% Reinheit) von 2-Brom-1-[3-nitro-4-(benzyloxy)phenyl]ethanon [hergestellt nach dem von Carl Kaiser et al. in J. Med. Chem., 17, 49–57 (1974) beschriebenen Verfahren] in einer Mischung aus 409 µl Triethylamin und 6,4 ml wasserfreiem Acetonitril und einer Lösung von 287 mg Natriumborhydrid in 13 ml absolutem Ethanol nacheinander zu einer Lösung von 435 mg des HBr-Anlagerungssalzes des Zwischenprodukts 2 in einer Lösungsmittelmittelmischung, bestehend aus 25,5 ml wasserfreiem Acetonitril und 20 ml wasserfreiem Dimethylformamid, zugesetzt, gefolgt von einer Umsetzung und Nachbehandlung, wobei 61,8 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,24 (Methanol/Chloroform: 1/10).

B. Synthese von (±)-2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-(4-hydroxy-3-nitrophenyl)]ethanolhydrochlorid

[0198] Zu einer Lösung von 127,6 mg der Verbindung aus obigem Schritt A in 10 ml Dichlormethan wurden tropfenweise über eine Zeitspanne von 2 Minuten unter Kühlung mit Trockeneis/Aceton als Kühlmittel 0,69 ml einer 1 M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan (bezogen von der Firma Aldrich) zugesetzt. Die Mischung wurde als solche für 1 Stunde gerührt und dann wurde das Rühren für weitere 5 Minuten unter Eiskühlung fortgesetzt. Die Umsetzung wurde durch Zugabe von 10 ml Methanol zu der Reaktionsmischung beendet und nach dem Einstellen des pHs der Reaktionsmischung auf 8,7 unter Verwendung von gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung wurde das Produkt daraus mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Der resultierende Rückstand wurde in Ethylacetat zerrieben und die Mischung wurde filtriert, um 87,6 mg des freien Basenprodukts der oben ausgewiesenen Verbindung zu erhalten. Dieses wurde unter Verwendung von 0,1 N HCl/Ethanol in das Hydrochloridsalz umgewandelt (93,0 mg), welches die oben ausgewiesene Verbindung ist. Rf = 0,33 (Methanol/Chloroform: 1/10).

BEISPIEL 19

(±)-2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-(3-amino-4-hydroxyphenyl]ethanol·2HCl

[0199] 15 mg der Verbindung aus Beispiel 18 wurden in einer Lösungsmittelmischung, bestehend aus 1 ml Methanol und 1 ml Tetrahydrofuran, gemäß den bei Schritt E von Beispiel 12 beschriebenen Verfahren gelöst und dazu wurden 1,1 mg Platinoxid (wasserfrei, bezogen von Wako Pure Chem. Co.) unter Eiskühlung zugesetzt, gefolgt von der Umsetzung und Nachbehandlung, wobei 10,2 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,15 (Methanol/Ethylacetat: 1/3).

BEISPIEL 20

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]2-(benzyloxy)phenyl]harnstoffhydrochlorid

[0200] Gemäß den bei Schritt D von Beispiel 1 beschriebenen Verfahren wurden nacheinander eine Lösung von 0,54 g 2-Brom-1-[4-(benzyloxy)-3-ureidphenyl]ethanon [hergestellt nach dem von Carl Kaiser et al. in J. Med. Chem., 17, 49–57 (1974) beschriebenen Verfahren] in einer Mischung aus 409 µl Triethylamin und 6,4 ml wasserfreiem Acetonitril und eine Lösung von 287 mg Natriumborhydrid in 13 ml absolutem Ethanol zu einer Lösung von 435 mg des HBr-Anlagerungssalzes des Zwischenprodukts 2 in einer Lösungsmittelmischung, bestehend aus 26 ml wasserfreiem Acetonitril und 10 ml wasserfreiem Dimethylformamid, zugesetzt, gefolgt von der Umsetzung und Nachbehandlung, wobei 59,3 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,15 (Methanol/Chloroform: 1/10).

BEISPIEL 21

Synthese von (±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]harnstoffhydrochlorid

[0201] Gemäß den in Beispiel 2 angegebenen Verfahren wurde die Verbindung aus Beispiel 20 (in einer Lösung von 40 mg der Verbindung in 5,3 ml Methanol) einer Hydrogenolyse unter Verwendung von 10% Palladium/Ruß (25 mg) unterzogen, wobei die oben ausgewiesene Verbindung (29,8 mg) erhalten wurde. Rf = 0,08 (Methanol/Chloroform: 1/10).

BEISPIEL 22

Synthese von (±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-(benzyloxy)phenyl]formamidhydrochlorid

[0202] Gemäß den bei Schritt D von Beispiel 1 beschriebenen Verfahren wurden nacheinander eine Lösung von 0,52 g 2-Brom-1-[3-(formylamino)-4-(benzyloxy)phenyl]ethanon [hergestellt nach dem von Carl Kaiser et al. in J. Med. Chem., 17, 49–57 (1974) beschriebenen Verfahren] in einer Mischung aus 409 µl Triethylamin und 10 ml wasserfreiem Acetonitril und eine Lösung von 287 mg Natriumborhydrid in 13 ml absolutem Ethanol zu einer Lösung von 435 mg des HBr-Anlagerungssalzes des Zwischenprodukts 2 in einer Lösungsmittelmischung, bestehend aus 22 ml wasserfreiem Acetonitril und 6 ml wasserfreiem Dimethylformamid, zugesetzt, gefolgt von der Umsetzung und Nachbehandlung, wobei 57,0 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,18 (Methanol/Chloroform: 1/10).

BEISPIEL 23

Synthese von (±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]formamidhydrochlorid

[0203] Gemäß den in Beispiel 2 angegebenen Verfahren wurde die Verbindung aus Beispiel 22 (in einer Lösung von 40 mg der Verbindung in 5,8 ml Methanol) einer Hydrogenolyse unter Verwendung von 10% Palladium/Ruß (27 mg) unterzogen, wobei die oben ausgewiesene Verbindung (28,1 mg) erhalten wurde. Rf = 0,08 (Methanol/Chloroform: 1/10).

BEISPIEL 24

Synthese von (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-(benzyloxy)phenyl]-N,N-dimethylsulfamidhydrochlorid

[0204] Gemäß den bei Schritt D von Beispiel 1 beschriebenen Verfahren wurden nacheinander eine Lösung von 0,64 g 2-Brom-1-[4-(benzyloxy)-3-(diemethylsulfamoylamino)phenyl]ethanon [hergestellt nach dem von Carl Kaiser et al. in J. Med. Chem., 17, 49–57 (1974) beschriebenen Verfahren] in einer Mischung aus 410 µl Triethylamin und 6,5 ml wasserfreiem Acetonitril und eine Lösung von 287 mg Natriumborhydrid in 15 ml absolutem Ethanol zu einer Lösung von 435 mg des HBr-Additionssalzes des Zwischenprodukts 2 in einer Lösungsmittelmischung, bestehend aus 26 ml wasserfreiem Acetonitril und 10 ml wasserfreiem Dimethylformamid, zugesetzt, gefolgt von der Umsetzung und der Nachbehandlung, wobei 70,5 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,17 (Methanol/Chloroform: 1/10).

BEISPIEL 25

Synthese von (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamidhydrochlorid

[0205] Gemäß den in Beispiel 2 angegebenen Verfahren wurde die Verbindung aus Beispiel 24 (in einer Lösung von 40 mg der Verbindung in 5,1 ml Methanol) einer Hydrogenolyse unter Verwendung von 10% Palladium/Ruß (24 mg) unterzogen, wobei die oben ausgewiesene Verbindung (38,3 mg) erhalten wurde. Rf = 0,38 (Methanol/Ethylacetat: 1/3).

BEISPIEL 26

(±)-2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-[3-(methylamino)-4-(benzyloxy)phenyl]ethanol·2HCl

[0206] Gemäß dem von Carl Kaiser et al. in J. Med. Chem., 17, 49–57 (1974) beschriebenen Verfahren wurde eine Lösung von 500 mg der Verbindung aus Beispiel 22 in 1 ml Tetrahydrofuran tropfenweise zu einer Suspension von 50 mg Lithiumaluminiumhydrid in 2 ml Tetrahydrofuran zugesetzt, um die Umsetzung herbeizuführen, gefolgt von einer Nachbehandlung, wobei 381 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,13 (Methanol/Chloroform: 1/10).

BEISPIEL 27

(±)-2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-[3-(methylamino)-4-hydroxyphenyl]ethanol·2HCl

[0207] Gemäß den in Beispiel 2 angegebenen Verfahren wurde die Verbindung aus Beispiel 26 (in einer Lösung von 200 mg der Verbindung in 25 ml Methanol) einer Hydrogenolyse unter Verwendung von 10% Palladium/Ruß (100 mg) unterzogen, wobei die oben ausgewiesene Verbindung (153 mg) erhalten wurde. Rf = 0,09 (Methanol/Chloroform: 1/10).

BEISPIEL 28

(±)-2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-(2-fluorphenyl)ethanolhydrochlorid

A. Synthese von (±)-2-Fluorstyroloxid (Zwischenprodukt 30)

[0208] Zu einer Lösung von 5,00 g 2-Fluorstyrol (bezogen von der Firma Aldrich) in 200 ml Methylenchlorid wurden unter Eiskühlung 17,7 g Metachlorperbenzoesäure (bezogen von Kanto Chem. Co. Inc.) und 18,6 g Dinatriumphosphat zugesetzt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 20 Stunden gerührt. Die Mischung wurde mit Eis gekühlt und die dabei abgeschiedenen Kristalle wurden durch zweifache Filtration entfernt und der Filterkuchen wurde mit wäßriger Natriumthiosulfatlösung (180 ml) gewaschen, worauf die organische Phase getrocknet wurde und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde, gefolgt von einer Reinigung durch eine Säulenchromatographie (Ethylacetat/-Hexan: 1/19), wobei 0,38 g der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,57 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/5).

B. Synthese von (±)-2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-(2-fluorphenyl)ethanolhydrochlorid

[0209] Unter Argonatmosphäre wurden 1,6 ml Dimethylsulfoxid und 1,06 ml N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid (25% Lösung in Acetonitril, bezogen von Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) zu 452,6 mg des Zwischenprodukts 2 zugesetzt und die resultierende Mischung wurde bei Raumtemperatur für 30 Minuten gerührt. Dazu wurden dann 290 mg des Zwischenprodukts 30 zugesetzt und das Rühren wurde bei 70°C für 70 Stunden fortgesetzt.

[0210] Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und 2 ml 6 N Salzsäure wurden dazu zugesetzt und die Mischung wurde für 5 Minuten gerührt, worauf die resultierende Mischung unter Verwendung von 5 N wäßrigem Natriumhydroxid basisch gemacht wurde. Dann wurde die Mischung mit Ethylacetat extrahiert, worauf die organische Phase getrocknet wurde und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde, gefolgt von einer Reinigung durch eine Säulenchromatographie (Chloroform-Methanol/Chloroform: 3/100–7/100), um ein freies Aminprodukt der oben ausgewiesenen Verbindung zu erhalten. Rf = 0,20 (Methanol/Chloroform: 1/9). Unter Verwendung von 0,1 N Salzsäure/Ethanol wurden 268 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten.

BEISPIEL 29

(±)-2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-(4-hydroxyphenyl]ethanolhydrochlorid

A. Synthese von 2-Brom-1-(4-benzyloxy)phenylethanon (Zwischenprodukt 31)

[0211] Unter Argonatmosphäre wurden 7,4 g Kupfer(II)-bromid in 100 ml Ethylacetat suspendiert und dazu wurde eine Lösung von 5 g 1-(4-Benzyloxy)-phenylethanon (bezogen von der Transworld) in 100 ml Chloroform unter Rühren und Erhitzen unter Rückfluß zugesetzt. Nach 5,5 stündigem Rühren wurde die Mischung auf 62°C gekühlt und wurde mit 100 ml Chloroform verdünnt, gefolgt von einer Filtration der Suspension und

einer Einengung unter vermindertem Druck. Der resultierende Rückstand wurde in Isopropylalkohol suspendiert und das Präzipitat wurde durch Filtration entfernt, gefolgt vom Waschen mit kaltem Isopropylalkohol und Trocknen, wobei 4,52 g der oben ausgewiesenen Verbindung als blassgelbe Kristalle erhalten wurden.

B. Synthese von (±)-2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-[4-(benzyloxy)phenyl]ethanol (Zwischenprodukt 32)

[0212] 400 mg des Zwischenprodukts 31 und 534 mg des Zwischenprodukts 2 wurden einer Umsetzung und Nachbehandlung gemäß den Verfahren von Schritt D von Beispiel 1 unterzogen, wobei 120 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Hier wurde das Rohprodukt aber durch eine Säulenchromatographie (Ethylacetat/Methanol: 8/1) gereinigt.

C. Synthese von (±)-2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-(4-hydroxyphenyl)ethanol

[0213] 120 mg des Zwischenprodukts 32 wurden in 15 ml Dimethylformamid gelöst, wozu 100 µl Essigsäure zugesetzt wurden und dann 120 mg von mit 2 ml Dimethylformamid gewaschenem 10% Palladium/Ruß, worauf die Mischung einer Hydrogenolyse bei 1 atm für 50 Minuten unterzogen wurde. Die Nachbehandlungen wurden gemäß den Verfahren von Beispiel 2 ausgeführt, wobei 88 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,31 (Methanol/Ethylacetat: 1/3).

BEISPIEL 30

(±)-2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-(2-hydroxyphenyl)ethanolhydrochlorid

A. Synthese von 2-Brom-1-(2-benzyloxy)phenylethanon

[0214] Unter Argonatmosphäre wurden 14,6 g Kupfer(II)-bromid in 175 ml Ethylacetat suspendiert und dazu wurde eine Lösung von 6,35 g 1-(4-Benzyloxy)phenylethanon (bezogen von der Firma Transworld) in 175 ml Chloroform unter Rühren und Erhitzen unter Rückfluß zugesetzt. Bei der Nachbehandlung gemäß den Verfahren von Schritt A von Beispiel 29 wurde eine die oben ausgewiesene Verbindung (9,32 g) enthaltende Fraktion erhalten, welche für die nachfolgende Umsetzung als solches ohne weitere Behandlung eingesetzt wurde.

B. Synthese von (±)-2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-[2-(benzyloxy)phenyl]ethanol (Zwischenprodukt 33)

[0215] 442 mg der oben ausgewiesenen Verbindung und 400 mg des Zwischenprodukts 2 wurden einer Umsetzung und Nachbehandlung gemäß den Verfahren von Schritt D von Beispiel 1 unterzogen, wobei 31,9 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Hier wurde das Rohprodukt aber durch eine Säulenchromatographie (Methanol/Chloroform: 1/20) gereinigt.

D. Synthese von (±)-2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-(2-hydroxyphenyl]ethanol-Essigsäureanlagerungssalz

[0216] 31,9 mg des Zwischenprodukts 33 wurden in 4,7 ml Methanol gelöst und dazu wurden 4 µl Essigsäure zugesetzt und die Mischung wurde einer Hydrogenolyse bei 1 atm Wasserstoff unter Verwendung von 22,3 mg 10% Palladium/Ruß (Raumtemperatur, 5 Stunden) unterzogen. Der Katalysator wurde auf Cellit abfiltriert und wurde mit Chloroform und Methanol gewaschen. Das Filtrat und die gewaschene Flüssigkeit wurden vereinigt und davon wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei 18,5 mg der oben ausgewiesenen Verbindung als ein pulvriges Produkt erhalten wurden. Rf = 0,13 (Methanol/Chloroform: 1/10).

BEISPIEL 31

(±)-2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-phenylethanolhydrochlorid

[0217] Zu einer Lösung von 140 mg des HBr-Anlagerungssalzes des Zwischenprodukts 2 und 110 µl Triethylamin in 5 ml Methanol wurden 92,0 mg Phenylglyoxal zugesetzt und die Mischung wurde auf einem Wasserbad für 4 Minuten erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden dazu 120 mg Natriumborhydrid in zwei Teilen in einem Intervall von 10 Minuten zugesetzt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 20 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und dazu wurde Ethylacetat und Wasser zugesetzt, um eine Phasentrennung herbeizuführen, worauf das organische Lösungsmittel getrocknet und unter

vermindertem Druck abgedampft wurde. Der resultierende Rückstand wurde durch eine Säulenchromatographie (Methanol/Chloroform: 1/25) gereinigt, wobei 116,3 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Durch Umkristallisation aus Ethanol wurden 93,8 mg als Salzsäureanlagerungssalz erhalten. Rf = 0,34 (Methanol/Chloroform: 1/10).

BEISPIEL 32

(R)-2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-phenylethanolhydrochlorid

[0218] Zu 200 mg des Zwischenprodukts 2 wurden 0,5 ml Dimethylsulfoxid und 102 µl (R)-(+)-Styroloxid (bezogen von der Firma Aldrich) zugesetzt und die resultierende Mischung wurde für 70 Stunden bei 70°C gerührt. Die Mischung wurde durch Zugabe von Wasser und Natriumhydrogencarbonat basisch gemacht und wurde dann einer Extraktion mit Ethylacetat unterzogen, gefolgt vom Trocknen der organischen Phase, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde und der resultierende Rückstand durch eine Säulenchromatographie (Methanol/Chloroform 1/20) gereinigt wurde, um 93,4 mg der oben ausgewiesenen Verbindung zu erhalten. Rf = 0,34 (Methanol/Chloroform: 1/10).
[0219] Die optische Reinheit wurde festgestellt derart zu sein, daß sie nach der Hochleistungsflüssigchromatographie unter Verwendung von CHIRALCEL OD-R (4,6 mm Durchmesser × 25 cm, von Daicel Chem. Ind.) zu nahezu 100% aus der (R)-Modifikation besteht. Die Analyse wurde durchgeführt mit einer mobilen Phase von 0,5 M $NaClO_4/CH_3CN$: 1/1, einer Fließgeschwindigkeit von 0,5 ml/min, einer Nachweiswellenlänge von 254 nm, einer Säulentemperatur von 25°C und einer Retentionszeit von 33,2 min. für die (R-)-Modifikation bzw. 32,4 min. für die (S)-Modifikation. Unter Verwendung einer ethanolischen Salzsäurelösung wurden 70 mg des Salzsäureanlagerungssalzes erhalten.

BEISPIEL 33

(S)-2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-phenylethanolhydrochlorid

[0220] Zu 70,4 mg des Zwischenprodukts 2 wurden 0,3 ml Dimethylsulfoxid und 36 µl (S)-(–)-Styroloxid (bezogen von der Firma Aldrich) zugesetzt und die resultierende Mischung wurde bei 70°C für 70 Stunden gerührt. Die Mischung wurde durch Zugabe von Wasser und Natriumhydrogencarbonat basisch gemacht und wurde dann einer Extraktion mit Ethylacetat unterzogen, gefolgt vom Trocknen der organischen Phase, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde und der resultierende Rückstand wurde durch eine PTLC (Chloroform/Methanol: 10/1) gereinigt, um 22,4 mg der oben ausgewiesenen Verbindung zu erhalten. Rf = 0,34 (Methanol/Chloroform: 1/10). Die optische Reinheit wurde nach der Hochleistungsflüssigchromatographie wie in Beispiel 32 und unter den gleichen Analysebedingungen festgestellt derart zu sein, daß sie nahezu zu 100% aus der (S)-Modifikation besteht und für die Retentionszeit wurde festgestellt, 32,4 min. zu sein. Durch Verwendung einer ethanolischen Salzsäurelösung wurden 15 mg des Salzsäureanlagerungssalzes erhalten.

BEISPIEL 34

(±)-2-[N-[2-(Dibenzofuran-2-yloxy)ethyl]amino]-1-phenylethanolhydrochlorid

[0221] Zu einer Lösung von 105 mg des HBr-Anlagerungssalzes des Zwischenprodukts 2 und 110 µl Triethylamin in 5 ml Methanol wurden 69 mg Phenylglyoxal zugesetzt, gefolgt von Verfahren, die denen des Syntheseverfahrens von Beispiel 31 entsprechen, wobei 63,6 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,48 (Methanol/Chloroform: 1/10). Unter Verwendung einer ethanolischen Salzsäurelösung wurden 40 mg des Hydrochloridsalzes erhalten.

BEISPIEL 35

(R,R)-2-[N-[1-(9H-Carbazol-2-yloxy)propan-2-yl]amino]-1-phenylmethanolhydrochlorid

[0222] Zu 597 mg 2-(N-tert-Butoxycarbonylamino-1-propyloxy)-9H-carbazol, synthetisiert gemäß den Verfahren von Beispiel 11, wurden 10 ml einer 30%igen Bromwasserstofflösung in Essigsäure zugesetzt und die Umsetzung und die Nachbehandlungen wurden gemäß den Syntheseverfahren von Beispiel 32 durchgeführt, wobei 258 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,47 (Methanol/Chloroform: 1/9). Die optische Reinheit wurde durch eine Analyse festgestellt, durchgeführt unter den gleichen Bedingungen wie in Beispiel 32, außer, daß sie unter Verwendung einer Hochleistungsflüssigchromatographie bei 30°C durchge-

führt wurde, derart zu sein, daß das Produkt zu nahezu 100% in Form der (R,R)-Modifikation vorlag. Die Retentionszeit war 27,3 Minuten. Das Produkt wurde in das Salzsäureanlagerungssalz durch Verwendung von 6 N Salzsäure umgewandelt (280 mg).

BEISPIEL 36

(±)-2-[N-[2-[(9H-3-Aminocarbazol)-2-yloxy]ethyl]amino]-1-phenylethanol·2HCl

A. Synthese von N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]acetamid (Zwischenprodukt 34)

[0223] Zu einer Lösung von 1 g des Zwischenprodukts 2 und 0,93 ml Triethylamin (bezogen von Wako Pure Chemical Ind., Ltd.) in 5 ml Dichlormethan wurden unter Eiskühlung und Rühren eine Lösung von 0,4 ml Acetylchlorid (bezogen von Wako Pure Chemical Ind., Ltd.) in 2 ml Dichlormethan zugesetzt. Die Mischung wurde für 2,5 Stunden unter Eiskühlung gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Dazu wurden Ethylacetat und Wasser zugesetzt und die organische Phase wurde abgetrennt, mit wäßriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Das resultierende Produkt wurde bei Raumtemperatur unter vermindertem Druck getrocknet, wobei 1,16 g der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,47 (Methanol/Chloroform: 1/9).

B. Synthese von N-[2-[(9H-3-Nitrocarbazol)-2-yloxy]ethyl]acetamid (Zwischenprodukt 35)

[0224] sZu einer Lösung von 500 mg des Zwischenprodukts 34 in 20 ml Essigsäure wurden bei 60°C unter Rühren 0,4 ml einer 20%iger Salpetersäure zugesetzt. Nach 1 Minute wurden dazu 20 ml Eiswasser zugesetzt und die Mischung wurde gerührt, worauf dazu weiteres Wasser zugesetzt wurde, gefolgt von einer Extraktion mit Ethylacetat. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, mit 5 N wäßriger Natriumhydroxidlösung auf pH 8 eingestellt und mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der resultierende Rückstand wurde durch eine Säulenchromatographie (Methanol/Chloroform: 1/50) gereinigt, wobei 271,2 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,50 (zweifache Entwicklung mit Methanol/Chloroform: 1/9).

C. Synthese von N-2-[(9H-3-Nitrocarbazol)-2-yloxy]ethyl]amin (Zwischenprodukt 36)

[0225] 100 mg des Zwischenprodukts 35 wurden in 2,5 N Salzsäure suspendiert und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 10 Tage gerührt und dann wurde das Rühren bei 100°C für weitere 4 Stunden fortgesetzt. Zu dieser Mischung wurde Ethylacetat zugesetzt und der pH derselben wurde unter Verwendung von 5 N wäßrigem Natriumhydroxid auf 10 eingestellt, um eine Extraktion durchzuführen. Nach dem Trocknen wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei 71,2 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,11 (dreifache Entwicklung mit Methanol/Chloroform: 1/10).

D. Synthese von (±)-2-[N-[2-[9H-3-Nitrocarbazol)-2-yloxy]ethyl]amino]-1-phenylethanolhydrochlorid (Zwischenprodukt 37)

[0226] 71,2 mg des Zwischenprodukts 36, 52,8 mg Phenylglyoxal (bezogen von Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) und 54,8 µl Triethylamin wurden in 5 ml Methanol gelöst und die Mischung wurde bei 70°C für 4 Minuten gerührt. Die Mischung wurde dann mit Eis gekühlt und dazu wurden 79 mg Natriumborhydrid unter Rühren zugesetzt. Das Rühren wurde für weitere 21 Stunden fortgesetzt, während der Temperatur erlaubt wurde, allmählich auf Raumtemperatur anzusteigen. Dazu wurden Ethylacetat und Wasser zugesetzt und die Mischung wurde für 15 Minuten gerührt, worauf die organische Phase abgetrennt und getrocknet wurde und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der resultierende Rückstand (112,1 mg) wurde durch eine Säulenchromatographie (Methanol/Chloroform: 1/25) gereinigt, wobei 17,1 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,34 (Methanol/Chloroform: 1/10).

E. Synthese von (±)-2-[N-[2-[(9H-3-Aminocarbazol)-2-yloxy]ethyl]amino]-1-phenylethanol·2HCl

[0227] Zu einer Lösung von 71,8 mg der Verbindung von Zwischenprodukt 37 in 3,7 ml Methanol wurden nacheinander 0,16 ml konzentrierte Salzsäure und 68,6 mg Eisenpulver (bezogen von Kanto Chemical Co., Inc.) zugesetzt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 3,5 Stunden gerührt und dann wurde das Rühren bei 40°C für weitere 5 Minuten fortgesetzt. Der pH der Mischung wurde unter Verwendung von Wasser und 5 N wäßriger Natriumhydroxidlösung auf 9 eingestellt, gefolgt von einer Extraktion mit Ethylacetat und Trocknung, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Zu dem resultierenden

Rückstand wurden 4 ml 0,1 N Salzsäure/Ethanol zugesetzt und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, worauf eine Umkristallisation aus Ethanol/Ethylacetat einbezogen wurde. Die Kristalle wurden durch Filtration isoliert und wurden nacheinander mit Ethylacetat und Diethylether gewaschen und nachfolgend unter vermindertem Druck getrocknet, wobei 29 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,14 (freie Verbindung, Methanol/Chloroform: 1/10).

BEISPIEL 37

(±)-N-[5-[2-[2-(Dibenzothiophen-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-benzyloxyphenyl]methansulfonamid-hydrochlorid

A. Synthese von 3-(2-Benzyloxycarbonylaminoethoxy)dibenzothiophen (Zwischenprodukt 38)

[0228] Zu einer Lösung von 370,6 mg 3-Hydroxydibenzothiophen [hergestellt nach dem von H. Kudo in J. Heterocycl. Chem., 22 (1), 215–218 (1985) beschriebenen Verfahren] und 768 mg Kaliumcarbonat in 4 ml Dimethylformamid wurden 720 mg des Zwischenprodukts 0 zugesetzt und die Mischung wurde für 30 Stunden auf 60°C erhitzt. Dazu wurden Ethylacetat und Wasser zugesetzt, um eine Extraktion auszuführen, worauf die organische Phase getrocknet wurde und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde, um dadurch 637 mg der oben ausgewiesenen Verbindung nach einer Reinigung durch eine Säulenchromatographie (Methanol/Chloroform: 1/100) zu erhalten. Rf = 0,17 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/5).

B. Synthese von 2-(Dibenzothiophen-3-yloxy)ethylamin (Zwischenprodukt 39)

[0229] Zu 637 mg des Zwischenprodukts 38 wurden 12 ml einer 30 %igen Bromwasserstofflösung in Essigsäure zugesetzt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 2,5 Stunden gerührt. Dazu wurde Diethylether unter Eiskühlung zugesetzt und das dabei abgeschiedene Präzipitat wurde abfiltriert. Nach dem Einstellen des pHs des Rückstands auf 10 durch Zugabe von Wasser und NaOH, wurde eine Extraktion mit Ethylacetat einbezogen und die organische Phase wurde getrocknet, bevor das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde, wobei 334,2 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,10 (Methanol/Chloroform: 1/100.

C. Synthese von (±)-N-[5-[2-[2-(Dibenzothiophen-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-benzyloxyphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0230] Zu einer Lösung von 334,2 mg des Zwischenprodukts 39 in 14 ml wasserfreiem Acetonitril wurden unter Argonatmosphäre bei 0°C eine Lösung von 980 mg des Zwischenprodukts 3 (70% Reinheit) in 7 ml wasserfreiem Acetonitril und 210 µl Triethylamin zugesetzt, worauf die Reaktionsmischung aus dem Eisbad entfernt wurde und für 83 Minuten gerührt wurde. Dazu wurde dann bei Raumtemperatur eine Lösung von 270 mg Natriumborhydrid in 14 ml absolutem Ethanol zugesetzt. Nach 6,5 ständigem Rühren wurde die Umsetzung unter Verwendung von 1,0 N Salzsäure (pH 4) beendet und dazu wurde 0,7 g Ethanolamin zugesetzt. Nach 10 minütigem Rühren wurde die Mischung mit Ethylacetat verdünnt, die organische Phase wurde mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei 1,09 g Rohprodukt erhalten wurden. Dieses wurde durch eine Säulenchromatographie (Methanol/Chloroform: 3/100) gereinigt, wobei 240,6 mg des freien Aminprodukts der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,38 (Methanol/Chloroform: 1/10). Zu einem Teil (46 mg) des so erhaltenen Produkts wurde eine Menge von 1,1 Äquivalenten von 0,1 N Salzsäure/Ethanol zugesetzt, um diese in das Hydrochloridsalz umzuwandeln (die oben ausgewiesene Verbindung), worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Zu dem resultierenden Rückstand wurde Diethylether zugesetzt und das dabei abgeschiedene Präzipitat wurde abfiltriert, worauf das Filtrat mit Diethylether gewaschen und unter vermindertem Druck bei 50°C getrocknet wurde, wobei 48,5 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden.

BEISPIEL 38

(±)-N-[5-[2-[2-(Dibenzothiophen-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0231] 43 mg der Verbindung aus Beispiel 37 wurden einer Hydrogenolyse bei 1 atm Wasserstoff unter Verwendung von 30 mg 10% Palladium/Ruß (bezogen von der Firma Merck) und 5 ml Methanol unterzogen. Der Katalysator wurde abfiltriert und nacheinander mit Chloroform, Methanol und heißem Methanol gewaschen.

Das Filtrat und die gewaschene Flüssigkeit wurden vereinigt und davon wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei 32,5 mg der oben ausgewiesenen Verbindung als ein weißes pulvriges Produkt erhalten wurden. Rf = 0,08 (Methanol/Chloroform: 1/10).

BEISPIEL 39

(±)-N'-[5-[2-[2-(Dibenzothiophen-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-benzyloxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamidhydrochlorid

A. Synthese von 2-Brom-1-[4-Benzyloxy-3-[(dimethylsulfamoyl)amino]phenyl]ethanon (Zwischenprodukt 40)

[0232] Auf die gleiche Weise wie im Fall des Zwischenprodukts 3 wurde die obige Verbindung aus 4-Hydroxyacetophenon (bezogen von Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) in 4 Verfahrensschritten [durch das von A. A. Larsen et al. in J. Med. Chem., 10, 462–472 (1967) beschriebene Verfahren] hergestellt, wobei aber die Bromierung auf die gleiche Weise wie in dem in Schritt A von Beispiel 29 angegebenen Verfahren ausgeführt wurde. Rf = 0,37 (Chloroform).

B. Synthese von (±)-N'-[5-[2-[2-Dibenzothiophen-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-benzyloxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamidhydrochlorid

[0233] Zu einer Lösung von 462 mg des Zwischenprodukts 39 in 20 ml wasserfreiem Acetonitril wurde unter Argonatmosphäre bei 0°C eine Lösung von 470 mg des Zwischenprodukts 40 in 10 ml wasserfreiem Acetonitril zugesetzt, worauf die Reaktionsmischung vom Eisbad entfernt wurde und für 110 Minuten gerührt wurde. Dazu wurde dann bei Raumtemperatur eine Lösung von 215 mg Natriumborhydrid in 20 ml absolutem Ethanol zugesetzt. Nach 70 minütigem Rühren wurde die Umsetzung unter Verwendung von 1 N Salzsäure (pH 4) beendet und dazu wurden 0,54 g Ethanolamin zugesetzt. Nach 10 minütigem Rühren wurde die Mischung mit Ethylacetat verdünnt, die organische Phase wurde mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet, worauf sie unter vermindertem Druck eingeengt wurde, wobei ein Rohprodukt erhalten wurde. Dieses wurde durch eine Säulenchromatographie (Methanol/Chloroform: 3/100) gereinigt, wobei 200,2 mg des freien Aminprodukts der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,37 (Methanol/Chloroform: 1/10). Die Verfahren dazu eine Menge von 1,1 Äquivalenten von 0,1 N Salzsäure/Ethanol zuzusetzen, um es in das Hydrochloridsalz (die oben ausgewiesene Verbindung) umzuwandeln, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abzudestillieren, zu dem resultierenden Rückstand Diethylether zuzusetzen und das dabei abgeschiedene Präzipitat abzufiltrieren, wurden zweimal wiederholt, gefolgt von Trocknen unter vermindertem Druck, wobei 210,8 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden.

BEISPIEL 40

(±)-N'-[5-[2-[2-(Dibenzothiophen-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamidhydrochlorid

[0234] 210,8 mg der Verbindung aus Beispiel 39 wurden einer Hydrogenolyse bei 1 atm Wasserstoff unter Verwendung von 107 mg 10% Palladium/Ruß und 22,5 ml Methanol unterzogen. Der Katalysator wurde abfiltriert und mit heißem Methanol gewaschen. Das Filtrat und die gewaschene Flüssigkeit wurden vereinigt und davon wurde das Lösungsmittel unter. vermindertem Druck abdestilliert, wobei 137,9 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,26 (Methanol/Chloroform: 1/10).

BEISPIEL 41

(±)-N-[3-[2-[2-(Dibenzothiophen-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0235] Zu einer Lösung von 462 mg des Zwischenprodukts 39 in 20 ml wasserfreiem Acetonitril wurde unter Argonatmosphäre bei 0°C eine Lösung von 320 mg des Zwischenprodukts 14 in 10 ml wasserfreiem Acetonitril zugesetzt, worauf die Reaktionsmischung vom Eisbad entfernt wurde und für 115 Minuten gerührt wurde. Zu dieser Mischung wurde dann eine Lösung von 215 mg Natriumborhydrid in 20 ml absolutem Ethanol bei Raumtemperatur zugesetzt. Nach 75 minütigem Rühren wurde die Umsetzung unter Verwendung von 1 N Salzsäure (pH 4) beendet und dazu wurden 0,54 g Ethanolamin zugesetzt. Nach 10 minütigem Rühren wurde die Mischung mit Ethylacetat verdünnt, die organische Phase wurde mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet, worauf sie unter vermindertem Druck eingeengt wurde. Diese wurde durch eine Säulenchromatographie (Elution mit Methanol/Ethylacetat: 1/7) gereinigt, wobei 251,3 mg das freie Aminpro-

dukt enthaltende Fraktionen der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Dieses wurde durch eine PTLC (Elution mit Methanol/Ethylacetat: 1/7) weiter gereinigt, wobei 134,7 mg des freien Aminprodukts der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,50 (Methanol/Ethylacetat: 1/7). Dazu wurde eine Menge von 1,1 Äquivalenten von 0,1 N Salzsäure/Ethanol zugesetzt, um es in das Hydrochloridsalz (die oben ausgewiesene Verbindung) umzuwandeln, welches nacheinander mit Ethanol, Ethylacetat und Diethylether gewaschen und nachfolgend unter vermindertem Druck getrocknet wurde, wobei 93,9 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden.

BEISPIEL 42

(±)-N'-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-benzyloxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid

A. Synthese von (±)-N-[5-(2-Brom-1-hydroxyethyl)-2-benzyloxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid (Zwischenprodukt 41)

[0236] Zu einer Lösung von 15,1 g des Zwischenprodukts 40 in 197 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde unter Eiskühlung auf einmal eine Lösung von 61,9 ml eines 1 M Boran/Tetrahydrofurankomplexes in Tetrahydrofuran (bezogen von der Firma Aldrich) zugesetzt und die Mischung wurde bei dieser Temperatur für 75 Minuten gerührt. Die Mischung wurde dann mit 500 ml Ethylacetat verdünnt und dazu wurde eine gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung in kleinen Teilen zugesetzt, um die organische Phase zweimal zu waschen. Die organische Phase wurde abgetrennt und wurde mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Der Rückstand wurde unter vermindertem Druck über Nacht unter Verwendung einer Vakuumpumpe weiter getrocknet, wobei 14,91 g der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,27 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2).

B. Synthese von (±)-N-[5-[2-Iod-1-triethylsilyloxy)ethyl]-2-benzyloxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid (Zwischenprodukt 42)

[0237] Zu einer Lösung von 14,9 g des Zwischenprodukts 41 in 212,9 ml Aceton wurden 58,09 g Natriumiodid zugesetzt und die Mischung wurde unter Rückfluß für 105 Minuten erhitzt. Die Mischung wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt und wurde filtriert, bevor das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Der resultierende Rückstand wurde einer Phasentrennung zwischen 214 ml Dichlormethan und 240 ml Wasser unterzogen und die organische Phase wurde zweimal mit 23,5 Gew.-% wäßriger Natriumhydrogensulfidlösung gewaschen und dann mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung, bevor sie getrocknet wurde und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Diese wurde unter vermindertem Druck für 2 Stunden durch eine Vakuumpumpe weiter getrocknet, wobei 15,51 g eines braunen, teerartigen Produkts (Iodisomer) erhalten wurden. Dieses wurde in 75,6 ml Dimethylformamid gelöst und dazu wurden 6,1 g Imidazol und 346 mg 4-Dimethylaminopyridin zugesetzt, gefolgt von einer weiteren Zugabe von 5,83 ml Chlortriethylsilan. Nach 35 minütigem Rühren wurde die Mischung mit 250 ml Ethylacetat und 100 ml n-Heptan verdünnt und dann nacheinander mit Wasser (125 ml), mit einer gesättigten Kupfersulfatlösung (zweimal, 125 ml), mit Wasser (125 ml) und zuletzt mit einer gesättigten wäßrigen Natriumchloridlösung (125 ml) gewaschen, gefolgt vom Trocknen, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Der resultierende Rückstand wurde durch eine Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt und die Zielverbindung wurde aus n-Hexan-Elutionsfraktionen als ein leicht bräunlicher Feststoff erhalten (15,41 g). Rf = 0,86 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/1).

C. Synthese von (±)-N'-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-(triethylsilyloxy)ethyl]-2-benzyloxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid (Zwischenprodukt 43)

[0238] Eine Lösung von 150 mg des Zwischenprodukts 42, 71,6 mg des Zwischenprodukts 5 und 0,44 ml Hünig Base (bezogen von der Firma Aldrich) in 0,5 ml Dimethylacetamid wurden bei 60°C für 12 Stunden gerührt. Zu dieser Reaktionsmischung wurden 40 ml Ethylacetat und 40 ml Wasser zugesetzt, um eine Extraktion auszuführen, und die wäßrige Phase wurde weitere dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der resultierende Rückstand wurde durch eine Säulenchromatographie (Chloroform – Methanol/Chloroform = 1/49) gereingt, wobei 173 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,74 (Methanol/Chloroform: 1/10).

D. Synthese von (±)-N'-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-benzyloxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid

[0239] Zu einer Lösung von 60,1 mg des Zwischenprodukts 43 in 2,9 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden 36,8 µl Essigsäure und 574 µl einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran zugesetzt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen und dann mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung, gefolgt vom Trocknen, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Der resultierende Rückstand wurde durch eine Kieselgelchromatographie gereinigt, worauf die oben ausgewiesene Verbindung (50,0 mg) aus Elutionsfraktionen mit Methanol/Chloroform (7/100) erhalten wurde. Rf = 0,39 (Methanol/Chloroform: 1/10).

BEISPIEL 43

(±)-N'-[5-(2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamidhydrochlorid

[0240] Die Verbindung aus Beispiel 42 wurde in 5,9 ml Methanol gelöst und dazu wurden 0,92 ml von 0,1 N Salzsäure/Ethanol und 27,6 mg von 10% Palladium/Ruß zugesetzt und die Mischung wurde bei 1 atm Wasserstoff für 2,5 Stunden gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert und mit heißem Methanol gewaschen, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Der Rückstand wurde mit Diethylether zerrieben und wurde durch Filtration gesammelt. Durch Trocknung bei 50°C unter vermindertem Druck für 2 Stunden wurde die oben ausgewiesene Verbindung (24,7 mg) als leicht bräunliches amorphes Produkt erhalten. Rf = 0,25 (Methanol/Chloroform: 1/10).

BEISPIEL 44

(±)-N'-[5-[2-[2-(9H-7-Acetylaminofluoren-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-benzyloxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid

A. Synthese von (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-7-Acetylaminofluoren-2-yloxy)ethylamino]-1-triethylsilyloxy)ethyl]-2-benzyloxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid (Zwischenprodukt 44)

[0241] Auf die gleiche Weise wie im Falle des Zwischenprodukts 43 bei Schritt C von Beispiel 42 wurde eine Lösung von 486 mg des Zwischenprodukts 42, 290,4 mg des Zwischenprodukts 17 und 1,44 ml Hünig Base (bezogen von der Firma Aldrich) in 1,3 ml Dimethylacetamid bei 60°C für 16 Stunden gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurden Ethylacetat und Wasser zugesetzt, um eine Extraktion auszuführen und die wäßrige Phase wurde weitere dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der resultierende Rückstand wurde durch eine Säulenchromatographie (Chloroform – Methanol/Chloroform = 1/49) gereinigt, wobei 75,3 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,51 (Methanol/Chloroform: 1/10).

B. Synthese von (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-7-Acetylaminofluoren-2-yloxy)ethylamino]-1-triethylsilyloxy)ethyl]-2-benzyloxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid

[0242] Zu einer Lösung von 75,3 mg des Zwischenprodukts 44 in 3,3 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden 43 µl Essigsäure und 667 µl einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran zugesetzt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat verdünnt und wurde mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung und dann mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, gefolgt vom Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Der resultierende Rückstand wurde mit Ethanol zerrieben, worauf die oben ausgewiesene Verbindung (47,1 mg) als ein weißes pulvriges Produkt erhalten wurde. Rf = 0,25 (Methanol/Chloroform: 1/10).

BEISPIEL 45

(±)-N'-[5-[2-[2-(9H-7-Acetylaminofluoren-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamidhydrochlorid

[0243] Die Verbindung aus Beispiel 44 wurde in 4,8 ml Methanol gelöst und dazu wurden 0,78 ml von 0,1 N

Salzsäure/Ethanol und 25 mg von 10% Palladium/Ruß zugesetzt und die Mischung wurde bei 1 atm Wasserstoff für 2,2 Stunden gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert und mit heißem Methanol gewaschen, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Der Rückstand wurde mit Diethylether zerrieben und wurde durch Filtration gesammelt. Durch Trocknung bei 50°C unter vermindertem Druck für 2 Stunden wurde die oben ausgewiesene Verbindung (40,6 mg) als ein leicht bräunliches pulvriges Produkt erhalten. Rf = 0,05 (Methanol/Chloroform: 1/10).

BEISPIEL 46

(±)-2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-(3-nitrophenyl)]ethanolhydrochlorid

[0244] Zu einer Lösungsmittelmischung aus 678,6 mg des HBr-Anlagerungssalzes des Zwischenprodukts 2 und 371 µl Triethylamin in 45 ml wasserfreiem Acetonitril und 4,5 ml wasserfreiem Dimethylformamid wurden unter Argonatmosphäre bei 0°C eine Lösung von 539 mg 2-Brom-1-(3-nitrophenyl)ethanon (hergestellt nach dem von A. A. Larsen et al. in J. Med. Chem., 9, 88–97 (1966) beschriebenen Verfahren] in 20 ml wasserfreiem Acetonitril zugesetzt und die Mischung wurde für 1 Stunde gerührt. Diese Mischung wurde auf Raumtemperatur (ca. 22°C) erwärmt und das Rühren für weitere 2 Stunden fortgesetzt. Zu dieser Mischung wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von 434 mg Natriumborhydrid in 20 ml absolutem Ethanol zugesetzt. Nach 1 stündigem Rühren wurde die Umsetzung mit 1,0 N Salzsäure (pH 4) beendet, worauf dazu 1,1 ml Ethanolamin zugesetzt wurden. Nach 10 minütigem Rühren wurde die Mischung mit Ethylacetat verdünnt und die organische Phase dreimal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde, um 0,93 g Rohprodukt zu erhalten. Durch Umkristallisation aus Ethylacetat/Ethanol wurde die nicht umgesetzte Aminausgangsverbindung entfernt und das Filtrat wurde konzentriert, worauf der resultierende Rückstand durch eine PTLC (Entwicklung mit Methanol/Chloroform: 1/10) gereinigt wurde, wobei 77,4 mg der freien Aminverbindung erhalten wurden. Rf = 0,32 (Methanol/Chloroform: 1/10).
[0245] Durch Zugabe von 0,1 N Salzsäure/Ethanol (Menge von 1,1 Äquivalenten) dazu wurde es in das Hydrochloridsalz (die oben ausgewiesene Verbindung) umgewandelt, gefolgt vom Abdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Diethylether wurde zu dem resultierenden Rückstand zugesetzt und das abgeschiedene Präzipitat wurde einer Umkristallisation aus Ethanol unterzogen, gefolgt vom Trocknen bei 50°C unter vermindertem Druck, wobei die oben ausgewiesene Verbindung als ein pulvriges Produkt erhalten wurde.

BEISPIEL 47

(±)2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-(3-aminophenyl)]ethanolhydrochlorid

[0246] Zu einer Lösung von 43,9 mg der Verbindung aus Beispiel 46 in 2 ml Methanol wurden 38,3 mg Eisenpulver und 90 µl konzentrierte Salzsäure zugesetzt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 4 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt und der pH derselben wurde mit 5 N NaOH auf 10 eingestellt, worauf eine Extraktion mit Ethylacetat durchgeführt wurde. Nach dem Trocknen der organischen Phase wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei 50 mg eines Rohprodukts erhalten wurden. Dieses wurde durch eine PTLC (Entwicklung mit Methanol/Ethylacetat: 1/4) gereinigt, wobei 16 mg der freien Aminverbindung erhalten wurden. Rf = 0,30 (Methanol/Ethylacetat: 1/4).
[0247] Diese wurde durch Zugabe von 0,1 N Salzsäure/Ethanol (Menge von 1,1 Äquivalenten) in das Hydrochloridsalz (die oben ausgewiesene Verbindung) umgewandelt und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Zu dem resultierenden Rückstand wurde Diethylether zugesetzt und das abgeschiedene Präzipitat wurde aus Ethanol umkristallisiert, gefolgt vom Trocknen bei 50°C unter vermindertem Druck, worauf die oben ausgewiesene Verbindung als ein pulvriges Produkt erhalten wurde.

BEISPIEL 48

(±)-N'-[3-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]-N,N-dimethylsulfamidhydrochlorid

[0248] Die Umsetzung und die Nachbehandlungen wurden wie in Beispiel 46 ausgeführt, außer, daß 710 mg 2-Brom-1-[3-[(dimethylsulfamoyl)amino]phenyl]ethanon [hergestellt nach dem von A. A. Larsen et al. in J. Med. Chem., 9, 88–97 (1966) beschriebenen Verfahren] verwendet wurden und der resultierende Rückstand durch eine PTLC (Entwicklung mit Methanol/Ethylacetat: 1/4) gereinigt wurde, wobei 112,2 mg der freien Aminverbindung erhalten wurden. Rf = 0,52 (Methanol/Ethylacetat: 1/3).
[0249] Diese wurde durch Zugabe von 0,1 N Salzsäure/Ethanol (Menge von 1,1 Äquivalenten) in das Hydrochloridsalz (die oben ausgewiesene Verbindung) umgewandelt und das Lösungsmittel wurde unter vermin-

tem Druck abdestilliert. Zu dem resultierenden Rückstand wurde Diethylether zugesetzt und das abgeschiedene Präzipitat wurde aus Ethanol umkristallisiert, gefolgt vom Trocknen bei 50°C unter vermindertem Druck, worauf die oben ausgewiesene Verbindung (93,2 mg) als ein pulvriges Produkt erhalten wurde.

BEISPIEL 49

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-7-Acetylaminofluoren-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-benzyloxyphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0250] Gemäß den in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren wurden 500 mg des Zwischenprodukts 17 und 1,06 mg des Zwischenprodukts 3 (70% Reinheit) einer Kupplungsreaktion unterzogen und das resultierende Produkt wurde dann einer Reduktion unter Verwendung von 359 mg Natriumborhydrid unterzogen, worauf die Reaktionsmischung durch eine Kieselgelsäulenchromatographie (Methanol/Chloroform: 1/9) gereinigt wurde, um 245 mg des freien Aminprodukts der oben ausgewiesenen Verbindung zu erhalten. Rf = 0,24 (Methanol/Chloroform: 1/10). Ein Teil (97 mg) davon wurde in das Hydrochloridsalz (100 mg) mit 0,1 N Salzsäure/Ethanol umgewandelt.

BEISPIEL 50

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-7-Acetylaminofluoren-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0251] Gemäß den in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren wurde die Verbindung aus Beispiel 49 (100 mg) in 10,5 ml Methanol gelöst und einer Hydrogenolyse unter Verwendung von 49,5 mg 10% Palladium/Ruß unterzogen. Der Katalysator wurde bei Raumtemperatur auf Cellit filtriert und mit heißem Methanol gewaschen. Nachdem das Filtrat und die gewaschen Flüssigkeit vereinigt wurden, wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei oben ausgewiesene Verbindung (77,5 mg) erhalten wurde. Rf = 0,03 (Methanol/Chloroform: 1/10).

BEISPIEL 51

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-7-Aminofluoren-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-benzyloxyphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0252] 72,1 mg der freien Aminverbindung aus Beispiel 49 wurden in 10 ml einer 10 %igen Lösung von Salzsäure/Methanol gelöst und wurden bei Raumtemperatur für 41 Stunden gerührt. Das abgeschiedene Präzipitat wurde abfiltriert und mit Diethylether gewaschen, gefolgt vom Trocknen (40 Minuten) unter vermindertem Druck bei 50°C, um die oben ausgewiesene Verbindung (49 mg) zu erhalten. Rf = 0,27 (Methanol/Chloroform: 1/10).

BEISPIEL 52

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-7-Aminofluoren-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0253] Gemäß den in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren wurde die Verbindung aus Beispiel 51 (49 mg) in 5,4 ml Methanol gelöst und einer Hydrogenolyse unter Verwendung von 10% Pd-C (25,9 mg) unterzogen. Der Katalysator wurde bei Raumtemperatur auf Cellit filtriert und mit heißem Methanol gewaschen. Nach der Vereinigung des Filtrats und der gewaschenen Flüssigkeit wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei die oben ausgewiesene Verbindung (43,1 mg) erhalten wurde. Rf = 0,22 (Methanol/Ethylacetat: 1/3).

BEISPIEL 53

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-benzyloxyphenyl]-2-propansulfonamidhydrochlorid

A. Synthese von 2-Brom-1-[4-benzyloxy-3-[(isopropylsulfonyl)amino]phenyl]ethanon (Zwischenprodukt 45)

[0254] Das oben ausgewiesene Zwischenprodukt (2,03 g, ca. 70 $ Reinheit) wurde in zwei Verfahrensschrit-

ten aus 1-(3-Amino-4-benzyloxyphenyl)ethanon (2 g) auf die gleiche Weise wie im Fall des Zwischenprodukts 3 (obwohl die Bromierung gemäß dem in Schritt A von Beispiel 29 beschriebenen Verfahren durchgeführt wurde) hergestellt, außer, daß Isopropylsulfonylchlorid anstelle von Methansulfonylchlorid verwendet wurde. Rf = 0,19 (Chloroform).

B. Synthese von (±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-benzyloxyphenyl]-2-propansulfonamidhydrochlorid

[0255] Gemäß den in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren wurden 1,43 g des Zwischenprodukts 45 (70% Reinheit) und 686 mg des Zwischenprodukts 2 einer Kupplungsreaktion unterzogen und anschließend einer Reduktion unter Verwendung von 650 mg Natriumborhydrid, worauf die Reaktionsmischung durch eine Kieselgelchromatographie (Methanol/Chloroform: 11/89) gereinigt wurde, um 369 mg des freien Aminprodukts der oben ausgewiesenen Verbindung zu erhalten. Rf = 0,49 (Methanol/Chloroform: 1/5). Diese wurde mit 0,1 N Salzsäure/Ethanol in das Hydrochloridsalz umgewandelt.

BEISPIEL 54

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-2-propansulfonamidhydrochlorid

[0256] Gemäß den in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren wurde die Verbindung aus Beispiel 53 (369 mg) in 39,9 ml Methanol gelöst und einer Hydrogenolyse unter Verwendung von 10% Pd-C (190 mg) unterzogen. Der Katalysator wurde bei Raumtemperatur auf Cellit filtriert und mit heißem Methanol gewaschen. Nach der Vereinigung des Filtrats und der gewaschenen Flüssigkeit wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei die oben ausgewiesene Verbindung (267 mg) erhalten wurde. Rf = 0,27 (Methanol/Ethylacetat: 1/3).

BEISPIEL 55

(±)-N-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-fluorphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

A. Synthese von (±)-N-[5-[2-Iod-1-(triethylsilyloxy)ethyl]-2-fluorphenyl]methansulfonamid (Zwischenprodukt 46)

[0257] Die Umsetzung und Nachbehandlung wurden gemäß den in den Schritten A und B von Beispiel 42 beschriebenen Verfahren durchgeführt, wobei die oben ausgewiesene Verbindung (10,22 g) aus dem Zwischenprodukt 9 (7,48 g) erhalten wurde. Rf = 0,36 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/3).

B. Synthese von (±)-N-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-(triethylsilyloxy)ethyl]-2-fluorphenyl]methansulfonamid (Zwischenprodukt 47)

[0258] Die Umsetzung und Nachbehandlung wurden gemäß den in Schritt C von Beispiel 42 beschriebenen Verfahren durchgeführt, wobei die oben ausgewiesene Verbindung (648 mg) aus dem Zwischenprodukt 46 (819 mg) und dem Zwischenprodukt 5 (500 mg) erhalten wurde. Rf = 0,44 (Methanol/Chloroform: 1/10).

C. Synthese von (±)-N-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-fluorphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0259] Zu einer Lösung von 648 mg des Zwischenprodukts 47 in 30 ml Tetrahydrofuran wurden 2,15 ml einer 4 N Lösung von Salzsäure/Dioxan zugesetzt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt, worauf 30 ml Diethylether dazu zugesetzt wurden und die Kristalle durch Filtration gesammelt wurden und unter vermindertem Druck getrocknet, um 408,8 mg der oben ausgewiesenen Verbindung zu erhalten. Rf = 0,61 (Methanol/Ethylacetat: 1/3).

BEISPIEL 56

(±)-N-[5-[2-[2-(Dibenzothiophen-3-yloxy)ethylamino]-1-(hydroxyethyl]-2-fluorphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

A. Synthese von (±)-N-[5-[2-[2-(Dibenzothiophen-3-yloxy)ethylamino]-1-(triethylsilyloxy)ethyl]-2-fluorphenyl]methansulfonamid (Zwischenprodukt 48)

[0260] Die Umsetzung und Nachbehandlung wurden gemäß den in Schritt C von Beispiel 42 beschriebenen Verfahren durchgeführt, wobei die oben ausgewiesene Verbindung (581,8 mg) aus dem Zwischenprodukt 46 (811 mg) und dem Zwischenprodukt 39 (500 mg) erhalten wurde. Rf = 0,52 (Methanol/Chloroform: 1/10).

B. Synthese von (±)-N-[5-[2-[2-(Dibenzothiophen-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-fluorphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0261] Zu einer Lösung von 581,8 mg des Zwischenprodukts 48 in 30 ml Tetrahydrofuran wurden 1,88 ml einer 4 N Lösung von Salzsäure/Dioxan zugesetzt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt, worauf 30 ml Diethylether dazu zugesetzt wurden und die Kristalle durch Filtration gesammelt und unter vermindertem Druck getrocknet wurden, um 412 mg der oben ausgewiesenen Verbindung zu erhalten. Rf = 0,50 (Methanol/Ethylacetat: 1/3).

BEISPIEL 57

(±)-N-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-chlorphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

A. Synthese von (±)-N-[5-[2-Iod-1-(triethylsilyloxy)ethyl]-2-chlorphenyl]methansulfonamid (Zwischenprodukt 49)

[0262] Die Umsetzung und Nachbehandlung wurden gemäß den bei den Schritten A und B von Beispiel 42 beschriebenen Verfahren durchgeführt, wobei die oben ausgewiesene Verbindung (1,24 g) aus dem Zwischenprodukt 13 (1,72 g) erhalten wurde. Rf = 0,65 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2).

B. Synthese von (±)-N-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-(triethylsilyloxy)ethyl]-2-chlorphenyl]methansulfonamid (Zwischenprodukt 50)

[0263] Die Umsetzung und Nachbehandlung wurden gemäß den bei Schritt C von Beispiel 42 beschriebenen Verfahren durchgeführt, wobei die oben ausgewiesene Verbindung (544 mg) aus dem Zwischenprodukt 49 (873 mg) und dem Zwischenprodukt 5 (500 mg) erhalten wurde. Rf = 0,49 (Methanol/Ethylacetat: 1/10).

C. Synthese von (±)-N-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-fluorphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0264] Zu einer Lösung von 544 mg des Zwischenprodukts 50 in 30 ml Tetrahydrofuran wurden 1,75 ml einer 4 N Lösung von Salzsäure/Dioxan zugesetzt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt, worauf 30 ml Diethylether dazu zugesetzt wurden und die Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und unter vermindertem Druck getrocknet, um 296,8 mg der oben ausgewiesenen Verbindung zu erhalten. Rf = 0,67 (Methanol/Ethylacetat: 1/3).

BEISPIEL 58

(±)-N-[5-[2-[2-(Dibenzothiophen-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-chlorphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

A. Synthese von (±)-N-[5-[2-[2-(Dibenzothiophen-3-yloxy)ethylamino]-1-(triethylsilyloxy)ethyl]-2-chlorphenyl]methansulfonamid (Zwischenprodukt 51)

[0265] Die Umsetzung und Nachbehandlung wurden gemäß den bei Schritt C von Beispiel 42 beschriebenen Verfahren durchgeführt, wobei die oben ausgewiesene Verbindung (122 mg) aus dem Zwischenprodukt 49 (480 mg) und dem Zwischenprodukt 39 (249,8 mg) erhalten wurde. Rf = 0,45 (Ethylacetat/Hexan: 2/1).

B. Synthese von (±)-N-[5-[2-[2-(Dibenzothiophen-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-chlorphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0266] Zu einer Lösung von 122 mg des Zwischenprodukts 51 in 6 ml Tetrahydrofuran wurden 0,38 ml einer 4 N Lösung von Salzsäure/Dioxan zugesetzt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt, worauf Diethylether dazu zugesetzt wurde und die Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und unter vermindertem Druck getrocknet, um 86,7 mg der oben ausgewiesenen Verbindung zu erhalten. Rf = 0,76 (Methanol/Ethylacetat: 1/3).

BEISPIEL 59

(±)-N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-fluorphenyl]-N,N-dimethylsulfamidhydrochlorid

A. Synthese von 1-[4-Fluor-3-[(dimethylsulfamoyl)amino]phenyl]ethanon (Zwischenprodukt 52)

[0267] Zu einer Lösung von 1 g des Zwischenprodukts 7 in 7,2 ml Pyridin wurden bei Raumtemperatur 708 µl Dimethylaminosulfonylchlorid zugesetzt. Nach 3 tägigem Rühren wurde die Mischung in 50 ml Wasser gegossen und eine Extraktion mit Chloroform wurde durchgeführt. Die organische Phase wurde mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet, gefolgt vom Einengen unter vermindertem Druck, um ein Rohprodukt zu erhalten. Dann wurden die obige Umsetzung und Nachbehandlung noch einmal unter den gleichen Bedingungen durchgeführt und das resultierende Rohprodukt wurde durch eine Säulenchromatographie (2/1: n-Hexan/Ethylacetat) gereinigt, wobei 1,1 g der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,21 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2).

B. Synthese von 2-Brom-1-[4-fluor-3-[(dimethylsulfamoyl)amino]phenyl]ethanon (Zwischenprodukt 53)

[0268] Zu einer Lösung von 1,1 g des Zwischenprodukts 52 in 10 ml 1,4-Dioxan wurden unter Rühren 229 µl Brom zugesetzt. Diese Mischung wurde auf 60°C erwärmt und wurde für 2,5 Stunden gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser dazu zugesetzt und eine Extraktion mit Ethylacetat wurde durchgeführt, worauf die organische Phase mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet wurde, gefolgt von einer Konzentration unter vermindertem Druck, um die oben ausgewiesene Verbindung als Rohprodukt (1,588 g) zu erhalten. Rf = 0,52 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/1).

C. Synthese von (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-fluorphenyl]-N,N-dimethylsulfamidhydrochlorid

[0269] Eine Modifikation der bei Schritt D von Beispiel 1 beschriebenen Verfahren wurde verwendet, in welcher eine Lösung von 1,58 g des Zwischenprodukts 53 in 15 ml wasserfreiem Acetonitril unter Argonatmosphäre bei 0°C zu einer Lösung von 632 mg des Zwischenprodukts 2 in einer Lösungsmittelmischung, bestehend aus 30 ml wasserfreiem Acetonitril und 15 ml wasserfreiem Dimethylformamid, zugesetzt wurden, worauf 824 µl Triethylamin dazu zugesetzt wurden und die Mischung auf Raumtemperatur (ca. 22°C) erwärmt wurde und für 50 Minuten gerührt wurde.

[0270] Zu dieser Mischung wurde dann bei Raumtemperatur eine Lösung von 903 mg Natriumborhydrid in 30 ml absolutem Ethanol zugesetzt. Nach 70 minütigem Rühren wurde die Umsetzung unter Verwendung von 1 N Salzsäure (pH 4) beendet und dazu wurden 1,35 ml Ethanolamin zugesetzt. Nach 10 minütigem Rühren wurde die Mischung mit 200 ml Ethylacetat verdünnt, die organische Phase wurde mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung dreimal gewaschen und dann getrocknet, worauf sie unter vermindertem Druck eingeengt wurde, um ein Rohprodukt zu erhalten. Dieses wurde durch eine Säulenchromatographie (Methanol/Chloroform 1/20) gereinigt, wobei 276 mg des freien Aminprodukts der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,66 (10% conc. aq. Ammoniak haltiges Methanol/Ethylacetat: 1/4).

[0271] Dazu wurde eine Menge von 1,1 Äquivalenten 0,1 N Salzsäure/Ethanol zugesetzt, um sie in das Hydrochloridsalz (die oben ausgewiesene Verbindung) umzuwandeln und davon wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Zu dem resultierenden Rückstand wurde Ethanol/Ethylacetat zugesetzt und das dabei abgeschiedene Präzipitat wurde durch Filtration isoliert und wurde unter vermindertem Druck bei 50°C getrocknet, wobei 188,2 mg der oben ausgewiesenen Verbindung als ein pulvriges Produkt erhalten wurden.

BEISPIEL 60

(±)-N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-chlorphenyl]-N,N-dimethylsulfamidhydrochlorid

A. Synthese von 1-[4-Chlor-3-[(dimethylsulfamoyl)amino]phenyl]ethanon (Zwischenprodukt 54)

[0272] Zu einer Lösung von 1 g des Zwischenprodukts 11 in 6,5 ml Pyridin wurden bei Raumtemperatur 640 µl Dimethylsulfamoylchlorid zugesetzt und die Mischung wurde für 28 Stunden gerührt. Nach Erhitzen der Mischung auf 40°C für 65 Stunden wurde diese in Wasser gegossen und eine Extraktion mit Chloroform durchgeführt. Die organische Phase wurde mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet, gefolgt vom Einengen unter vermindertem Druck, um ein Rohprodukt zu erhalten. Dieses wurde durch eine Säulenchromatographie (n-Hexan/ Ethylacetat: 4/1) gereinigt, wobei 865 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,24 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2).

B. Synthese von 2-Brom-1-[4-Chlor-3-[(dimethylsulfamoyl)amino]phenyl]ethanon (Zwischenprodukt 55)

[0273] Zu einer Lösung von 860 mg des Zwischenprodukts 54 in 9 ml 1,4-Dioxan wurden unter Rühren 168 µl Brom zugesetzt. Diese Mischung wurde auf 60°C erwärmt und für 1,5 Stunden gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser dazu zugesetzt und eine Extraktion mit Ethylacetat durchgeführt, worauf die organische Phase mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen wurde und getrocknet wurde, gefolgt vom Einengen unter vermindertem Druck, um die oben ausgewiesene Verbindung als ein Rohprodukt (1,05 g) zu erhalten. Rf = 0,55 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/1).

C. Synthese von (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-chlorphenyl]-N,N-dimethylsulfamidhydrochlorid

[0274] Gemäß den bei Schritt C von Beispiel 59 beschriebenen Verfahren wurde das Zwischenprodukt 2 (447 mg) mit dem Zwischenprodukt 55 (1,05 g) umgesetzt, gefolgt von einer Nachbehandlung und Reinigung durch eine Säulenchromatographie (Methanol/Chloroform: 1/20) und desweiteren durch eine PTLC (10% conc. aq. Ammoniak haltiges Methanol/Ethylacetat: 1/4), wobei 251,1 mg des freien Aminprodukts der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,67 (10% conc. aq. Ammoniak haltiges Methanol/Ethylacetat: 1/4).
[0275] Dazu wurde eine Menge von 1,1 Äquivalenten 0,1 N Salzsäure/Ethanol zugesetzt, um es in das Hydrochloridsalz (die oben ausgewiesene Verbindung) umzuwandeln und davon wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Zu dem resultierenden Rückstand wurde Ethanol/Ethylacetat zugesetzt und das dabei abgeschiedene Präzipitat wurde durch Filtration isoliert und unter vermindertem Druck bei 50°C getrocknet, wobei 253,9 mg der oben ausgewiesenen Verbindung als ein pulvriges Produkt erhalten wurden.

BEISPIEL 61

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-3-benzyloxyphenyl]methansulfonamid

A. Synthese von 1-(3,5-Dinitrophenyl)ethanon (Zwischenprodukt 56)

[0276] Zu einer Lösung von 8 ml Dimethylmalonat in 70 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden unter Argonatmosphäre über eine Zeitspanne von 30 Minuten bei einer Temperatur von –10°C oder weniger tropfenweise 78 ml von 0,92 M Methylmagnesiumbromid/ Tetrahydrofuran (bezogen von der Firma Aldrich) zugesetzt. Das Rühren wurde für weitere 15 Minuten fortgesetzt und dann wurde dazu über eine Zeitspanne von 15 Minuten tropfenweise eine Lösung von 8,0 g 3,5-Dinitrobenzoylchlorid (bezogen von Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) in 35 ml Chloroform zugesetzt. Der Temperatur der Reaktionsmischung wurde gestattet, sich auf Raumtemperatur zu erhöhen und das Rühren wurde für weitere 59 Stunden fortgesetzt. Das Lösungsmittel der Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck abgedampft und der resultierende amorphe gelbe Rückstand (36,72 g) wurde in einer Mischung aus 42 ml Essigsäure/35 ml Wasser gelöst, zu der 5 ml konzentrierte Schwefelsäure zugesetzt wurden und die Mischung wurde unter Erhitzen unter Rückfluß für 5 Stunden gerührt. Diese Reaktionsmischung wurde in 300 ml Eiswasser gegossen und das abgeschiedene Präzipitat wurde durch Filtration abgetrennt. Dieses wurde mit Wasser gewaschen und bei Raumtemperatur unter vermindertem Druck getrocknet (6,35 g) und aus Ethanol (5 ml) umkristallisiert, wobei 2,1 g der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,79 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2).

B. Synthese von 1-(3-Amino-5-nitrophenyl)ethanon (Zwischenprodukt 57)

[0277] Zu einer Lösung von 503 mg des Zwischenprodukts 56 in 10 ml Essigsäure wurde über eine Zeitspanne von 5 Minuten tropfenweise eine Lösung von 1,43 g Zinnchlorid (wasserfrei) in 5 ml konzentrierter Salzsäure unter Rühren und Kühlung mit einer Kühlmittelmischung aus Salz/Eis zugesetzt. Die Mischung wurde aus dem Kühlbad entfernt und wurde für 3 Stunden gerührt, während der Temperatur gestattet wurde, sich allmählich auf Raumtemperatur zu erhöhen. Die Reaktionsmischung wurde in 100 ml gesättigte wäßrige Natriumbicarbonatlösung gegossen und der pH wurde durch Zugabe einer weiteren Menge von gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung auf 8 eingestellt, worauf eine Extraktion mit Ethylacetat (dreimal mit jeweils 50 ml) durchgeführt wurde. Die organische Phase wurde mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und wurde getrocknet, gefolgt vom Abdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, um 160 mg der oben ausgewiesenen Verbindung zu erhalten. Rf = 0,51 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2).

C. Synthese von 1-(3-Hydroxy-5-nitrophenyl)ethanon (Zwischenprodukt 58)

[0278] 350 mg des Zwischenprodukts 57 wurden in 10 ml Schwefelsäurelösung (hergestellt durch Zugabe von 5 ml Wasser zu 5 ml konzentrierter Schwefelsäure) gelöst und die Mischung wurde unter Eiskühlung gerührt und dazu wurden über eine Zeitspanne von 5 Minuten tropfenweise 5 ml einer wäßrigen Lösung von Natriumnitrid (140 mg) zugesetzt. Nach dem Rühren für weitere 25 Minuten wurden 10 ml der obigen Schwefelsäure dazu zugesetzt und die Mischung wurde unter Erhitzen auf 120°C unter Rückfluß für 30 Minuten gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde eine Extraktion mit Ethylacetat (zweimal mit jeweils 40 ml) durchgeführt. Die organische Phase wurde getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei 293 mg eines Rohprodukts erhalten wurden. Dieses wurde durch eine Kieselgelchromatographie (Elution mit Chloroform-Methanol/ Chloroform: 3/97–5/95) gereinigt, wobei 154 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,40 (Methanol/Chloroform: 1/9).

D. Synthese von 1-(3-Benzyloxy-5-nitrophenyl)ethanon (Zwischenprodukt 59)

[0279] 154 mg des Zwischenprodukts 58 wurden in 5 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und dazu wurden nacheinander 360 mg wasserfreies Kaliumcarbonat, 0,22 ml Benzylbromid und 130 mg Natriumiodid zugesetzt und die Mischung wurde für 11,5 Stunden gerührt. Dann wurden zu der Reaktionsmischung 10 ml Wasser zugesetzt, um die Umsetzung zu beenden und dazu wurden weitere 50 ml Wasser zugesetzt, worauf eine Extraktion mit Ethylacetat (zweimal mit jeweils 50 ml) durchgeführt wurde. Die organische Phase wurde nacheinander mit 100 ml Wasser und mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, gefolgt vom Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, wobei 277 mg eines Rohprodukts erhalten wurden. Dieses wurde durch eine Kieselgelchromatographie (Elution mit Ethylacetat/n-Hexan: 1/9) gereinigt, wobei 140 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,91 (Methanol/Chloroform: 1/9).

E. Synthese von 1-(3-Amino-5-benzyloxyphenyl)ethanon (Zwischenprodukt 60)

[0280] 140 mg des Zwischenprodukts 59 wurden in 20 ml Methanol gelöst und dazu wurden 5 mg Platinoxid unter Argonatmosphäre zugesetzt, worauf das Reaktionssystem durch Wasserstoff unter Eiskühlung ersetzt wurde. Die Mischung wurde unter Eiskühlung für 11,5 Stunden gerührt, worauf das Reaktionssystem durch Argon ersetzt wurde und 20 ml Chloroform dazu zugesetzt wurden. Nachdem der Katalysator durch Filtration entfernt worden war, wurde das Lösungsmittel von dem Filtrat unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei 116 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,82 (Methanol/Chloroform: 1/9).

F. Synthese von 1-[3-Benzyloxy-5-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]ethanon (Zwischenprodukt 61)

[0281] Gemäß dem von A. A. Larsen et al. in J. Med. Chem., 10, 462–472 (1967) beschriebenen Verfahren wurden die Umsetzung und Nachbehandlung durchgeführt, wobei 142 mg der oben ausgewiesenen Verbindung aus 116 mg des Zwischenprodukts 60 und 40 µl Methansulfonylchlorid durch Reinigung mit Kieselgelchromatographie (Elution mit Methanol/Chloroform: 5/95) erhalten wurden. Rf = 0,47 (Methanol/Chloroform: 1/9).

G. Synthese von 2-Brom-1-[3-benzyloxy-5-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]ethanon (Zwischenprodukt 62)

[0282] Auf die gleiche Weise wie bei den bei Schritt A von Beispiel 29 beschriebenen Verfahren wurden 172 mg der oben ausgewiesenen Verbindung aus 140 mg des Zwischenprodukts 61 und 223 mg Kupfer(II)-bromid erhalten. Rf = 0,78 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/1) .

H. Synthese von (±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-3-benzyloxyphenyl]methansulfonamid

[0283] Gemäß den bei Schritt D von, Beispiel 1 beschriebenen Verfahren wurden 55 mg der oben ausgewiesenen Verbindung aus 170 mg des Zwischenprodukts 62 und 95 mg des Zwischenprodukts 2 erhalten. Rf = 0,28 (Methanol/Chloroform: 1/9).

BEISPIEL 62

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-3-hydroxyphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0284] Gemäß den in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren wurden 55 mg der Verbindung aus Beispiel 61 einer Hydrogenolyse unter Verwendung von 10% Palladium/Ruß (27,5 mg) unterzogen, wobei 30,6 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Hier wurde das Rohprodukt aber auf eine gewöhnliche Weise gereinigt, indem es in das Hydrochloridsalz umgewandelt wurde, welches aus Methanol/Ethylacetat umkristallisiert wurde. Rf = 0,05 (Methanol/Chloroform: 1/9).

BEISPIEL 63

(±)-N-[3-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

A. Synthese von 1-(2-Hydroxy-3-nitrophenyl)ethanon (Zwischenprodukt 63) und 1-(2-Hydroxy-5-nitrophenyl)ethanon (Zwischenprodukt 64)

[0285] 13,2 g 2-Hydroxyacetophenon (bezogen von der Firma Aldrich) wurden in 140 ml konzentrierter Schwefelsäure unter Eiskühlung gelöst und dazu wurden 9,66 g Kaliumnitrat zugesetzt. Die Mischung wurde bei 10–15°C für 105 Minuten gerührt und dazu wurden in drei Teilen über eine Zeitspanne von 8 Stunden insgesamt weitere 2,8 g Kaliumnitrat zugesetzt, bis das Ausgangsmaterial aufgebraucht worden war. Dann wurde die Mischung unter Eiskühlung für 14 Stunden gerührt und die resultierende Reaktionsmischung wurde in 2 Liter einer Eis/Wasser Mischung gegossen, gefolgt von einer Extraktion mit Ethylacetat (zweimal mit jeweils 500 ml), worauf die organische Phase mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen wurde und getrocknet wurde, bevor das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde, um 19,23 g eines Rohprodukts zu erhalten. Dieses wurde durch eine Kieselgelchromatographie gereinigt, wobei 6,0 g des Zwischenprodukts 64 aus Elutionsfraktionen mit Ethylacetat/n-Hexan: 1/9 erhalten wurden und 9,5 g des Zwischenprodukts 63 aus Elutionsfraktionen mit Ethylacetat/n-Hexan: 1/4 erhalten wurden.
Zwischenprodukt 63: Rf = 0,19 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/4)
Zwischenprodukt 64: Rf = 0,49 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/4)

B. Synthese von 1-(2-Methoxy-3-nitrophenyl)ethanon (Zwischenprodukt 65)

[0286] 2,29 g des Zwischenprodukts 63 wurden in 20 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und dazu wurden nacheinander 5,3 g wasserfreies Kaliumcarbonat und 1,56 ml Methyliodid zugesetzt, worauf die Mischung für 18 Stunden gerührt wurde. Dann wurden zu der Reaktionsmischung 50 ml Wasser zugesetzt, um die Umsetzung zu beenden, worauf eine Extraktion mit Ethylacetat (sechsmal mit jeweils 50 ml) durchgeführt wurde. Die organische Phase wurde mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, gefolgt vom Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, wobei 2,29 g eines Rohprodukts erhalten wurden. Dieses wurde mit einer Vakuumpumpe unter vermindertem Druck weiter getrocknet, wobei 1,87 g der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,58 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2).

C. Synthese von 1-(3-Amino-2-methoxyphenyl)ethanon (Zwischenprodukt 66)

[0287] 1,87 g des Zwischenprodukts 65 wurden in 150 ml Methanol gelöst und dazu wurden 90 mg Platinoxid unter Argonatmosphäre zugesetzt, worauf das Reaktionssystem durch Wasserstoff unter Eiskühlung ersetzt wurde. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 5 Stunden gerührt und das Reaktionssystem wurde durch Argon ersetzt, gefolgt von der Zugabe von 50 ml Chloroform. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel wurde vom Filtrat unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei 1,59 g der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,74 (Methanol/Chloroform: 1/9).

D. Synthese von 1-[2-Methoxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]ethanon (Zwischenprodukt 67)

[0288] Gemäß dem von A. A. Larsen in J. Med. Chem., 10, 462–472 (1967) beschriebenen Verfahren wurde die obige Verbindung aus dem Zwischenprodukt 66 (1,59 g) und Methansulfonylchlorid (750 µl) hergestellt. Hier wurde aber in dem Reinigungsschritt der Reaktionsmischung folgende Änderung eingebaut. So wurde die Umsetzung mit Wasser (50 ml) beendet und die Mischung wurde vor der Extraktion mit Ethylacetat (einmal mit 50 ml und zweimal mit jeweils 30 ml) 12 Stunden gerührt und nachfolgend nacheinander mit 1 N Salzsäure (zweimal mit jeweils 25 ml) und mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, gefolgt vom Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, wobei die oben ausgewiesene Verbindung (1,93 g) erhalten wurde. Rf = 0,55 (Methanol/Chloroform: 1/19).

E. Synthese von 1-[2-Methoxy-3-[N-benzyl-N-(methylsulfonyl)amino]phenyl]ethanon (Zwischenprodukt 68)

[0289] 1,93 g des Zwischenprodukts 67 wurden in 15 ml wasserfreiem Dimethylformami gelöst und dazu wurden nacheinander bei Raumtemperatur 3,32 g wasserfreies Kaliumcarbonat, 1,9 ml Benzylbromid und 1,2 g Natriumiodid zugesetzt und die Mischung wurde für 14 Stunden gerührt. Dann wurden zu der Reaktionsmischung 50 ml Wasser zugesetzt, um die Umsetzung zu beenden, worauf eine Extraktion mit Ethylacetat (dreimal mit jeweils 40 ml) durchgeführt wurde. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser (zweimal mit jeweils 50 ml) und mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, gefolgt vom Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, wobei 3,04 g eines Rohprodukts erhalten wurden. Dieses wurde durch eine Kieselgelchromatographie (Elution mit Ethylacetat/n-Hexan : 1/4–1/2) gereinigt, worauf die die Zielverbindung enthaltenden Fraktionen durch Einengen und Umkristallisation aus Ethylacetat/n-Hexan behandelt wurden, um die oben ausgewiesene Verbindung (2,00 g) zu erhalten. Rf = 0,75 (Methanol/Chloroform: 1/19).

F. Synthese von 2-Brom-1-[2-methoxy-3-[N-benzyl-N-(methylsulfonyl)amino]phenyl]ethanon (Zwischenprodukt 69)

[0290] Auf die gleiche Weise wie bei den bei Schritt A von Beispiel 29 beschriebenen Verfahren wurden 438 mg der oben ausgewiesenen Verbindung aus 333 mg des Zwischenprodukts 68 und 491 mg Kupfer(II)-bromid erhalten. Rf = 0,36 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2).

G. Synthese von (±)-N-Benzyl-N-[3-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-methoxyphenyl]methansulfonamid (Zwischenprodukt 70)

[0291] Gemäß den bei Schritt D von Beispiel 1 beschriebenen Verfahren wurde die oben ausgewiesene Verbindung (150 mg) aus dem Zwischenprodukt 69 (438 mg) und dem Zwischenprodukt 2 (215 mg) erhalten. Rf = 0,74 (Methanol/Chloroform: 1/9).

H. Synthese von (±)-N-Benzyl-N-[3-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamidhydrochlorid (Zwischenprodukt 71)

[0292] Zu einer Lösung von 100 mg des Zwischenprodukts 70 in 10 ml wasserfreiem Dichlormethan wurden tropfenweise unter Kühlung mit Trockeneis/Aceton als Kühlmittel 0,60 ml einer 1 M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan (bezogen von der Firma Aldrich) zugesetzt. Die Mischung wurde als solches für 30 Minuten gerührt und dann wurde das Rühren für weitere 30 Minuten unter Eiskühlung fortgesetzt. Die Umsetzung wurde durch Zugabe einer gesättigten wäßrigen Natriumbicarbonatlösung zu der Reaktionsmischung beendet und eine Extraktion mit Ethylacetat wurde durchgeführt (viermal mit jeweils 30 ml). Die organische Phase wurde mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und nachfolgend getrocknet, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Der resultierende Rückstand wurde durch eine Kieselgelchromatographie (Elution mit Chloroform/Ethylacetat/10% einer conc. aq. Ammoniak haltiges Methanol: 16/3/1–6/3/1) gereinigt, wobei 69 mg des freien Aminprodukts der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,47 (Methanol/Chloroform: 1/9).

[0293] Dieses wurde unter Verwendung von 0,1 N HCl/Ethanol in das Hydrochloridsalz umgewandelt, wobei 28 mg der oben ausgewiesenen Verbindung durch Umkristallisation aus Methanol/Ethylacetat erhalten wurden. Hier wurden außerdem 38 mg der oben ausgewiesenen Verbindung aus dem Filtrat gewonnen.

I. Synthese von (±)-N-[3-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0294] Gemäß den in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren wurde die oben ausgewiesene Verbindung (17,3 mg) aus dem Zwischenprodukt 71 und dem aus der Filtration gewonnenen Produkt (Gesamtmenge von 55 mg) erhalten, indem diese für 13 Stunden einer Hydrogenolyse unter Verwendung von 10% Palladium/Ruß (55 mg) und einer nachfolgenden Umkristallisation des resultierenden Rohprodukts (25 mg) aus Methanol/Ethylacetat unterworfen werden. Rf = 0,41 (Methanol/Chloroform: 1/9).

BEISPIEL 64

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-4-hydroxyphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

A. Synthese von 1-(2-Methoxy-5-nitrophenyl)ethanon (Zwischenprodukt 72)

[0295] Die oben ausgewiesene Verbindung (2,50 g) wurde erhalten, indem das aus Schritt A von Beispiel 63 resultierende Zwischenprodukt 64 (2,36 g) einer Umsetzung und Nachbehandlung gemäß den Verfahren von Schritt B von Beispiel 63 unterworfen wird. Rf = 0,37 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2).

B. Synthese von 1-(5-Amino-2-methoxyphenyl)ethanon (Zwischenprodukt 73)

[0296] Die oben ausgewiesene Verbindung (2,13 g) wurde erhalten, indem Zwischenprodukt 72 (2,50 g) einer Umsetzung und Nachbehandlung gemäß den Verfahren von Schritt C von Beispiel 63 unterworfen wird. Rf = 0,38 (Methanol/Chloroform: 1/19).

C. Synthese von 1-[2-Methoxy-5-[(methylsulfonylamino]phenyl]ethanon (Zwischenprodukt 74)

[0297] Die oben ausgewiesene Verbindung (2,656 g) wurde erhalten, indem Zwischenprodukt 73 (2,13 g) einer Umsetzung und Nachbehandlung gemäß den Verfahren von Schritt D von Beispiel 63 unterworfen wird. Rf = 0,35 (Methanol/Chloroform: 1/19).

D. Synthese von 1-[2-Methoxy-5-[N-benzyl-N-(methylsulfonyl)amino]phenyl]ethanon (Zwischenprodukt 75)

[0298] Ein Rohprodukt (4,29 g) wurde erhalten, indem Zwischenprodukt 74 (2,65 g) einer Umsetzung und Nachbehandlung gemäß den Verfahren von Schritt E von Beispiel 63 unterworfen wird. Durch Reinigung dieses Rohprodukts durch eine Kieselgelsäulenchromatographie (Elution mit Ethylacetat/n-Hexan: 1/4–1/2–2/3) und Behandlung der die Zielverbindung enthaltenden Fraktionen durch Einengen und Umkristallisieren aus Ethylacetat/n-Hexan wurde die oben ausgewiesene Verbindung (2,553 g) erhalten. Rf = 0,68 (Methanol/Chloroform: 1/19).

E. Synthese von 2-Brom-1-[2-methoxy-5-[N-benzyl-N-(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethanon (Zwischenprodukt 76)

[0299] Auf die gleiche Weise wie in den bei Schritt A von Beispiel 29 beschriebenen Verfahren wurde die oben ausgewiesene Verbindung (436 mg) aus Zwischenprodukt 75 (333 mg) und Kupfer(II)-bromid (491 mg) erhalten. Rf = 0,28 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2).

F. Synthese von (±)-N-Benzyl-N-[5-[2-[2-(9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-4-methoxyphenyl]methansulfonamid (Zwischenprodukt 77)

[0300] Gemäß den bei Schritt D von Beispiel 1 beschriebenen Verfahren wurde die oben ausgewiesene Verbindung (70 mg) aus Zwischenprodukt 76 (436 mg) und Zwischenprodukt 2 (215 mg) erhalten. Rf = 0,52 (Methanol/Chloroform: 1/9).

G. Synthese von (±)-N-Benzyl-N-[5-[2-[2-(9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-4-hydroxyphenyl]methansulfonamidhydrochlorid (Zwischenprodukt 78)

[0301] Das freie Basenprodukt (39 mg) wurde erhalten, indem Zwischenprodukt 77 (70 mg) einer Umsetzung und Nachbehandlung gemäß den Verfahren von Schritt H von, Beispiel 63 und einer Reinigung durch eine Kie-

selgelchromatographie (Elution mit Chloroform/ Ethylacetat/10% conc. aq. Ammoniak haltiges Methanol 16/3/1– 6/3/1) unterworfen wurde. Rf = 0,50 (Methanol/Chloroform 1/9). Durch Umwandlung dieses Produkts in das Hydrochloridsalz unter Verwendung von 0,1 N Salzsäure/Ethanol und nachfolgender Umkristallisation aus Methanol/Ethylacetat wurde die oben ausgewiesene Verbindung (17 mg) erhalten.

H. Synthese von (±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-4-hydroxyphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0302] Gemäß den in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren wurden das Zwischenprodukt 78 und das aus der Filtration gewonnene Produkt (Gesamtmenge von 30 mg) behandelt, indem sie für 13 Stunden einer Hydrogenolyse unter Verwendung von 10% Palladium/Ruß (30 mg) und nachfolgender Zerreibung des resultierenden Rohprodukts aus Methanol/Ethylacetat unterworfen werden, wobei die oben ausgewiesene Verbindung (9 mg) erhalten wurde. Rf = 0,34 (Methanol/Chloroform: 1/9).

BEISPIEL 65

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-benzyloxy]benzolsulfonamidhydrochlorid

A. Synthese von N-Methyl-(2-benzyloxy-4-acetylbenzol)sulfonamid (Zwischenprodukt 80)

[0303] 2,41 g 1-(3-Amino-4-benzyloxyphenyl)ethanon [hergestellt nach dem von A. A. Larsen et al. in J. Med. Chem., 10, 462–472 (1967) beschriebenen Verfahren] wurden in 5 ml Essigsäure gelöst und dazu wurden 5 ml konzentrierter Salzsäure zugesetzt. Zu dieser Mischung wurden über eine Zeitspanne von 50 Minuten bei –10°C unter Rühren 7 ml einer wäßrigen Lösung von Natriumnitrid (1,0 g) zugesetzt. Das Rühren wurde für weitere 28 Minuten unter Eiskühlung fortgesetzt und dazu wurden nacheinander eine Lösung von 3,5 ml Thionylchlorid in 6,5 ml Essigsäure und 3 ml einer wäßrigen Lösung von Kupfer(II)-chloriddihydrat (720 mg) zugesetzt, worauf die Mischung für 6 Stunden gerührt wurde, während der Temperatur gestattet wurde auf Raumtemperatur zurückzukehren. Das abgeschiedene Präzipitat wurde durch Filtration abgetrennt und wurde in Chloroform gelöst, gefolgt vom Waschen mit Wasser und Trocknen mit nachfolgender Einengung auf ein Volumen von 50 ml unter vermindertem Druck, wobei eine Lösung von 2-Benzyloxy-5-acetylbenzolsulfonylchlorid (Zwischenprodukt 79) in Chloroform hergestellt wurde.

[0304] Dazu wurde 1,0 ml einer 40 %igen wäßrigen Lösung von Methylamin zugesetzt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 16,5 Stunden gerührt. Zu dieser Reaktionsmischung wurden 50 ml Wasser zugesetzt und die organische Phase wurde abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde einmal mit Chloroform (50 ml) extrahiert und der Extrakt wurde mit der obigen organischen Phase vereinigt und wurde mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, gefolgt vom Trocknen, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Der resultierende Rückstand wurde durch eine Kieselgelchromatographie (Chloroform-Methanol/Chloroform: 1/19) gereinigt, wobei 200 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,05 (Chloroform).

B. Synthese von N-Methyl-[2-benzyloxy-4-(2-bromacetyl)]benzolsulfonamid (Zwischenprodukt 81)

[0305] Auf die gleiche Weise wie in den bei Schritt A von Beispiel 29 beschriebenen Verfahren wurde die oben ausgewiesene Verbindung (248 mg) aus dem Zwischenprodukt 80 (200 mg) und Kupfer(II)-bromid (310 mg) erhalten. Rf = 0,83 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/1).

C. Synthese von (±)-N-Methyl-[5-[2-[2-(9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-benzyloxy]benzolsulfonamid

[0306] Auf die gleiche Weise wie in den bei Schritt D von Beispiel 1 beschriebenen Verfahren, außer, daß eine Kieselgelchromatographie (Methanol/Ethylacetat: 1/19–1/9) für die Reinigung des Rohprodukts verwendet wurde, wurde die oben ausgewiesene Verbindung (118 mg) aus dem Zwischenprodukt 81 (248 mg) und dem Zwischenprodukt 2 (136 mg) erhalten. Rf = 0,55 (Methanol/Chloroform: 1/9).

BEISPIEL 66

(±)-N-Methyl-[5-[2-[2-(9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxy]benzolsulfonamidhydrochlorid

[0307] Gemäß den in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren wurde die Verbindung aus Beispiel 64 (110 mg) für

1 Stunde einer Hydrogenolyse unter Verwendung von 10% Palladium/Ruß (55 mg) unterzogen, wobei die oben ausgewiesene Verbindung (39 mg) erhalten wurde. Rf = 0,05 (Methanol/Chloroform: 1/9).

BEISPIEL 67

(±)-2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethanolhydrochlorid

A. Synthese von 2-Benzyloxy-5-acetylbenzoesäuremethylester (Zwischenprodukt 82)

[0308] 1,94 g des 5-Acetylsalicylsäuremethylesters (bezogen von der Firma AVOCADO) wurden in 15 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und dazu wurden nacheinander 4,2 g wasserfreies Kaliumcarbonat, 2,5 ml Benzylbromid und 3,3 g Natriumiodid zugesetzt, worauf die Mischung für 60 Stunden gerührt wurde. Die Umsetzung wurde durch die Zugabe von 15 ml Wasser zu der Reaktionsmischung beendet und die Mischung wurde unter Eiskühlung gerührt. Das abgeschiedene Präzipitat wurde durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck bei 50°C getrocknet (2,83 g). Dieses wurde aus Toluol/n-Hexan umkristallisiert und 2,54 g der oben ausgewiesenen Verbindung wurden erhalten. Rf = 0,32 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2).

B. Synthese von 2-Benzyloxy-5-(2-bromacetyl)benzoesäuremethylester (Zwischenprodukt 83)

[0309] Auf die gleiche Weise wie bei den bei Schritt A von Beispiel 29 beschriebenen Verfahren wurde die oben ausgewiesene Verbindung (566 mg) aus dem Zwischenprodukt 82 (1,42 g) und Kupfer(II)-bromid (151 mg) erhalten. Rf = 0,71 (Methanol/Chloroform: 1/19).

C. Synthese von (±)-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-benzyloxy]benzoesäuremethylester (Zwischenprodukt 84)

[0310] Gemäß den bei Schritt D von Beispiel 1 beschriebenen Verfahren wurde die oben ausgewiesene Verbindung (80 mg) aus dem Zwischenprodukt 2 (154 mg), Triethylamin (150 µl), Zwischenprodukt 83 (191 mg) und Natriumborhydrid (151 mg) erhalten. Rf = 0,24 (Methanol/Chloroform: 1/9).

D. Synthese von (±)-2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-[4-benzyloxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethanol (Zwischenprodukt 85)

[0311] Zu einer Suspension von 2 mg Lithiumaluminiumhydrid in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde eine Lösung von 34 mg des Zwischenprodukts 84 in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zugesetzt. Nach 30 minütigem Rühren wurde die Umsetzung durch Zugabe von 1 ml Ethylacetat und 1 ml 1 N HCl beendet und die wäßrige Phase wurde auf pH 10 eingestellt, worauf eine Extraktion mit Ethylacetat (zweimal mit jeweils 20 ml) durchgeführt wurde. Die organische Phase wurde getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, worauf der resultierende Rückstand (28 mg) durch eine Kieselgelchromatographie (Methanol/Chloroform: 1/9–1/7) gereinigt wurde, um 24 mg der oben ausgewiesenen Verbindung zu erhalten. Rf = 0,05 (Methanol/Chloroform: 1/9).

E. Synthese von (±)-2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethanolhydrochlorid

[0312] Gemäß den in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren wurde das Zwischenprodukt 85 (24 mg) zu Methanol (5 ml) zugesetzt und für 2,5 Stunden einer Hydrogenolyse unter Verwendung von 10% Palladium/Ruß (12 mg) unterzogen, wobei die oben ausgewiesene Verbindung (8,9 mg) erhalten wurde. Rf = 0,21 (Methanol/Chloroform: 1/7).

BEISPIEL 68

(±)-N-[3-[2-[2-(9H-6-(Acetylamino)carbazol-2-yloxy]ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamidhydrochlorid

A. Synthese von (±)-N-[3-(2-Brom-1-hydroxyethyl)phenyl]methansulfonamid (Zwischenprodukt 86)

[0313] Die oben ausgewiesene Verbindung (50,76 g) wurde erhalten, indem das Zwischenprodukt 14 (45 g) einer Umsetzung und Nachbehandlung gemäß den Syntheseverfahren von Zwischenprodukt 41 unterworfen

wurde. Rf = 0,27 (Methanol/Chloroform: 1/10).

B. Synthese von (±)-N-[3-[2-Iod-1-(triethylsilyloxy)ethyl]phenyl]methansulfonamid (Zwischenprodukt 87)

[0314] Gemäß dem Verfahren für die Synthese von Zwischenprodukt 42 wurde das Zwischenprodukt 86 (50,1 g) in getrocknetem Aceton (944 ml) gelöst und dazu wurde Natriumiodid (257,57 g) zugesetzt und die Mischung wurde für 2,5 Stunden unter Erhitzen unter Rückfluß gerührt. Dann wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt und wurde filtriert, worauf das Filtrat unter vermindertem Druck bis zur Trockenheit eingeengt wurde. Der resultierende Rückstand wurde einer Extraktion mit 720 ml Dichlormethan und 720 ml Wasser unterworfen, gefolgt vom Waschen der organischen Phase, nacheinander mit einer 23,5%igen (w/w) wäßrigen Natriumhydrogensulfitlösung (zweimal), mit Wasser und mit einer gesättigten wäßrigen Natriumchloridlösung, und dem Trocknen, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Der Rückstand wurde unter Verwendung einer Vakuumpumpe unter vermindertem Druck weiter getrocknet, wobei 51,61 g eines viskosen flüssigen Produkts erhalten wurden. Dieses wurde bei Raumtemperatur in 351 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und dazu wurden 28,3 g Imidazol und 1,61 g 4-Dimethylaminopyridin zugesetzt und die resultierende Mischung wurde für 15 Minuten gerührt. Dazu wurden auf einmal 27,04 ml Chlortrimethylsilan zugesetzt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 40 Minuten gerührt. Die resultierende Mischung wurde dann mit 840 ml Ethylacetat und 336 ml n-Heptan verdünnt und wurde dann nacheinander mit Wasser (420 ml), mit 2%iger wäßriger Kupfersulfatlösung (zweimal mit jeweils 420 ml), mit Wasser (420 ml) und zuletzt mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung (420 ml) gewaschen und getrocknet, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde, um 68,25 g der oben ausgewiesenen Verbindung zu erhalten. Rf = 0,48 (Methanol/Chloroform: 1/10).

C. Synthese von 4-Acetylaminocyclohexanon (Zwischenprodukt 88)

[0315] Zu einer Suspension von 20,85 g trans-4-Acetamidcyclohexanol in 21,6 ml Wasser unter Eiskühlung wurde Jone's Reagenz, hergestellt aus 9,28 g Chromtrioxid, 8,1 ml konzentrierter Schwefelsäure und 33,4 ml Wasser, über eine Zeitspanne von 8 Minuten unter Eiskühlung zugesetzt. Die resultierende Mischung wurde für weitere 5 Stunden unter Eiskühlung gerührt, worauf sie für 2 Tage im Kühlschrank gelagert wurde. Diese wurde einer Extraktion mit Chloroform (zehnmal mit jeweils 70 ml) unterzogen, gefolgt vom Waschen mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung und vom Trocknen, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Der resultierende Rückstand wurde bei Raumtemperatur unter vermindertem Druck weiter getrocknet, wobei 8,45 g der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,40 (Methanol/Chloroform: 1/10).

D. Synthese von (±)-3-Acetylamino-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (Zwischenprodukt 89)

[0316] 9,77 g 3-Methoxyphenylhydrazinhydrochlorid (bezogen von der Firma ACROS) und 8,58 g des Zwischenprodukts 88 wurden in 83 ml Ethanol gelöst und dazu wurden 35 ml 4 N Salzsäure/1,4-Dioxan (bezogen von der Firma Aldrich) zugesetzt und die Mischung wurde unter Rückfluß für 3 Stunden erhitzt. Die resultierende Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das Präzipitat wurde abfiltriert und das Lösungsmittel des Filtrats wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Zu dem resultierenden Rückstand wurde Ethanol/n-Heptan zugesetzt und die resultierende Mischung wurde zur Trockenheit eingeengt, worauf der Rückstand in einer kleinen Menge Ethanol gelöst wurde und dazu wurde Wasser zugesetzt und das abgeschiedene Präzipitat wurde zerrieben und durch Filtration isoliert, gefolgt vom Waschen mit Wasser und Trocknen bei 42°C unter vermindertem Druck. Dieses wurde dann mit einer kleinen Menge Ethanol zerrieben, aus Ethylacetat (200 ml) kristallisiert, die Kristalle filtriert, mit Ethylacetat gewaschen und unter vermindertem Druck bei Raumtemperatur getrocknet, um 5,188 g der oben ausgewiesenen Verbindung als Primärkristalle zu erhalten. Rf = 0,45 (Methanol/Chloroform: 1/10).

E. Synthese von 9H-6-Acetylamino-2-methoxycarbazol (Zwischenprodukt 90)

[0317] 5,188 g des Zwischenprodukts 89 und 9,459 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzoquinon (97%) wurden für 7,5 Stunden unter Argonatmosphäre in Benzol unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde unter Erhitzen filtriert und der Filterkuchen mit heißem Benzol gewaschen. Das Filtrat und die gewaschene Flüssigkeit wurden vereinigt und von diesen wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Zu dem resultierenden Rückstand wurde Ethanol zugesetzt und das abgeschiedene Produkt wurde durch Filtration isoliert, wobei 269 mg der oben ausgewiesenen Verbindung (Primärkristalle) erhalten wurden. Rf = 0,39 (Methanol/Chloroform: 1/10).

F. Synthese von 9H-6-Acetylamino-2-hydroxycarbazol (Zwischenprodukt 91)

[0318] 269 mg des Zwischenprodukts 90 wurden bei 180°C zu Pyridinhydrochlorid (hergestellt durch Erhitzen von 5 ml Pyridin und 5 ml konzentrierter Salzsäure auf 180°C für 1,5 Stunden, um zu dehydrieren) zugesetzt und die Mischung wurde für 4 Stunden unter Erhitzen unter Rückfluß gerührt. Die resultierende Mischung wurde auf 100 ml Eis gegossen und wurde dann einer Extraktion mit Ethylacetat unterzogen. Die wäßrige Phase wurde auf pH 7 eingestellt und wurde durch eine weitere Extraktion mit Ethylacetat behandelt. Beide organischen Phasen wurden vereinigt und mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, gefolgt vom Trocknen, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Der resultierende Rückstand (182,1 mg) wurde in Pyridin (5 ml) gelöst und dazu wurde 1 ml Essigsäureanhydrid zugesetzt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 12 Stunden gerührt. Die resultierende Mischung wurde mit 50 ml Wasser verdünnt und wurde dann einer Extraktion mit Ethylacetat unterzogen, gefolgt vom Waschen mit Wasser und dann mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung und nachfolgender Trocknung, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Der resultierende Rückstand wurde in 4 ml Methanol (Reinheit MS3A) gelöst und dazu wurden 1 ml Wasser und 0,5 ml 5 N wäßriger Natriumhydroxidlösung zugesetzt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 45 Minuten gerührt. Dann wurde die Mischung mit 40 ml Wasser verdünnt und mit 1 N Salzsäure auf pH 3 eingestellt, worauf mit dieser Mischung eine dreimalige Extraktion mit Ethylacetat ausgeführt wurde. Die resultierenden organischen Phasen wurden mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und nachfolgend getrocknet, gefolgt vom Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, wobei 163,8 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,10 (Methanol/Chloroform: 1/10).

G. Synthese von 9H-6-Acetylamino-2-(2-benzyloxycarbonylaminoethoxy)carbazol (Zwischenprodukt 92)

[0319] Gemäß den bei Schritt B von Beispiel 1 beschriebenen Verfahren wurden 520 mg des Zwischenprodukts 0 zu einer Lösung von 161 mg des Zwischenprodukts 91 und 470 mg Kaliumcarbonat in Dimethylformamid (1,7 ml) zugesetzt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 11,5 Stunden gerührt und für weitere 8 Stunden bei 50°C gerührt. Dazu wurden Ethylacetat und Wasser zugesetzt, gefolgt von einer zweimaligen Extraktion mit Ethylacetat und Waschen, nacheinander mit Wasser und mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung, dem Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, worauf der resultierende Rückstand durch eine Säulenchromatographie (Methanol/Chloroform 3/100–6/100) gereinigt wurde, wobei 105,8 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,37 (Methanol/Chloroform: 1/10).

H. Synthese von 2-(9H-6-Acetylaminocarbazol-2-yloxy)ethylamin (Zwischenprodukt 93)

[0320] Zu 105,8 mg des Zwischenprodukts 92 wurden 2,1 ml einer 30 eigen Bromwasserstofflösung in Essigsäure zugesetzt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 1,5 Stunden gerührt. Dazu wurden 50 ml Diethylether zugesetzt und das abgeschiedene Präzipitat wurde durch Filtration isoliert. Dieses wurde in Wasser gelöst und der pH wurde mit wäßriger NaOH auf 10 eingestellt und einer Extraktion mit Ethylacetat unterzogen. Nach dem Trocknen der organischen Phase wurde das Lösungsmittel derselben unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei 80,1 mg der oben ausgewiesen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,05 (Methanol/Chloroform: 1/5).

I. Synthese von (±)-N-[3-[2-[2-[9H-6-(Acetylamino)carbazol-2-yloxy]ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0321] 117,5 mg der Zwischenprodukte 87 und 80 und 1 mg des Zwischenprodukts 93 wurden in 0,5 ml wasserfreiem Dimethylacetamid gelöst und dazu wurden 493 µl Hünig Base zugesetzt, worauf die Mischung bei 60°C für 27 Stunden unter Argonatmosphäre gerührt wurde. Dann wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt und. mit Ethylacetat verdünnt, gefolgt vom Waschen mit Wasser (zweimal) und dann mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung und vom Trocknen, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Der resultierende Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst und der unlösliche Bestandteil wurde abfiltriert, worauf das Filtrat unter vermindertem Druck eingeengt wurde. Der resultierende Rückstand wurde einer ersten Reinigung durch eine Kieselgelchromatographie (Methanol/Chloroform, 5/100–1/10) unterzogen.

[0322] Die Fraktionen, die ein Produkt enthalten, das sich mit Ninhydrin färben läßt, wurden vereinigt und die so vereinigten Fraktionen wurden zur Trockenheit eingeengt. Das resultierende Produkt (49,6 mg) wurde in 2,7 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und dazu wurden 35 µl Essigsäure und 535 µl von 1 M Tetrabutylammoniumfluorid/Tetrahydrofuran zugesetzt und die resultierende Mischung wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde in einem fest geschlossenen Gefäß gerührt. Die resultierende Mischung wurde mit Ethylacetat verdünnt, gefolgt vom Waschen mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung und dann mit gesättigter wäß-

riger Natriumchloridlösung und nachfolgender Trocknung, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Durch Reinigung des resultierenden Rückstands durch eine Kieselgelchromatographie (Herausspülen niedriger polarer Verunreinigungen mit Methanol/Chloroform: 1/10 und Elution mit conc. aq. Ammoniak/Methanol/Chloroform 1/9/50) wurden 30,5 mg des freien Aminprodukts der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten. Dieses wurde durch eine gewöhnliche Methode in das Hydrochloridsalz umgewandelt, gefolgt von der Lösung in einer kleinen Menge Methanol, der Verdünnung mit Ethylacetat, der Kristallisation und Sammeln durch Filtration wurden 29,5 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten. Rf = 0,14 (Methanol/Chloroform: 1/5).

BEISPIEL 69

(R)-N-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0323] Gemäß den in Beispiel 12 beschriebenen Verfahren wurde die oben ausgewiesene Verbindung (37,6 mg) aus dem Zwischenprodukt 19 (220 mg) und dem Zwischenprodukt 5 (121,7 mg) erhalten.
[0324] Retentionszeit: 36,3 min. für die R-Modifikation (41,7 min. für die S-Modifikation); analytische Bedingungen: Säule: zwei Garnituren, 4,6 mm × 150 mm, CHIRALCEL OJ-R (bezogen von Daicel Chem. Ind.); mobile Phase: 0,5 M $NaClO_4/HClO_4$ Pufferlösung (pH 2,0)/Acetonitril (7/3); Fließgeschwindigkeit: 0,5 ml/min.; Nachweis: 254 nm; Temperatur: 40°C.

BEISPIEL 70

(R)-N-[3-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0325] Gemäß den in Beispiel 14 beschriebenen Verfahren wurde die oben ausgewiesene Verbindung (167,0 mg) aus dem Zwischenprodukt 26 (815 mg) und dem Zwischenprodukt 5 (455 mg) erhalten.
[0326] Retentionszeit: 28,7 min. für die R-Modifikation (25,4 min. für die S-Modifikation); analytische Bedingungen: Säule: zwei Garnituren, 4,6 mm ID × 150 mm, CHIRALCEL OJ-R (bezogen von Daicel Chem. Ind.); mobile Phase: 0,5 M $NaClO_4/HClO_4$ Pufferlösung (pH 2,0)/Acetonitril (7/3); Fließgeschwindigkeit: 0,5 ml/min.; Nachweis: 254 nm; Temperatur: 40°C.

BEISPIEL 71

(R)-N-[3-[2-[2-(9H-7-Acetylaminofluoren-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0327] Gemäß den in Beispiel 14 beschriebenen Verfahren wurde die oben ausgewiesene Verbindung (55,5 mg) aus dem Zwischenprodukt 26 (815 mg) und dem Zwischenprodukt 17 (564,6 mg) erhalten.
[0328] Retentionszeit: 77,6 min. für die R-Modifikation (64,7 min. für die S-Modifikation); analytische Bedingungen: Säule: zwei Garnituren, 4,6 ID mm × 150 mm, CHIRALCEL OJ-R (bezogen von Daicel Chem. Ind.); mobile Phase: 0,5 M $NaClO_4/HClO_4$ Pufferlösung (pH 2,0)/Acetonitril (8/2); Fließgeschwindigkeit: 0,5 ml/min.; Nachweis: 254 nm; Temperatur: 40°C.

BEISPIEL 72

(R)-N-[5-[2-[2-(Dibenzothiophen-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0329] Gemäß den in Beispiel 12 beschriebenen Verfahren wurde die oben ausgewiesene Verbindung (223,2 mg) aus dem Zwischenprodukt 19 (642 mg) und dem Zwischenprodukt 39 (380 mg) erhalten.
[0330] Retentionszeit: 36,3 min. für die R-Modifikation (38,6 min. für die S-Modifikation); analytische Bedingungen: Säule: zwei Garnituren, 4,6 mm ID × 150 mm, CHIRALCEL OJ-R (bezogen von Daicel Chem. Ind.); mobile Phase: 0,5 M $NaClO_4/HClO_4$ Pufferlösung (pH 2,0)/Acetonitril (7/3); Fließgeschwindigkeit: 0,5 ml/min.; Nachweis: 254 nm; Temperatur: 40°C.

BEISPIEL 73

(R)-N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamidhydrochlorid

A. Synthese von (R)-N'-[5-(2-Brom-1-hydroxyethyl)-2-benzyloxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid

[0331] Gemäß den bei der Synthese des Zwischenprodukts 19 beschriebenen Verfahren wurde die oben ausgewiesene Verbindung (925,7 mg) aus dem Zwischenprodukt 40 (1,058 g) erhalten.
[0332] Retentionszeit: 19,6 min. für die R-Modifikation (17,4 min. für die S-Modifikation); analytische Bedingungen: Säule: zwei Garnituren, 4,6 mm ID × 250 mm, CHIRALCEL OJ (bezogen von Daicel Chem. Ind.); mobile Phase: Ethanol/n-Hexan (1/1); Fließgeschwindigkeit: 0,7 ml/min.; Nachweis: 254 nm; Temperatur: RT.

B. Synthese von (R)-N'-[5-[2-Iod-1-(triethylsilyloxy)ethyl]-2-benzyloxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid (Zwischenprodukt 94)

[0333] Auf die gleiche Weise wie bei der Synthese des Zwischenprodukts 42 (racemisch) wurde die oben ausgewiesene Verbindung (1,27 g) aus dem oben erwähnten Zwischenprodukt (925 mg) in zwei Verfahrensschritten erhalten.

C. Synthese von (R)-N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-(triethylsilyloxy)ethyl]-2-benzyloxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid (Zwischenprodukt 95)

[0334] Auf die gleiche Weise wie bei der Synthese des Zwischenprodukts 43 wurde die oben ausgewiesene Verbindung (262,2 mg) aus dem Zwischenprodukt 94 (590 mg) und dem Zwischenprodukt 2 (294 mg) erhalten. Rf = 0,54 (Methanol/Chloroform: 1/10).

D. Synthese von (R)-N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-benzyloxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid (Zwischenprodukt 96)

[0335] Gemäß den in Beispiel 42 beschriebenen Verfahren wurde die oben ausgewiesene Verbindung (83,7 mg) aus dem Zwischenprodukt 95 (120 mg) erhalten.

E. Synthese von (R)-N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamidhydrochlorid

[0336] Die oben ausgewiesene Verbindung (75,6 mg) wurde durch Umsetzung und Nachbehandlung des Zwischenprodukts 96 (82 mg) gemäß den in Beispiel 25 beschriebenen Verfahren erhalten.
[0337] Retentionszeit: 38,0 min. für die R-Modifikation (47,7 min. für die S-Modifikation); analytische Bedingungen: Säule: zwei Garnituren, 4,6 mm ID × 150 mm, CHIRALCEL OJ-R (bezogen von Daicel Chem. Ind.); mobile Phase: 0,5 M $NaClO_4/HClO_4$ Pufferlösung (pH 2,0)/Acetonitril (7/3); Fließgeschwindigkeit: 0,5 ml/min.; Nachweis: 254 nm; Temperatur: 40°C.

BEISPIEL 74

(S)-N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamidhydrochlorid

A. Synthese von (S)-N'-[5-(2-Brom-1-hydroxyethyl)-2-benzyloxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid

[0338] Gemäß den Syntheseverfahren der Verbindung 19 wurde die oben ausgewiesene Verbindung (928,1 mg) aus dem Zwischenprodukt 40 (1,05 g) unter Verwendung der (S)-Modifikation des asymmetrischen Katalysators erhalten.
[0339] Retentionszeit: (19,6 min. für die R-Modifikation) 17,4 min. für die S-Modifikation; analytische Bedingungen: Säule: 4,6 mm ID × 150 mm, CHIRALCEL OJ (bezogen von Daicel Chem. Ind.); mobile Phase: Ethanol/n-Hexan (1/1); Fließgeschwindigkeit: 0,7 ml/min.; Nachweis: 254 nm; Temperatur: RT.

B. Synthese von (S)-N'-[5-[2-Iod-1-(triethylsilyloxy)ethyl]-2-benzyloxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid (Zwischenprodukt 97)

[0340] Auf die gleiche Weise wie bei der Synthese des Zwischenprodukts 42 (racemisch) wurde die oben ausgewiesene Verbindung (1,18 g) aus dem oben erwähnten Zwischenprodukt (868,1 mg) in zwei Verfahrensschritten erhalten.

C. Synthese von (S)-N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-(triethylsilyloxy)ethyl]-2-benzyloxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid (Zwischenprodukt 98)

[0341] Auf die gleiche Weise wie bei der Synthese des Zwischenprodukts 43 wurde die oben ausgewiesene Verbindung (120,8 mg) aus dem Zwischenprodukt 97 (300 mg) und dem Zwischenprodukt 2 (144 mg) erhalten.

D. Synthese von (S)-N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-benzyloxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid (Zwischenprodukt 99)

[0342] Gemäß den für die Synthese der Verbindung von Beispiel 42 beschriebenen Verfahren wurde die oben ausgewiesene Verbindung (83,7 mg) aus dem Zwischenprodukt 98 (120,8 mg) erhalten.

E. Synthese von (S)-N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamidhydrochlorid

[0343] Die oben ausgewiesene Verbindung (42,3 mg) wurde durch Umsetzung und Nachbehandlung des Zwischenprodukts 99 (65,8 mg) gemäß den in Beispiel 25 beschriebenen Verfahren erhalten.
[0344] Retentionszeit: (38,5 min. für die R-Modifikation) 47,7 min. für die S-Modifikation; analytische Bedingungen: Säule: zwei Garnituren, 4,6 mm ID × 150 mm, CHIRALCEL OJ-R (bezogen von Daicel Chem. Ind.); mobile Phase: 0,5 M $NaClO_4/HClO_4$ Pufferlösung (pH 2,0)/Acetonitril (7/3); Fließgeschwindigkeit: 0,5 ml/min.; Nachweis: 254 nm; Temperatur: 40°C.

BEISPIEL 75

(R)-N'-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamidhydrochlorid

[0345] sGemäß den in Beispiel 73 beschriebenen Verfahren wurde die oben ausgewiesene Verbindung (32,9 mg) aus dem Zwischenprodukt 94 (240 mg) und dem Zwischenprodukt 5 (115,4 mg) erhalten.
[0346] Retentionszeit: 18,3 min. für die R-Modifikation (21,5 min. für die S-Modifikation); analytische Bedingungen: Säule: zwei Garnituren, 4,6 mm ID × 150 mm, CHIRALCEL OJ-R (bezogen von Daicel Chem. Ind.); mobile Phase: 0,5 M $NaClO_4/HClO_4$ Pufferlösung (pH 2,0)/Acetonitril (6/4); Fließgeschwindigkeit: 0,5 ml/min.; Nachweis: 254 nm; Temperatur: 40°C.

BEISPIEL 76

(S)-N'-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamidhydrochlorid

[0347] Gemäß den in Beispiel 74 beschriebenen Verfahren wurde die oben ausgewiesene Verbindung (39,6 mg) aus dem Zwischenprodukt 97 (240 mg) und dem Zwischenprodukt 5 (114,4 mg) erhalten.
[0348] Retentionszeit: (18,3 min. für die R-Modifikation) 21,5 min. für die S-Modifikation; analytische Bedingungen: Säule: zwei Garnituren, 4,6 mm ID × 150 mm, CHIRALCEL OJ-R (bezogen von Daicel Chem. Ind.); mobile Phase: 0,5 M $NaClO_4/HClO_4$ Pufferlösung (pH 2,0)/Acetonitril (6/4); Fließgeschwindigkeit: 0,5 ml/min.; Nachweis: 254 nm; Temperatur: 40°C.

BEISPIEL 77

(R)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-fluorphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

A. Synthese von (R)-N-[5-(2-Brom-1-hydroxyethyl)-2-fluorphenyl]methansulfonamid (Zwischenprodukt 100)

[0349] Gemäß den bei der Synthese von Zwischenprodukt 19 beschriebenen, Verfahren wurde die oben ausgewiesene Verbindung (1,79 g) aus Zwischenprodukt 9 (1,53 g) durch Umsetzung und Nachbehandlung erhalten.
[0350] Retentionszeit: 31,1 min. für die R-Modifikation (33,3 min. für die S-Modifikation); analytische Bedingungen: Säule: 4,6 mm ID × 250 mm, CHIRALPAK AD (bezogen von Daicel Chem. Ind.); mobile Phase: Ethanol/n-Hexan (1/1); Fließgeschwindigkeit: 0,3 ml/min.; Nachweis: 254 nm; Temperatur: RT.

B. Synthese von (R)-N-[5-[2-Iod-1-[(triethylsilyl)oxy]ethyl]-2-fluorphenyl]methansulfonamid (Zwischenprodukt 101)

[0351] Gemäß den Verfahren für die Synthese des Zwischenprodukts 20 wurde die oben ausgewiesene Verbindung (2,29 g) aus dem Zwischenprodukt 100 (1,78 g) durch Umsetzung und Nachbehandlung erhalten.

C. Synthese von (R)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-[(triethylsilyl)oxy]ethyl]-2-fluorphenyl]methansulfonamid (Zwischenprodukt 102)

[0352] Gemäß den Verfahren für die Synthese des Zwischenprodukts 21 wurde die oben ausgewiesene Verbindung (243,0 mg) aus dem Zwischenprodukt 101 (445 mg) und dem Zwischenprodukt 2 (294 mg) durch Umsetzung und Nachbehandlung erhalten. Rf = 0,50 (Methanol/Chloroform: 1/10).

D. Synthese von (R)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-fluorphenyl]-methansulfonamidhydrochlorid

[0353] Zwischenprodukt 102 (243 mg) wurde in wasserfreiem Tetrahydrofuran (15 ml) gelöst und dazu wurden 4 N Salzsäure/1,4-Dioxan (1 ml) zugesetzt und die Mischung wurde für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das abgeschiedene Präzipitat wurde herausgenommen und mit Tetrahydrofuran gewaschen, worauf es unter vermindertem Druck bei 40°C getrocknet wurde, wobei die oben ausgewiesene Verbindung erhalten wurde (96,8 mg).
[0354] Retentionszeit: 42,1 min. für die R-Modifikation (38,5 min. für die S-Modifikation); analytische Bedingungen: Säule: zwei Garnituren, 4,6 mm ID × 150 mm, CHIRALCEL OJ-R (bezogen von Daicel Chem. Ind.); mobile Phase: 0,5 M $NaClO_4/HClO_4$ Pufferlösung (pH 2,0)/Acetonitril (7/3); Fließgeschwindigkeit: 0,5 ml/min.; Nachweis: 254 nm; Temperatur: 40°C.

BEISPIEL 78

(S)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-fluorphenyl]-methansulfonamidhydrochlorid

A. Synthese von (S)-N-[5-(2-Brom-1-hydroxyethyl)-2-fluorphenyl]methansulfonamid (Zwischenprodukt 103)

[0355] Gemäß den Syntheseverfahren für das Zwischenprodukt 19 wurde die oben ausgewiesene Verbindung (1,36 g) aus dem Zwischenprodukt 9 (1,53 g) unter Verwendung der (S)-Modifikation des asymmetrischen Katalysators bei der Umsetzung und Nachbehandlung erhalten.
[0356] Retentionszeit: (31,1 min. für die R-Modifikation) 33,3 min. für die S-Modifikation; analytische Bedingungen: Säule: 4,6 mm × 250 mm, CHIRALPAK AD (bezogen von Daicel Chem. Ind.); mobile Phase: Ethanol/n-Hexan (1/1); Fließgeschwindigkeit: 0,3 ml/min.; Nachweis: 254 nm; Temperatur: RT.

B. Synthese von (S)-N-[5-[2-Iod-1-[(triethylsilyl)oxy]ethyl]-2-fluorphenyl]methansulfonamid

[0357] Gemäß den Verfahren für die Synthese des Zwischenprodukts 20 wurde die oben ausgewiesene Verbindung (1,85 g) aus dem Zwischenprodukt 103 (1,36 g) durch Umsetzung und Nachbehandlung erhalten.

C. Synthese von (S)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-[(triethylsilyl)oxy]ethyl]-2-fluorphenyl]methansulfonamid (Zwischenprodukt 105)

[0358] Gemäß den Verfahren für die Synthese des Zwischenprodukts 21 wurde die oben ausgewiesene Verbindung (198,2 mg) aus dem Zwischenprodukt 104 (445 mg) und dem Zwischenprodukt 2 (294 mg) durch Umsetzung und Nachbehandlung erhalten.

D. Synthese von (S)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-fluorphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0359] Zwischenprodukt 105 (154,8 mg) wurde in wasserfreiem Tetrahydrofuran (6,8 ml) gelöst und dazu wurde 4 N Salzsäure/1,4-Dioxan (430 µl) zugesetzt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. Das abgeschiedene Präzipitat wurde herausgenommen und wurde mit Tetrahydrofuran gewaschen, worauf es unter vermindertem Druck bei 40°C getrocknet wurde, wobei die oben ausgewiesene Verbindung (109,0 mg) erhalten wurde.
[0360] Retentionszeit: (42,1 min. für die R-Modifikation) 38,5 min. für die S-Modifikation; analytische Bedingungen: Säule: zwei Garnituren, 4,6 mm ID × 150 mm, CHIRALCEL OJ-R (bezogen von Daicel Chem. Ind.); mobile Phase: 0,5 M $NaClO_4/HClO_4$ Pufferlösung (pH 2,0)/Acetonitril (7/3); Fließgeschwindigkeit: 0,5 ml/min.; Nachweis: 254 nm; Temperatur: 40°C.

BEISPIEL 79

(R)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-chlorphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

A. Synthese von (R)-N-[5-(2-Brom-1-hydroxyethyl)-2-chlorphenyl]methansulfonamid (Zwischenprodukt 106)

[0361] Gemäß den Syntheseverfahren für das Zwischenprodukt 19 wurde die oben ausgewiesene Verbindung (880 mg) aus dem Zwischenprodukt 13 (800 mg) durch Umsetzung und Nachbehandlung erhalten.
[0362] Retentionszeit: 14,1 min. für die R-Modifikation (16,8 min. für die S-Modifikation); analytische Bedingungen: Säule: 4,6 mm ID × 250 mm, CHIRALPAK AD (bezogen von Daicel Chem. Ind.); mobile Phase: Ethanol/n-Hexan (4/1); Fließgeschwindigkeit: 0,5 ml/min.; Nachweis: 254 nm; Temperatur: RT.

B. Synthese von (R)-N-[5-[2-Iod-1-[(triethylsilyl)oxy]ethyl]-2-chlorphenyl]methansulfonamid (Zwischenprodukt 107)

[0363] Gemäß den Verfahren für die Synthese von Zwischenprodukt 20 wurde die oben ausgewiesene Verbindung (1,24 g) aus dem Zwischenprodukt 106 (880 mg) durch Umsetzung und Nachbehandlung erhalten.

C. Synthese von (R)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-[(triethylsilyl)oxy]ethyl]-2-chlorphenyl]methansulfonamid (Zwischenprodukt 108)

[0364] Gemäß den Verfahren für die Synthese von Zwischenprodukt 21 wurde die oben ausgewiesene Verbindung (135,9 mg) aus dem Zwischenprodukt 107 (489,4 mg) und dem Zwischenprodukt 2 (294 mg) durch Umsetzung und Nachbehandlung erhalten. Rf = 0,57 (Methanol/Chloroform: 1/10).

D. Synthese von (R)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-chlorphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0365] Zwischenprodukt 108 (73,2 mg) wurde in wasserfreiem Tetrahydrofuran (4,2 ml) gelöst und dazu wurde 4 N Salzsäure/1,4-Dioxan (240 µl) zugesetzt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. Das abgeschiedene Präzipitat wurde herausgenommen und mit Tetrahydrofuran gewaschen, worauf es unter vermindertem Druck bei 40°C getrocknet wurde, wobei die oben ausgewiesene Verbindung (36,3 mg) erhalten wurde.
[0366] Retentionszeit: 61,7 min. für die R-Modifikation (58,4 min. für die S-Modifikation); analytische Bedingungen: Säule: zwei Garnituren, 4,6 mm ID × 150 mm, CHIRALCEL OJ-R (bezogen von Daicel Chem. Ind.); mobile Phase: 0,5 M $NaClO_4/HClO_4$ Pufferlösung (pH 2,0)/Acetonitril (7/3); Fließgeschwindigkeit: 0,5 ml/min.; Nachweis: 254 nm; Temperatur: 40°C.

BEISPIEL 80

(S)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-chlorphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

A. Synthese von (S)-N-[5-(2-Brom-1-hydroxyethyl)-2-chlorphenyl]methansulfonamid (Zwischenprodukt 109)

[0367] Gemäß den Syntheseverfahren für das Zwischenprodukt 19 wurde die oben ausgewiesene Verbindung (753,4 mg) aus dem Zwischenprodukt 13 (780 mg) unter Verwendung der (S)-Modifikation des asymmetrischen Katalysator bei der Umsetzung und Nachbehandlung erhalten.
[0368] Retentionszeit: (14,1 min. für die R-Modifikation) 16,8 min. für die S-Modifikation; analytische Bedingungen: Säule: 4,6 mm ID × 250 mm, CHIRALPAK AD (bezogen von Daicel Chem. Ind.); mobile Phase: Ethanol/n-Hexan (4/1); Fließgeschwindigkeit: 0,5 ml/min.; Nachweis: 254 nm; Temperatur: RT.

B. Synthese von (S)-N-[5-[2-Iod-1-[(triethylsilyl)oxy]ethyl]-2-chlorphenyl]methansulfonamid (Zwischenprodukt 110)

[0369] Gemäß den Verfahren für die Synthese des Zwischenprodukts 20 wurde die oben ausgewiesene Verbindung (1,06 g) aus dem Zwischenprodukt 109 (753 mg) durch Umsetzung und Nachbehandlung erhalten.

C. Synthese von (S)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-[(triethylsilyl)oxy]ethyl]-2-chlorphenyl]methansulfonamid (Zwischenprodukt 111)

[0370] Gemäß den Verfahren für die Synthese des Zwischenprodukts 21 wurde die oben ausgewiesene Verbindung (111,2 mg) aus dem Zwischenprodukt 110 (490 mg) und dem Zwischenprodukt 2 (294 mg) durch Umsetzung und Nachbehandlung erhalten.

D. Synthese von (S)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-chlorphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0371] Zwischenprodukt 111 (111,2 mg) wurde in wasserfreiem Tetrahydrofuran (6,3 ml) gelöst und dazu wurde 4 N Salzsäure/1,4-Dioxan (360 µl) zugesetzt und die Mischung wurde für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das abgeschiedene Präzipitat wurde herausgenommen und mit Tetrahydrofuran gewaschen, worauf es unter vermindertem Druck bei 40°C getrocknet wurde, wobei die oben ausgewiesene Verbindung (70,4 mg) erhalten wurde.
[0372] Retentionszeit: (61,7 min. für die R-Modifikation) 58,4 min. für die S-Modifikation); analytische Bedingungen: Säule: zwei Garnituren, 4,6 mm ID × 150 mm, CHIRALCEL OJ-R (bezogen von Daicel Chem. Ind.); mobile Phase: 0,5 M $NaClO_4/HClO_4$ Pufferlösung (pH 2,0)/Acetonitril (7/3); Fließgeschwindigkeit: 0,5 ml/min.; Nachweis: 254 nm; Temperatur: 40°C.

BEISPIEL 81

(R)-N-Methyl-[5-[2-[2-(9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxy]benzolsulfonamidhydrochlorid

A. Synthese von (R)-N-Methyl-[5-(2-Brom-1-hydroxyethyl)-2-benzyloxy]benzolsulfonamid (Zwischenprodukt 112)

[0373] Gemäß den Syntheseverfahren für das Zwischenprodukt 19 wurde die oben ausgewiesene Verbindung (752,2 mg) aus dem Zwischenprodukt 81 (800 mg) durch Umsetzung und Nachbehandlung erhalten. Rf = 0,15 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2).

B. Synthese von (R)-N-Methyl-[5-[2-iod-1-[(triethylsilyl)oxy]ethyl]-2-benzyloxy]benzolsulfonamid (Zwischenprodukt 113)

[0374] Gemäß den Verfahren für die Synthese des Zwischenprodukts 20 wurde die oben ausgewiesene Verbindung (587,9 mg) aus dem Zwischenprodukt 112 (462,8 mg) durch Umsetzung und Nachbehandlung erhalten. Rf = 0,53 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2).

C. Synthese von (R)-N-Methyl-[5-[2-[2-(9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-[(triethylsilyl)oxy]ethyl]-2-benzyloxy]benzolsulfonamid (Zwischenprodukt 114)

[0375] Gemäß den Verfahren für die Synthese von Zwischenprodukt 21 wurde die oben ausgewiesene Verbindung (265,3 mg) aus dem Zwischenprodukt 113 (587,9 mg) und dem Zwischenprodukt 2 (295 mg) durch Umsetzung und Nachbehandlung erhalten. Rf = 0,45 (Methanol/Chloroform: 1/10).

D. Synthese von (R)-N-Methyl-[5-[2-[2-(9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-benzyloxy]benzolsulfonamid [(Zwischenprodukt 115)

[0376] Zu einer Lösung von Zwischenprodukt 114 (265,3 mg) in 13,3 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden Essigsäure (169,6 µl) und eine 1 M Lösung (2,65 ml) von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran zugesetzt und die Mischung wurde für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat verdünnt und wurde mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung und dann mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, gefolgt vom Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Der resultierende Rückstand wurde in Ethanol zerrieben, worauf die oben ausgewiesene Verbindung (111,3 mg) erhalten wurde. Andererseits wurde der nach dem Einengen des Filtrats zurückgebliebene Rückstand durch eine Kieselgelchromatographie (Methanol/Chloroform: 7/100) gereinigt, wobei die oben ausgewiesene Verbindung (59 mg) erhalten wurde.

E. Synthese von (R)-N-Methyl-[5-[2-[2-(9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxy]benzolsulfonamidhydrochlorid

[0377] Gemäß den in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren wurde das Zwischenprodukt 115 (166,3 mg) durch Umsetzung und Nachbehandlung behandelt, wobei die oben ausgewiesene Verbindung (136,3 mg) erhalten wurde.

[0378] Retentionszeit: 117,8 min. für die R-Modifikation (132,6 min. für die S-Modifikation); analytische Bedingungen: Säule: zwei Garnituren, 4,6 mm ID × 150 mm, CHIRALCEL OJ-R (bezogen von Daicel Chem. Ind.); mobile Phase: 0,5 M $NaClO_4/HClO_4$ Pufferlösung (pH 2,0)/Acetonitril (78/22); Fließgeschwindigkeit: 0,5 ml/min.; Nachweis: 254 nm; Temperatur: 40°C.

BEISPIEL 82

(+)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-aminophenyl]methansulfonamidhydrochlorid

A. Synthese von 1-(4-Acetylamino-3-nitrophenyl)ethanon (Zwischenprodukt 116)

[0379] Zu 4,5 ml eisgekühltem Essigsäureanhydrid wurden unter Rühren, aufgeteilt in fünf Portionen, 0,5 ml rauchende Salpetersäure zugesetzt. Dazu wurde tropfenweise über eine Zeitspanne von 7 Minuten eine Lösung von 350 mg 4-Acetamidacetophenon (bezogen von der Firma Lancaster) in Essigsäure (1,8 ml) zugesetzt, während die Temperatur unter 12°C gehalten wurde. Nach 38 minütigem Rühren bei 5°C wurden 10 ml Wasser und 10 ml Ethylacetat dazu zugesetzt und die organische Phase wurde abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde einer Extraktion mit 10 ml Ethylacetat unterzogen und die organischen Phasen wurden vereinigt und die vereinigte organische Phase wurde in 200 ml gesättigte wäßrige Natriumbicarbonatlösung gegossen und die Mischung wurde für 30 Minuten gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase wurde einer Extraktion mit 50 ml Ethylacetat unterzogen und die organischen Phasen wurden vereinigt und die so vereinigte organische Phase wurde getrocknet, gefolgt vom Abdestillieren des Lösungsmittels, wobei 0,41 g der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,67 (Methanol/Chloroform: 1/19).

B. Synthese von 1-(3-Amino-4-acetylaminophenyl)ethanon (Zwischenprodukt 117)

[0380] Zu einer Lösung von 410 mg des Zwischenprodukts 116 in 40 ml Methanol wurden 20 mg Platinoxid unter Argonatmosphäre zugesetzt und das Reaktionssystem wurde durch Wasserstoff unter Eiskühlung ersetzt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 12,5 Stunden gerührt, worauf das Reaktionssystem durch Argon ersetzt wurde und 20 ml Chloroform in die Reaktionsmischung gegeben wurden. Der Katalysator wurde abgetrennt und das Lösungsmittel des Filtrats wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der resultierende Rückstand wurde durch eine Kieselgelchromatographie (eluiert mit Ethylacetat/n-Hexan: 3/7– ausschließlich mit Ethylacetat) gereinigt, wobei 0,29 g der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,06 (Methanol/Chloroform: 1/19).

C. Synthese von 1-[4-Acetylamino-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]ethanon (Zwischenprodukt 118)

[0381] Gemäß dem von A. A. Larsen et al. in J. Med. Chem., 10, 462–472 (1967) beschriebenen Verfahren wurde die oben ausgewiesene Verbindung aus dem Zwischenprodukt 117 (290 mg) und Methansulfonylchlorid (118,5 µl) hergestellt. Hier wurde aber eine Modifikation in die Reinigung der Reaktionsmischung derart einbezogen, dass die Umsetzung vor der Extraktion mit Ethylacetat (viermal, jeweils mit 30 ml) durch Zugabe von 10 ml Wasser, mit 1 N Salzsäure auf pH 4 eingestellt, beendet wurde. Die organische Phase wurde mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Durch Reinigung des resultierenden Rückstands durch eine Kieselgelchromatographie (Methanol/Chloroform: 3/97) wurden 315 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten. Rf = 0,37 (Methanol/Chloroform 1/19).

D. Synthese von 2-Brom-1-[4-acetylamino-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethanon (Zwischenprodukt 119)

[0382] Auf die gleiche Weise wie bei den bei Schritt A von Beispiel 29 beschriebenen Verfahren, außer, daß die Reinigung der Verbindung aus der Reaktionsmischung nur durch eine Kieselgelchromatographie (Elution mit Ethylacetat/n-Hexan: 7/13 – nur mit Ethylacetat) durchgeführt wurde, wurden 267 mg der oben ausgewiesenen Verbindung aus 310 mg des Zwischenprodukts 118 und 570 mg Kupfer(II)-bromid erhalten. Rf = 0,68 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/1).

E. Synthese von (±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-acetylaminophenyl]methansulfonamid (Zwischenprodukt 120)

[0383] Auf die gleiche Weise wie in den bei Schritt D von Beispiel 1 beschriebenen Verfahren, außer, daß nur eine Kieselgelchromatographie (Methanol/Chloroform: 5/95–15/85) für die Reinigung des Rohprodukts verwendet wurde, wurde die oben ausgewiesene Verbindung (53 mg) aus dem Zwischenprodukt 119 (147 mg) und dem Zwischenprodukt 2 (90,5 mg) synthetisiert. Rf = 0,17 (Methanol/Chloroform: 1/9).

F. Synthese von (±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-aminophenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0384] 70 mg des Zwischenprodukts 120 wurden zu 8 ml 1,4-Dioxan zugesetzt und dazu wurden 2 ml konzentrierte Salzsäure zugesetzt, worauf die Reaktionsmischung für 1 Stunde unter Erhitzen unter Rückfluß gerührt wurde. Die Mischung wurde zur Trockenheit unter vermindertem Druck eingeengt und der resultierende Rückstand (60 mg) wurde durch Umkristallisation aus Methanol/ Ethylacetat behandelt, wobei 13 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,05 (Wasser/Methanol/Chloroform: 1/15/25).

BEISPIEL 83

(±)-N-Methyl-N-benzyl-[5-[2-[2-(9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxy]benzolsulfonamidhydrochlorid

A. Synthese von N-Methyl-N-benzyl-(2-benzyloxy-5-acetyl)benzolsulfonamid (Zwischenprodukt 121)

[0385] Auf die gleiche Weise wie in den bei Schritt A von Beispiel 65 beschriebenen Verfahren wurde die oben ausgewiesene Verbindung aus 1-(3-Amino-4-benzyloxy-phenyl)ethanon hergestellt. Hier wurden aber anstelle einer 40%igen wäßrigen Lösung von Methylamin 0,2 ml N-Methyl-benzylamin und 0,7 ml Triethylamin in 10 ml Dichlormethan für 31,5 Stunden umgesetzt. Zu der Reaktionsmischung wurden 10 ml Wasser zugesetzt und die organische Phase wurde gesammelt. Die organische Phase wurde mit 1 N Salzsäure und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, gefolgt vom Trocknen, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde, wobei 398 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,36 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2).

B. Synthese von N-Methyl-N-benzyl-[2-benzyloxy-5-(2-bromacetyl)benzolsulfonamid (Zwischenprodukt 122)

[0386] Auf die gleiche Weise wie in den bei Schritt A von Beispiel 29 beschriebenen Verfahren, außer, daß die Reinigung durch eine Kieselgelchromatographie (Ethylacetat/n-Hexan: 1/9–1/4) ausgeführt wurde, wurde die oben ausgewiesene Verbindung (228 mg) aus dem Zwischenprodukt 121 (205 mg) und Kupfer(II)-bromid (246 mg) hergestellt. Rf = 0,50 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2).

C. Synthese von (±)-N-Methyl-N-benzyl-[5-[2-[2-(9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-benzyloxy]benzolsulfonamid (Zwischenprodukt 123)

[0387] Gemäß den bei Schritt D von Beispiel 1 beschriebenen Verfahren, außer, daß eine Kieselgelchromatographie (Elution mit Methanol/ Chloroform: 5/95 für die erste und mit Methanol/Ethylacetat: 1/19 für die zweite Elution) für die Reinigung des Rohprodukts verwendet wurde, wurde die oben ausgewiesene Verbindung (0,20 mg) aus dem Zwischenprodukt 122 (228 mg) und dem Zwischenprodukt 2 (102 mg) erhalten. Rf = 0,25 (Methanol/Chloroform: 1/19).

D. Synthese von (±)-N-Methyl-N-benzyl-[5-[2-[2-(9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxy]benzolsulfonamidhydrochlorid

[0388] Gemäß den in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren wurden 0,20 g des Zwischenprodukts 123 für 1 Stunde einer Hydrogenolyse unter Verwendung von 100 mg 10% Palladium/Ruß unterzogen, gefolgt von der Umwandlung in das Hydrochloridsalz und einer Umkristallisation aus Methanol/Ethylacetat, wobei 62 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,31 (Methanol/Chloroform: 1/9).

BEISPIEL 84

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenyl]methansulfonamid

A. Synthese von 1-[4-(Ethoxycarbonyl)phenyl]ethanonethylenacetal (Zwischenprodukt 124)

[0389] 9,61 g 4-Acetylbenzoesäureethylester (bezogen von der Firma Wako Pure Chem. Ind.) wurden in 200 ml Toluol gelöst und dazu wurden 20 ml Ethylenglykol und 200 mg p-Toluolsulfonsäurehydrat unter Argonatmosphäre zugesetzt, worauf die Mischung für 24 Stunden in einer Dean-Stark-Apparatur unter Rückfluß erhitzt wurde, während das Wasser entfernt wurde. Die Reaktionsmischung wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt und die Toluolphase wurde mit Wasser gewaschen (zweimal mit jeweils 100 ml) und dann mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung (100 ml), gefolgt vom Trocknen und Einengen zur Trockenheit unter vermindertem Druck, wobei die oben ausgewiesene Verbindung (12,76 g) erhalten wurde. Rf = 0,58 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2).

B. Synthese von 1-[4-(Hydroxymethyl)phenyl]ethanon (Zwischenprodukt 125)

[0390] 1,90 g Lithiumaluminiumhydrid wurden unter Argonatmosphäre in 120 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran suspendiert und dazu wurde tropfenweise eine Lösung von 12,76 g des Zwischenprodukts 124 in 40 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran über eine Zeitspanne von 90 Minuten unter Eiskühlung und nachfolgendem Rühren für 90 Minuten zugesetzt. Dazu wurden schrittweise über eine Zeitspanne von 25 Minuten 100 ml Ethylacetat zugesetzt, um die Umsetzung zu beenden, worauf über eine Zeitspanne von 30 Minuten 100 ml einer 1 N Schwefelsäure dazu zugesetzt wurden. Die Mischung wurde für weitere 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, worauf 100 ml Wasser dazu zugesetzt wurden und die organische Phase gesammelt wurde. Die wäßrige Phase wurde einer Extraktion mit Ethylacetat (zweimal mit jeweils 100 ml) unterzogen und die organischen Phasen wurden vereinigt und die so vereinigte organische Phase wurde mit Wasser (100 ml) und dann mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung (100 ml) gewaschen, gefolgt vom Trocknen und Abdestillieren des Zwischenprodukts unter vermindertem Druck. Der resultierende Rückstand (12,25 g) wurde in Aceton (200 ml) gelöst und dazu wurde p-Toluolsulfonsäurehydrat (200 mg) zugesetzt und die Mischung wurde für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Bestätigung des Reaktionsendes durch ^{1}H-NMR wurde das Lösungsmittel Aceton unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Trennung zwischen 50 ml Ethylacetat und 50 ml Wasser behandelt und die organische Phase wurde abgetrennt und mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet, bevor das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde, wobei 6,688 g der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,19 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2).

C. Synthese von 1-[4-(Acetoxymethyl)phenyl]ethanon (Zwischenprodukt 126)

[0391] 6,67 g des Zwischenprodukts 125 wurden in 7,3 ml Pyridin gelöst und dazu wurden 6,3 ml Essigsäureanhydrid zugesetzt, worauf die Mischung bei Raumtemperatur für 12,5 Stunden gerührt wurde. Dazu wurden 300 ml Wasser zugesetzt, um die Umsetzung zu beenden und die Mischung wurde einer Extraktion mit 50 ml Ethylacetat unterzogen. Die wäßrige Phase wurde durch Extraktion mit Ethylacetat (zweimal mit jeweils 50 ml) behandelt und die organischen Phasen wurden vereinigt, worauf die so vereinigte organische Phase nachein-

ander mit 100 ml Wasser, 50 ml 1 N Salzsäure und zuletzt 50 ml gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen wurde, gefolgt vom Trocknen und Eindampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, wobei 8,27 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,56 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/1).

D. Synthese von 1-[3-Nitro-4-(acetoxymethyl)phenyl]ethanon (Zwischenprodukt 127)

[0392] Zu 80 ml rauchender Salpetersäure wurden unter Kühlung mit einer Kühlmittelmischung aus Eis/Salz 8,09 g des Zwischenprodukts 126 auf einmal zugesetzt. Unter Beibehaltung dieser Temperatur wurde die Mischung für 10 Minute gerührt, bevor sie in 300 ml einer Mischung aus Eis/Wasser gegossen wurde. Diese wurde durch Extraktion mit Ethylacetat (dreimal mit jeweils 80 ml) behandelt und die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser (dreimal mit jeweils 100 ml), mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und nachfolgend getrocknet, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Der resultierende Rückstand (9,70 g) wurde durch eine Kieselgelchromatographie (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2) gereinigt, wobei 8,41 g der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,36 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2).

E. Synthese von 1-[3-Amino-4-(acetoxymethyl)phenyl]ethanon (Zwischenprodukt 128)

[0393] 1,97 g des Zwischenprodukts 127 wurden in 358 ml Methanol gelöst und dazu wurden unter Argonatmosphäre 10,55 g Zinn(II)-chlorid und 7,5 ml konzentrierte Salzsäure zugesetzt, worauf die Mischung bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt wurde. Dazu wurden 200 ml gesättigte wäßrige Natriumbicarbonatlösung zugesetzt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 75 Minuten gerührt, worauf die ausgefallenen anorganischen Salze durch Filtration auf Cellit entfernt wurden und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck auf ein Volumen von etwa 200 ml eingeengt. Dieses wurde einer Extraktion mit Ethylacetat (300 ml) unterzogen und der Extrakt wurde mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und nachfolgend getrocknet, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Der resultierende Rückstand (1,32 g) wurde durch eine Kieselgelchromatographie (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2) gereinigt, wobei 0,56 g der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,31 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2).

F. Synthese von 1-[3-(Methylsulfonyl)amino-4-(acetoxymethyl)phenyl]ethanon (Zwischenprodukt 129)

[0394] 0,56 g des Zwischenprodukts 128 wurden in 3,6 ml Pyridin gelöst und dazu wurden 215 µl Methansulfonylchlorid unter Argonatmosphäre zugesetzt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 26 Stunden gerührt. Dazu wurden 5 ml Wasser zugesetzt und die Mischung wurde einer Extraktion mit Ethylacetat (dreimal mit jeweils 20 ml) unterzogen und die organische Phase wurde nacheinander mit 1 N Salzsäure (zweimal mit jeweils 50 ml) und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und nachfolgend getrocknet, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde, wobei 0,58 g der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,39 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/1).

G. Synthese von 2-Brom-1-[3-(methylsulfonyl)amino-4-(acetoxymethyl)phenyl]ethanon (Zwischenprodukt 130)

[0395] Auf die gleiche Weise wie bei den bei Schritt A von Beispiel 29 beschriebenen Verfahren wurde die oben ausgewiesene Verbindung (430 mg) aus dem Zwischenprodukt 129 (285 mg) und Kupfer(II)-bromid (491 mg, bezogen von Kanto Chem. Co., Inc.) hergestellt. Rf = 0,44 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2).

H. Synthese von (±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-(acetoxymethyl)phenyl]methansulfonamid (Zwischenprodukt 131)

[0396] Gemäß den bei Schritt D von Beispiel 1 beschriebenen Verfahren, außer, daß eine Kieselgelchromatographie (mit Methanol/Ethylacetat: 1/9–1/4 für die erste und mit 10% conc. aq. Ammoniak haltigem Methanol/Chloroform: 2/25 für die zweite) für die Reinigung des Rohprodukts verwendet wurde, wurde die oben ausgewiesene Verbindung (68 mg) aus dem Zwischenprodukt 130 (405 mg) und dem Zwischenprodukt 2 (226 mg) erhalten. Rf = 0,18 (10% conc. aq. Ammoniak haltiges Methanol/Chloroform: 1/9).

I. Synthese von (±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0397] Zu 68 mg des Zwischenprodukts 131 wurden 10 ml einer 2 N wäßrigen Natriumhydroxidlösung zugesetzt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 2,5 Stunden gerührt. Diese wurde mit 30 ml Wasser

verdünnt und dazu wurden 50 ml einer gesättigten wäßrigen Natriumchloridlösung zugesetzt, gefolgt von einer Extraktion mit Ethylacetat (dreimal mit jeweils 50 ml). Die organische Phase wurde getrocknet und das Lösungsmittel wurde davon unter vermindertem Druck abdestilliert, worauf der resultierende Rückstand durch eine Kieselgelchromatographie (10% conc. aq. Ammoniak haltiges Methanol/Ethylacetat: 1/9) gereinigt wurde, wobei das freie Basenprodukt der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurde. Dieses wurde in das Hydrochloridsalz durch ein übliches Verfahren umgewandelt, welches dann aus Methanol/Ethylacetat kristallisiert wurde, um 22 mg der oben ausgewiesenen Verbindung zu erhalten. Rf = 0,11 (10% conc. aq. Ammoniak haltiges Methanol/Chloroform: 1/9).

BEISPIEL 85

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-bromphenyl]methansulfonamid

[0398] 2-Brom-1-[4-brom-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]ethanon wurde auf die gleiche Weise wie bei den Schritten B, C und D von Beispiel 6 gemäß den Verfahren für die Synthese von Zwischenprodukt 13 hergestellt.

A. Synthese von 1-(3-Amino-4-bromphenyl)ethanon

[0399] Zu einer Lösung von 5,0 g von 4-Brom-3-nitroacetophenon (bezogen von der Firma Lancaster) in 890 ml Methanol wurden 19,4 g Zinn(II)-chlorid und 17 ml konzentrierte Salzsäure zugesetzt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 3,5 Stunden gerührt. Dazu wurden 470 ml einer gesättigten wäßrigen Natriumbicarbonatlösung zugesetzt und das abgeschiedene Präzipitat wurde abfiltriert, welches einer Extraktion mit Ethylacetat unterzogen wurde. Die organische Phase wurde getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert, wobei 3,97 g der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,43 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2).

B. Synthese von 1-[4-Brom-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]ethanon (Zwischenprodukt 132)

[0400] Zu einer Lösung von 3,97 g der obigen Verbindung in 21 ml Pyridin wurden 1,8 ml Methansulfonylchlorid bei Raumtemperatur zugesetzt und die Mischung wurde für 1 Stunde gerührt. Die Mischung wurde in 142 ml Wasser gegossen. Nach dem Rühren über Nacht wurde das abgeschiedene Präzipitat durch Filtration isoliert und wurde in Ethylacetat gelöst. Die organische Phase wurde mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und nachfolgend getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert, um ein Rohprodukt (4,08 g) zu erhalten. Rf = 0,41 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/1).

C. Synthese von 2-Brom-1-[4-Brom-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]ethanon (Zwischenprodukt 133)

[0401] Zu einer Lösung von 4,08 g des Zwischenprodukts 132 in 40 ml 1,4-Dioxan wurden unter Rühren unter Argonatmosphäre 0,75 ml Brom zugesetzt. Die resultierende Mischung wurde auf 60°C erwärmt und wurde für 1,5 Stunden gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser zugesetzt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase wurde mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck konzentriert, um ein Rohprodukt (6,28 g) zu erhalten. Zu diesem wurde eine flüssige 1/1-Mischung aus Ethylacetat/n-Hexan zugesetzt und erwärmt und abgekühlt und das abgeschiedene Präzipitat wurde durch Filtration isoliert, wobei 4,0 g der oben ausgewiesen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,54 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/1).

D. Synthese von (±)-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-bromphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0402] Gemäß den bei Schritt D von Beispiel 1 beschriebenen Verfahren wurde ein freies Aminprodukt der oben ausgewiesen Verbindung (191,6 mg) aus dem HBr-Anlagerungssalz des Zwischenprodukts 2 (452,5 mg) und dem Zwischenprodukt 133 (742,1 mg) durch Umsetzung und Nachbehandlung und nachfolgende Reinigung durch eine PTLC (mit Entwicklung durch Methanol/Chloroform: 1/10) hergestellt. Rf = 0,58 (Methanol/Ethylacetat: 1/3).

[0403] Dieses wurde in das Hydrochloridsalz (die oben ausgewiesene Verbindung) umgewandelt, indem dazu eine Menge von 1,1 Äquivalenten 0,1 N Salzsäure/Ethanol zugesetzt wird und davon das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Zu dem resultierenden Rückstand wurde Diethylether zugesetzt und das abgeschiedene Präzipitat wurde durch Filtration gesammelt und wurde einer Umkristallisation aus Ethanol unterworfen, gefolgt vom Trocknen bei 50°C unter vermindertem Druck, wobei die oben ausgewiesene Verbindung (112,6 mg) als ein pulvriges Produkt erhalten wurde.

BEISPIEL 86

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-iodphenyl]methansulfonamid

[0404] 2-Brom-1-[4-iod-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]ethanon wurde auf die gleiche Weise wie bei den Schritten A, B, C und D von Beispiel 6 hergestellt.

A. Synthese von 1-(4-Iod-3-nitrophenyl)ethanon (Zwischenprodukt 134)

[0405] 20 g 4'-Iodacetophenon (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) wurden in zwei Teilen zu 130 ml rauchender mit Eis/Salz gekühlter Salpetersäure zugesetzt. Nach 15 minütigem Rühren wurde die resultierende Mischung in 1 l Eiswasser gegossen und wurde dann einer Extraktion mit 1 l Ethylacetat unterzogen. Die organische Phase wurde abgetrennt und getrocknet und das Lösungsmittel wurde abgedampft, wobei 20,7 g der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0, 19 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/5).

B. Synthese von 1-(3-Amino-4-iodphenyl)ethanon (Zwischenprodukt 135)

[0406] Zu einer Lösung von 14,3 g des Zwischenprodukts 134 in 2134 ml Methanol wurden 40,5 g Zinn(II)-chlorid und 40,8 ml konzentrierter Salzsäure zugesetzt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 4,75 Stunden gerührt. Zu dieser Mischung wurden 1100 ml einer gesättigten wäßrigen Natriumbicarbonatlösung zugesetzt und das abgeschiedene Präzipitat wurde durch Filtration abgetrennt. Das Filtrat wurde teilweise konzentriert und wurde einer Extraktion mit Ethylacetat unterworfen. Die organische Phase wurde getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockenheit konzentriert, wobei 11,87 g der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,67 (Methanol/Chloroform: 1/10).

C. Synthese von 1-[4-Iod-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethanon (Zwischenprodukt 136)

[0407] Zu einer Lösung von 11,87 g des Zwischenprodukts 135 in 50 ml Pyridin wurden bei Raumtemperatur 3,55 ml Methansulfonylchlorid zugesetzt. Nach 2,5 ständigem Rühren wurde die Reaktionsmischung in Wasser (250 ml) gegossen. Das abgeschiedene Präzipitat wurde durch Filtration abgetrennt und in Ethylacetat gelöst. Die organische Phase wurde mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und dehydriert und unter vermindertem Druck konzentriert, um ein Rohprodukt zu erhalten. Zu diesem wurde Ethylacetat/n-Hexan (1/1) zugesetzt und das abgeschiedene Präzipitat wurde durch Filtration gewonnen und getrocknet, wobei 10,44 g der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,14 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/3).

D. Synthese von 2-Brom-1-[4-iod-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]ethanon (Zwischenprodukt 137)

[0408] Zu einer Lösung von 10,4 g des Zwischenprodukts 136 in 102 ml 1,4-Dioxan wurden 1,66 ml Brom unter Argonatmosphäre unter Rühren zugesetzt. Die resultierende Mischung wurde auf 60°C erwärmt und wurde für 1,5 Stunden gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde sie einer Extraktion mit Wasser und Ethylacetat unterworfen, die organische Phase gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt, wobei 11,77 g der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,25 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2).

E. Synthese von (±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-iodphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0409] Gemäß den bei Schritt D von Beispiel 1 beschriebenen Verfahren wurde das freie Aminprodukt der oben ausgewiesenen Verbindung (211,5 mg) aus dem Zwischenprodukt 2 (500 mg) und dem Zwischenprodukt 137 (1,385 g) durch Umsetzung und Nachbehandlung und Reinigung des rohen resultierenden Rückstands durch eine Säulenchromatographie (6,3% Methanol/Chloroform) und Feinreinigung durch eine PTLC (Entwicklung mit 10% conc. aq. Ammoniak haltigem Methanol/Ethylacetat: 1/4). Rf = 0,49 (10% conc. aq. Ammoniak haltiges Methanol/Ethylacetat: 1/4).

[0410] Zu diesem Produkt wurde eine Menge von 1,1 Äquivalenten 0,1 N Salzsäure/Ethanol zugesetzt, um es in das Hydrochloridsalz (die oben ausgewiesene Verbindung) umzuwandeln und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach dem Trocknen bei 50°C unter vermindertem Druck wurden 218 mg der oben ausgewiesenen Verbindung als ein pulvriges Produkt erhalten.

BEISPIEL 87

(±)-N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N-methyl-N-benzylsulfamidhydrochlorid

A. Synthese von N-Methyl-N-benzylsulfamoylchlorid

[0411] Zu einer eisgekühlten Lösung von 3,0 ml Sulfurylchlorid in 50 ml Dichlormethan unter Argonatmosphäre wurden 6,45 ml N-Methyl-N-benzylamin und 7,0 ml Triethylamin über eine Zeitspanne von 15 Minuten zugesetzt. Nach 15 minütigem Rühren wurden 50 ml Wasser dazu zugesetzt, um die Umsetzung zu beenden. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit 50 ml 1 N Salzsäure gewaschen und nachfolgend getrocknet, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. 100 ml n-Hexan wurden zu dem resultierenden Rückstand (8,35 g) zugesetzt und die Mischung wurde gekühlt, worauf das abgeschiedene Präzipitat abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde zur Trockenheit unter vermindertem Druck eingeengt, wobei 5,30 g der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,64 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/4).

B. Synthese von 1-[4-Benzyloxy-3-[(N-methyl-N-benzylsulfamoyl)amino]ethanon (Zwischenprodukt 138)

[0412] Die oben ausgewiesene Verbindung (671 mg) wurde aus dem obigen Zwischenprodukt (880 mg) und 1-(3-Amino-4-benzyloxyphenyl)ethanon (482 mg) hergestellt [dieses wurde gemäß dem von A. A. Larsen et al. in J. Med. Chem.: 10, 462–472 (1967) beschriebenen Verfahren] ausgeführt. Hier wurde aber eine Lösungsmittelmischung aus Pyridin/Dichlormethan (7 ml, 2/5) verwendet und die Reaktionsmischung wurde zuerst bei Raumtemperatur für 66 Stunden gerührt und dann unter Erhitzen unter Rückfluß für weitere 2 Stunden gerührt. Die Reinigung wurde durch eine Extraktion mit 20 ml Wasser und 50 ml Ethylacetat und Waschen der organischen Phase mit 30 ml 1 N Salzsäure durchgeführt. Die vereinigte wäßrige Phase wurde desweiteren mit Ethylacetat extrahiert (zweimal mit jeweils 30 ml), worauf die vereinigte organische Phase mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen wurde und nachfolgend getrocknet, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Der resultierende Rückstand wurde durch eine Kieselgelchromatographie (Ethylacetat/n-Hexan: 1/3) gereinigt. Rf = 0,47 (Methanol/Chloroform: 1/19).

C. Synthese von 2-Brom-1-[4-benzyloxy-3-[(N-methyl-N-benzylsulfamoyl)amino]phenyl]ethanon (Zwischenprodukt 139)

[0413] Auf die gleiche Weise wie bei den bei Schritt A von Beispiel 29 beschriebenen Verfahren wurde die oben ausgewiesene Verbindung (810 mg, ca. 80% Reinheit) aus dem Zwischenprodukt 138 (670 mg) und Kupfer(II)-bromid (780 mg) hergestellt. Rf = 0,41 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2).

D. Synthese von (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-(benzyloxy)phenyl]-N-methyl-N-benzylsulfamid (Zwischenprodukt 140)

[0414] Die oben ausgewiesene Verbindung (251 mg) wurde durch Umsetzung und Nachbehandlung gemäß den bei Schritt D von Beispiel 1 beschriebenen Verfahren aus Zwischenprodukt 2 (400 mg), Triethylamin (280 µl) und Zwischenprodukt 139 (805 mg) via Reinigung durch eine Kieselgelchromatographie (Elution mit Methanol/ Ethylacetat: 1/9) hergestellt. Rf = 0,47 (Methanol/Chloroform: 1/9).

E. Synthese von (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N-methyl-N-benzylsulfamidhydrochlorid

[0415] Die oben ausgewiesene Verbindung (46 mg) wurde gemäß den in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren durch Zugabe von 250 mg des Zwischenprodukts 140 zu 50 ml Methanol und Ausführung einer Hydrogenolyse unter Verwendung von 122 mg 10% Palladium/Ruß und nachfolgender Umwandlung in das Hydrochloridsalz durch ein übliches Verfahren und Umkristallisation aus Methanol/Ethylacetat hergestellt. Rf = 0,33 (Methanol/Chloroform: 1/9).

BEISPIEL 88

(±)-N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N,N-diethylsulfamidhydrochlorid

A. Synthese von N,N-Diethylsulfamoylchlorid

[0416] Gemäß den bei Schritt A von Beispiel 87 beschriebenen Verfahren wurden 2,07 ml N,N-Diethylamin und 2,8 ml Triethylamin zu einer eisgekühlten Lösung von 1,6 ml Sulfurylchlorid in 20 ml Dichlormethan über eine Zeitspanne von 2 Stunden unter Argonatmosphäre zugesetzt. Nach 1 Stunde Rühren wurden dazu 20 ml Wasser zugesetzt, um die Umsetzung zu beenden. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit 20 ml einer 1 N Salzsäure gewaschen und nachfolgend getrocknet, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. 30 ml n-Hexan wurden zu dem resultierenden Rückstand zugesetzt und die Mischung wurde gekühlt, worauf das abgeschiedene Präzipitat abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck zur Trockenheit eingeengt, wobei 2,19 g der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,59 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/4).

B. Synthese von 1-[4-Benzyloxy-3-[(N,N-diethylsulfamoyl)amino]phenyl]ethanon (Zwischenprodukt 141)

[0417] Die oben ausgewiesene Verbindung (513 mg) wurde aus dem obigen Zwischenprodukt (686 mg) und 1-(3-Amino-4-benzyloxyphenyl)ethanon (482 mg) hergestellt [dies wurde gemäß dem von A. A. Larsen et al. in J. Med. Chem., 10, 462–472 (1967) beschriebenen Verfahren ausgeführt]. Hier wurde aber eine Lösungsmittelmischung aus Pyridin/Dichlormethan (7 ml, 1/5) verwendet und die Reaktionsmischung wurde zuerst bei Raumtemperatur für 66 Stunden gerührt und dann unter Erhitzen unter Rückfluß für weitere 2 Stunden gerührt. Die Reinigung wurde durch eine Extraktion mit 20 ml Wasser und 20 ml Ethylacetat und Waschen der organischen Phase mit 30 ml 1 N Salzsäure durchgeführt. Die vereinigte wäßrige Phase wurde desweiteren mit Ethylacetat extrahiert (zweimal mit jeweils 30 ml), worauf die vereinigte organische Phase mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen wurde und nachfolgend getrocknet, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Der resultierende Rückstand wurde durch eine Kieselgelchromatographie (Ethylacetat/n-Hexan: 1/3) gereinigt. Rf = 0,42 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2).

C. Synthese von 2-Brom-1-[4-benzyloxy-3-[(N,N-diethylsulfamoyl)amino]phenyl]ethanon (Zwischenprodukt 142)

[0418] Auf die gleiche Weise wie in den bei Schritt A von Beispiel 29 beschriebenen Verfahren wurde die oben ausgewiesene Verbindung (693 mg, ca. 70% Reinheit) aus dem Zwischenprodukt 141 (500 mg) und Kupfer(II)-bromid (670 mg) hergestellt. Rf = 0,64 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2).

D. Synthese von (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-(benzyloxy)phenyl]-N,N-diethylsulfamid (Zwischenprodukt 143)

[0419] Die oben ausgewiesene Verbindung (256 mg) wurde durch Umsetzung und Nachbehandlung gemäß den bei Schritt D von Beispiel 1 beschriebenen Verfahren aus dem Zwischenprodukt 2 (390 mg), Triethylamin (280 µl) und dem Zwischenprodukt 142 (673 mg) via Reinigung durch eine Kieselgelchromatographie (Elution mit Methanol/Ethylacetat: 1/9) hergestellt. Rf = 0,46 (Methanol/Chloroform: 1/9).

E. Synthese von (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N,N-diethylsulfamidhydrochlorid

[0420] Die oben ausgewiesene Verbindung (85 mg) wurde gemäß den in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren durch Zugabe von 250 mg des Zwischenprodukts 143 zu 50 ml Methanol und Ausführung einer Hydrogenolyse unter Verwendung von 120 mg 10% Palladium/Ruß und nachfolgender Umwandlung in das Hydrochloridsalz durch ein übliches Verfahren und Umkristallisation aus Methanol/Ethylacetat hergestellt. Rf = 0,32 (Methanol/Chloroform: 1/9).

BEISPIEL 89

(±)-N,N-Dimethyl-[5-[2-[2-(9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxy]benzolsulfonamidhydrochlorid

A. Synthese von N,N-Dimethyl-[2-benzyloxy-5-(2-bromacetyl)benzol]sulfonamid (Zwischenprodukt 144)

[0421] Auf die gleiche Weise wie bei den Schritten A und B von Beispiel 83 wurde die oben ausgewiesene Verbindung (705 mg) aus 1-(3-Amino-4-benzyloxyphenyl)ethanon hergestellt [hergestellt nach dem von A. A. Larsen et al. in J. Med. Chem., 10, 462–472 (1967) beschriebenen Verfahren]. Hier wurde aber N,N-Dimethylamin umgesetzt anstelle der Zugabe von N-Methylbenzylamin. Rf = 0,33 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/2).

B. Synthese von N,N-Dimethyl-[2-benzyloxy-5-[2-iod-1-[(triethylsilyl)oxy]ethyl]benzolsulfonamid (Zwischenprodukt 145)

[0422] Auf die gleiche Weise wie bei den Verfahren für die Synthese des Zwischenprodukts 42 wurden 700 mg des Zwischenprodukts 144 durch Umsetzung und Nachbehandlung behandelt, wobei 407 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,74 (Ethylacetat/n-Hexan: 1/1).

C. Synthese von (±)-N,N-Dimethyl-[5-[2-[2-(9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-[(triethylsilyl]oxy]ethyl]-2-benzyloxy]benzolsulfonamid (Zwischenprodukt 146)

[0423] Gemäß den Verfahren für die Synthese des Zwischenprodukts 43, außer, daß eine Kieselgelchromatographie (Elution mit Methanol/ Chloroform: 1/25) für die Reinigung des Rohprodukts verwendet wurde, wurde die oben ausgewiesene Verbindung (138 mg) aus dem Zwischenprodukt 145 (398 mg) und dem Zwischenprodukt 2 (193 mg) erhalten. Rf = 0,43 (Methanol/Chloroform: 1/10).

D. Synthese von (±)-N,N-Dimethyl-[5-[2-[2-(9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-benzyloxy]benzolsulfonamid (Zwischenprodukt 147)

[0424] 135 mg des Zwischenprodukts 146 wurden in 7 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und dazu wurden 38,2 µl Essigsäure und 314 µl einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid/Tetrahydrofuran zugesetzt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 14,5 Stunden gerührt. Dann wurde die Mischung mit Ethylacetat verdünnt, gefolgt vom Waschen mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung und getrocknet, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Der Rückstand wurde durch eine PTLC (Entwicklung mit Methanol/Chloroform 1/10) gereinigt, wobei 4,9 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,23 (Methanol/Chloroform: 1/10). Durch eine übliche Methode wurde diese in das Hydrochloridsalz (7,7 mg) umgewandelt.

E. Synthese von (±)-N,N-Dimethyl-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxy]benzolsulfonamidhydrochlorid

[0425] Die oben ausgewiesene Verbindung (5,0 mg) wurde gemäß den in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren durch Durchführung einer 2 stündigen Hydrogenolyse mit Zwischenprodukt 147 (7,7 mg) unter Verwendung von 10% Palladium/Ruß (4 mg), gefolgt vom Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck hergestellt. Rf = 0,31 (Methanol/Chloroform: 1/9).

BEISPIEL 90

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-methoxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

A. Synthese von (±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-methoxyethyl]-2-benzyloxyphenyl]methansulfonamid (Zwischenprodukt 148)

[0426] 120 mg der Verbindung von Beispiel 1 wurden unter Erhitzen unter Rückfluß für 24 Stunden in 10 ml 10% Salzsäure/Methanol gerührt. Dann wurde die Mischung für weitere 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck zur Trockenheit eingeengt und dazu wurde eine gesättigte wäßrige Natriumbicarbonatlösung zugesetzt und eine Extraktion mit Ethylacetat wurde durchgeführt (zweimal mit jeweils 20 ml). Nach dem Trocknen wurde eine Einengung ausgeführt und der Rückstand wurde

durch eine Kieselgelchromatographie (Methanol/Chloroform: 1/19) gereinigt, wobei 72 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,55 (Methanol/Chloroform: 1/9).

B. Synthese von (±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-methoxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0427] Gemäß den in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren wurden 70 mg des Zwischenprodukts 148 einer 1 stündigen Hydrogenolyse unter Verwendung von 30 mg 10% Palladium/Ruß unterzogen, worauf eine Umwandlung in das Hydrochloridsalz ausgeführt wurde und nachfolgend eine Einengung zur Trockenheit und eine Zerreibung aus Diethylether, wobei 60 mg der oben ausgewiesenen Verbindung erhalten wurden. Rf = 0,40 (Methanol/Chloroform: 1/9).

BEISPIEL 91

(±)-N-[5-[2-[2-(Dibenzothiophen-3-yloxy)ethylamino]-1-methoxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0428] 28 mg der Verbindung aus Beispiel 38 wurden in 3 ml 10% Salzsäure/Methanol suspendiert und die Mischung wurde für 3 Tage unter Erhitzen unter Rückfluß gerührt. Dann wurden dazu 10 ml 10% Salzsäure/Methanol nachgefüllt und die Mischung wurde für weitere 2 Tage gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zur Trockenheit unter vermindertem Druck eingeengt und der Rückstand wurde in Methanol gelöst und durch eine PTLC (Entwicklung mit Methanol/Chloroform: 1/10) gereinigt. Davon wurden 11,8 mg der oben ausgewiesenen Verbindung durch Zerreiben in Diethylether und Filtration erhalten. Rf = 0,38 (Methanol/Chloroform: 1/10).

BEISPIEL 92

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-methoxyethyl]-2-aminophenyl]methansulfonamidhydrochlorid

[0429] Zwischenprodukt 120 (35 mg) wurde zu 10% Salzsäure/Methanol (5 ml) zugesetzt und die Mischung wurde für 2 Stunden unter Erhitzen unter Rückfluß gerührt. Durch Einengung bis zur Trockenheit wurde die oben ausgewiesene Verbindung (37 mg) erhalten. Rf = 0,29 (Methanol/Chloroform: 1/9).

TESTBEISPIEL 1

Wirkung als β3-Agonist beim Menschen:

[0430] Die Wirkung als β3-Agonist beim Menschen wurde untersucht unter Verwendung von CHO Zellen (Eizellen von chinesischem Hamster), die mit einem in pcDNA3 (in vitrogen) Zellen eingefügten menschlichen β3-Gen transfiziert wurden. Das menschliche β3-Fragment wurde durch PCR unter Verwendung von cDNA aus menschlichem Fettgewebe (bezogen von Clontech) mit einem β3-Primer erhalten [Krief et al., J. Clin. Invest., Vol. 91, S. 344–349 (1993)] und dann wurde das vollständige menschliche β3-Gen kloniert, wobei dieses Fragment als eine Sonde verwendet wird.

[0431] Die Zellen wurden kultiviert in einem HAM F-12 Medium, enthaltend 10% fötales Kälberserum, 400 µg/ml Geneticin (Gibco BRL), 100 U/ml Penicillin und 100 µg/ml Streptomycin. 5×10^5 Zellen wurden auf eine 6-Loch-Titerplatte aufgebracht und für 24 Stunden kultiviert, wonach das Medium gegen ein HAM F-12 Medium ohne Serum getauscht wurde und für 2 Stunden behalten wurde. Jede Testverbindung wurde zuerst in DMSO gelöst und dann verdünnt mit einem HAM F-12 Medium, enthaltend 1 mM Isobutylmethylxanthin und 1 mM Ascorbinsäure. Eine 10-fache Verdünnung in dem Bereich von 10^{-5} bis 10^{-12} M wurde in die Zellen gegeben.

[0432] Nach 30 minütiger Kultivierung wurde das Kulturmedium entfernt, 0,5 ml 1 N NaOH wurden zugesetzt und für 20 Minuten behalten. Und dann wurden 0,5 ml 1 N Essigsäure zugesetzt und nachfolgend geschüttelt und zentrifugiert. Zuletzt wurde die Konzentration an cAMP unter Verwendung von cAMP EIA KIT (Cayman) analysiert. Die intrinsischen Aktivitäten und ED_{50}-Werte von 65 Verbindungen aus den Beispielen 1 bis 92 sind in Tabelle 2 gezeigt. BRL 37344 wurde nach dem in „Drugs of the future", Vol. 16, S. 797– 800 (1991) angegebenen Verfahren synthetisiert. CL316,243 wurde nach dem in J. Med. Chem., Vol. 35, S. 3081–3084 angegebenen Verfahren synthetisiert. Isoprotelenol wurde von Research Biochemicals International erworben. Wie in Tabelle 2 gezeigt, waren die für diese Verbindungen gefundenen Aktivitäten höher als die von BRL37344 und CL316,243.

TESTBEISPIEL 2

Wirkung auf das Herz:

[0433] Die Herzen von männlichen Meerschweinchen mit Körpergewichten in dem Bereich von 180–250 g wurden herausgeschnitten und jeweils das rechte Atriumuntersuchungsstück wurde präpariert und wurde in ein Organbad, gefüllt mit durchlüfteter Krebslösung, gelegt. Die Automatizität wurde gemessen unter Verwendung eines isometrischen, mit einem Polygraphen (MR-6000 der Firma Nippon Koden) verbundenen Meßwandlers (TB-611T der Firma Nippon Koden). Die ED_{50}-Werte für die erfinderischen Verbindungen aus den Beispielen waren höher als der von β3 und diese Verbindung leisten nahezu keinen Beitrag zur Steigerung der Herzfrequenz, so daß sie selektiv sind und erwartet werden kann, daß sie weniger Nebenwirkungen haben.

TESTBEISPIEL 3

Lipolytische Aktivität in Fettzellen von Hunden:

[0434] Fettgewebe aus dem Omentum von Hunden wurde gesammelt und zerstückelt und gewaschen. Eine Krebs-Ringer-Pufferlösung, enthaltend 1 mg/ml Kollagenase (Sigma) und 1% Rinderserumalbumin, wurde in einer Menge von 3 ml pro 1 g des Gewebes zugesetzt. Diese Zellen wurden dann bei 37°C für 30 Minuten unter Schütteln inkubiert und dann wurde unverdautes Gewebe mit einem Nylonfilter entfernt. Die resultierenden Adipozyten wurden viermal mit Krebs-Ringer-Puffer gewaschen und dann wurde die Konzentration der Zellen auf 2×10^5/ml mit Krebs-Ringer-Pufferlösung, enthaltend 4% Rinderserumalbumin, eingestellt. Diese Zellen wurden jeweils in einer Menge von 300 µl in Eppendorf-Röhrchen transferiert.
[0435] Zu diesen Röhrchen wurden jeweils 300 µl eines die Testverbindungen enthaltenden Mediums zugesetzt und die Röhrchen wurden für 1 Stunde bei 37°C geschüttelt. Die Stimulation wurde durch Kühlen mit Eis beendet. Nach der Zentrifugation wurden die Adipozyten mit einer Saugflasche entfernt, worauf das Glycerol unter Verwendung von F-KIT GLYCEROL (Böhringer-Mannheim) bestimmt wurde. Wie in Tabelle 3 gezeigt, zeigten die Beispielverbindungen der Erfindung in vitro lipolytische Aktivitäten und deshalb wurde erwartet, daß sie auch bei der in vivo Lipolyse wirksam sein können.

TESTBEISPIEL 4

Blutzuckersenkende Wirkung und lipolytische Wirkung:

[0436] 6 Wochen alten männlichen ddY-Mäusen (bezogen von der Firma Nippon Charles Liver) wurde Glukose in einer Dosis von 2 g/kg subkutan verabreicht. Die Tiere wurden auch mit jeder der Testverbindungen via oraler oder intraperitonealer Verabreichung in einer Dosis von 0,1 ml pro 10 g Körpergewicht behandelt. Nach 1 Stunde wurde eine Blutprobe von der Bauchaorta genommen, von der das Serum abgetrennt wurde, das als Probe diente.

Blutzuckersenkende Wirkung:

[0437] Die wie oben hergestellten Proben wurden auf die Serumglukosekonzentration durch Auto Analyzer (SUPER Z der Firma M. C. Medical) analysiert. Für den Analyzer wurde der Glukose II HA TEST WAKO (der Firma Wako Pure Chemical) als Ausrüstung verwendet.
%-Senkung des Blutzuckers = [(A–B)/(A–C)] × 100, worin A der Glukosekonzentration vor der Beladung mit Glukose entspricht, B der Glukosekonzentration nach Verabreichung der Verbindung entspricht und C das gewöhnliche Niveau der Glukosekonzentration ist.
[0438] Die Verbindung aus Beispiel 31 zeigte eine Blutzuckerabnahme von bis zu 34,5% durch orale Verabreichung und die Verbindung aus Beispiel 2 zeigte eine 77,1%ige Abnahme des Blutzuckers durch intraperitoneale Verabreichung. Daher wurde bewiesen, daß die Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung als ein Medikament für die therapeutische und präventive Behandlung von Diabetes wirksam ist.

Lipolytische Wirkung:

[0439] Die Menge an freier Fettsäure in den Proben wurde unter Verwendung von NEFA HA TEST WAKO (der Firma Wako Pure Chemical) bestimmt. Die Verbindungen aus den Beispielen 31 und 7 haben gezeigt, daß sie die lipolytische Wirkung um 32,4% und 47,7% durch eine orale Verabreichung von 30 beziehungsweise 100 mg/kg erhöhen. Die Verbindung aus Beispiel 2 zeigte eine Erhöhung von 67,2% durch eine intraperitoneale Verabreichung von 10 mg/kg. Dies zeigt, daß diese Verbindungen lipolytische Aktivität besitzen. Daher wur-

de gezeigt, daß sie als Medikamente für die präventive und therapeutische Behandlung von Hyperlipämie und für die therapeutische Behandlung von Fettsucht nützlich sind.

TESTBEISPIEL 5

Toxizitätstest:

[0440] Die Verbindungen aus Beispiel 7 und 31 wurden 6 Wochen alten männlichen ddY-Mäusen (bezogen von der Firma Nippon Charles Liver) in einer Dosis von 100 mg/kg verabreicht. Bei allen 8 Mäusen wurde kein tödlicher Fall festgestellt, was der Fall für andere Verbindungen war, so dass die Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung geringe Toxizität zeigte.

Wirkung der Erfindung:

[0441] Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung sind neu und sind nützlich für die Verwendung in Arzneimittelzusammensetzungen für die therapeutische und präventive Behandlung von Krankheiten, die mit β3 in Zusammenhang stehen, wie z. B. Diabetes, Fettsucht und Hyperlipämie.

Tabelle 1

Verbdg. Nr.	1H-NMR ($CDCl_3$) : δ (ppm), J (Hz)	MS m/z
Zw.-Prod. 0	3. 47 (2H, t, J=6. 0), 3. 61 (2H, q, J=6. 0), 5. 11 (1H, s), 5. 29 (1H, brs), 7. 30~7. 38 (5H, m)	
Zw.-Prod. 1	(DMSO-d6) : 3. 44 (2H, bt), 4. 08 (2H, t, J=5. 7), 5. 05 (2H, s), 6. 76 (1H, dd, J=2. 1, 8. 7), 6. 96 (1H, bd, J=2. 1), 7. 10 (1H, dd, J=7. 3), 7. 24~7. 38 (6H, m), 7. 41 (1H, d, J=8. 1), 7. 52 (1H, bt), 7. 95 (1H, d, J=8. 7), 7. 97 (1H, d, J=7. 5), 11. 08 (1H, s)	361 (MH+)
Zw.-Prod. 2	(DMSO-d6) : 1. 8~2. 1 (2H, brs), 2. 93 (2H, t, J=5. 8), 4. 00 (2H, t, J=5. 8), 6. 74 (1H, dd, J=2. 2, 8. 5), 6. 96 (1H, d, J=2. 2), 7. 10 (1H, dd), 7. 27 (1H, dd), 7. 41 (1H, d, J=8. 0), 7. 95 (1H, d, J=8. 5), 7. 97 (1H, d, J=7. 7), 11. 08 (1H, s)	227 (MH+)
Beispiel 1	(DMSO-d6) : 2. 69 (d, 2H, J=5. 7) 2. 89 (s. 3H), 2. 96 (t, 2H, J=5. 2), 4. 09 (t, 2H, J=5. 2), 4. 59 (m,	546 (MH+)

	1H), 5.15 (s, 2H), 5.31 (bs, 1H), 6.76 (dd, 1H, J=8.5, 2.2), 6.96 (d, 1H, J=1.9), 7.05~7.17 (m, 3H), 7.25~7.42 (m, 6H), 7.54 (d, 2H, J=6.6), 7.96 (t, 2H, J=8.5), 11.08 (s, 1H)	
Beispiel 2	(DMSO-d6) : 2.75 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 4.14 (t, 2H, J=5.2), 4.60 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H, J=8.8, 2.2), 6.85 (d, 1H, J=8.2), 6.97 (d, 1H, J=1.9), 7.04 (dd, 1H, J=8.2, 1.9), 7.10 (m, 1H), 7.21 (d, 1H, J=1.9), 7.28 (dt, 1H, J=8.0, 1.1), 7.41 (d, 1H, J=8.0), 7.97 (m, 2H), 11.10 (s, 1H)	456 (MH+)
Zw.-Prod. 4	3.66 (q, 2H, J=5.2), 4.12 (t, 2H, J=5.2), 5.13 (s, 2H), 5.27 (bs, 1H), 6.91 (dd, 1H, J=8.5, 2.2), 7.06 (d, 1H, J=2.2), 7.26~7.41 (m, 7H), 7.52 (dd, 1H, J=8.2, 0.8), 7.80 (d, 1H, J=8.5), 7.85 (m, 1H)	362 (MH+)
Zw.-Prod. 5	3.14 (t, 2H, J=5.2), 4.09 (t, 2H, J=5.2), 6.96 (dd, 1H, J=8.5, 2.2), 7.10 (d, 1H, J=2.2), 7.28~7.41 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.81	228 (MH+)

	(d, 1H, J=8. 5), 7. 86 (m, 1H)	
Beispiel 3	(DMSO-d6) : 2. 71 (d, 2H, J=5. 5), 2. 94 (s, 3H), 2. 98 (m, 2H), 4. 14 (m, 2H), 4. 60 (m, 1H), 5. 13 (bs, 1H), 5. 16 (s, 2H), 5. 31 (bs, 1H), 7. 00 (dd, 1H, J=8. 5, 2. 4), 7. 07 (d, 1H, J=8. 5), 7. 15 (dd, 1H, J=8. 5, 2. 2), 7. 26~7. 48 (m, 7H), 7. 54 (m, 2H), 7. 64 (dd, 1H, J=7. 4, 0. 8), 8. 00 (d, 1H, J=8. 5), 8. 04 (m, 1H)	547 (MH+)
Beispiel 4	(DMSO-d6) : 2. 68 (d, 2H, J=6. 3), 2. 92 (s, 3H), 2. 96 (t, 2H, J=5. 5), 4. 13 (t, 2H, J=5. 5), 4. 54 (m, 1H), 6. 83 (d, 1H, J=8. 2), 7. 01 (septet, 2H), 7. 19 (d, 1H, J=2. 2), 7. 30 (d, 1H, J=2. 2), 7. 35 (dt, 1H, J=7. 4, 1. 1), 7. 42 (dt, 1H, J=7. 4, 1. 4), 7. 64 (d, 1H, J=8. 0), 8. 00 (d, 1H, J=8. 8), 8. 03 (d, 1H, J=7. 4)	457 (MH+)
Zw.-Prod. 6	2. 68 (s, 3H), 7. 42 (dd, 1H, J=10. 2, 8. 4), 8. 26 (ddd, 1H, J=8. 4, 4. 2, 2. 1), 8. 65 (dd, 1H, J=7. 2, 2. 1)	
Zw.-Prod.	2. 55 (s, 3H), 3. 88 (bs, 2H), 7. 0	

7	4 (ddd, 1H, J=10. 5, 8. 4, 0. 6), 7. 28～7. 35 (m, 1H), 7. 41 (ddd, 1H, J=8. 7, 2. 1, 0. 6)	
Zw.-Prod. 8	2. 61 (s, 3H), 3. 09 (s, 3H), 6. 69 (bs, 1H), 7. 25 (dd, 1H, J=9. 9, 9. 6), 7. 82 (ddd, 1H, J=8. 4, 4. 8, 2. 1), 8. 17 (dd, 1H, J=7. 5, 2. 1)	
Zw.-Prod. 9	3. 16 (s, 3H), 4. 41 (s, 2H), 6. 62 (bs, 1H), 7. 28 (t, 1H, J=9. 0), 7. 86 (ddd, 1H, J=8. 7, 4. 8, 2. 1), 8. 21 (dd, 1H, J=7. 5, 2. 1)	
Beispiel 5	(DMSO-d6;HCl) : 3. 05 (s, 3H), 3. 13 (m, 1H), 3. 31 (m, 1H), 3. 49 (m, 2H), 4. 38 (m, 2H), 4. 99 (m, 2H), 6. 31 (d, 1H, J=4. 2), 6. 84 (dd, 1H, J=8. 4, 2. 4), 7. 03 (d, 1H, J=1. 8), 7. 12 (m, 1H), 7. 26～7. 38 (m, 3H), 7. 42～7. 50 (m, 2H), 8. 01 (m, 2H), 8. 97 (bs, 2H), 9. 71 (m, 1H), 11. 19 (s, 1H)	458 (MH+)
Zw.-Prod. 10	2. 65 (s, 3H), 7. 68 (d, 1H, J=8. 4), 8. 09 (dd, 1H, J=8. 7, 2. 1), 8. 43 (d, 1H, J=2. 1)	
Zw.-Prod. 11	2. 55 (s, 3H), 4. 19 (bs, 2H), 7. 23～7. 37 (m, 3H)	

Zw.-Prod. 12	2. 61 (s, 3H), 3. 07 (s, 3H), 6. 86 (bs, 1H), 7. 54 (d, 1H, J=8. 4), 7. 75 (dd, 1H, J=8. 4, 2. 1), 8. 21 (d, 1H, J=2. 1)	
Zw.-Prod. 13	3. 10 (s, 3H), 4. 41 (s, 2H), 6. 90 (bs, 1H), 7. 58 (d, 1H, J=8. 4), 7. 78 (dd, 1H, J=8. 4, 2. 1), 8. 24 (d, 1H, J=2. 1)	
Beispiel 6	(DMSO-d6;HCl) : 3. 06 (s, 3H), 3. 17 (m, 1H), 3. 27 (m, 1H), 3. 48 (m, 2H), 4. 38 (m, 2H), 5. 00 (m, 1H), 6. 35 (d, 1H, J=4. 2), 6. 84 (dd, 1H, J=8. 4, 2. 7), 7. 02 (d, 1H, J=2. 1), 7. 12 (m, 1H), 7. 27～7. 34 (m, 2H), 7. 44 (d, 1H, J=7. 8), 7. 52～7. 59 (m, 2H), 8. 01 (m, 2H), 8. 91 (bs, 2H), 9. 55 (m, 1H), 11. 17 (s, 1H)	474 (NH+)
Beispiel 7	(DMSO-d6) : 2. 72 (m, 2H), 2. 96 (s, 3H), 2. 98 (m, 2H), 4. 11 (t, 2H, J=5. 7), 4. 35 (bs, 1H), 4. 65 (m, 1H), 5. 40 (bs, 1H), 6. 76 (dd, 1H, J=8. 5, 2. 2), 6. 96 (d, 1H, J=1. 9), 7. 07～7. 13 (m, 3H), 7. 24～7. 32 (m, 3H), 7. 41 (d, 1H, J=8. 2), 7. 96 (m, 2H), 11. 09 (s, 1H)	440 (NH+)

Zw.-Prod. 15	2. 58 (s, 3H), 4. 36 (s, 2H), 7. 15 (bs, 1H), 7. 22～7. 48 (m, 6H), 7. 62～7. 75 (m, 2H), 8. 57 (m, 1H)	
Beispiel 8	(DMSO-d6) : 2. 73 (m, 2H), 2. 98 (m, 2H), 4. 11 (m, 2H), 4. 42 (s, 2H), 4. 64 (m, 1H), 5. 38 (m, 1H), 6. 76 (d, 1H, J=8. 8), 6. 96 (s, 1H), 7. 06～7. 13 (m, 3H), 7. 20～7. 46 (m, 9H), 7. 96 (m, 2H), 11. 09 (s, 1H)	516 (NH+)
Beispiel 9	(DMSO-d6) : 2. 71 (m, 2H), 2. 96 (s, 3H), 2. 97 (m, 2H), 4. 14 (m, 2H), 4. 63 (m, 1H), 5. 39 (bs, 1H), 7. 00 (dd, 1H, J=8. 5, 2. 2), 7. 09 (m, 2H), 7. 23～7. 46 (m, 5H), 7. 64 (d, 1H, J=7. 4), 8. 02 (m, 2H)	441 (NH+)
Zw.-Prod. 17	2. 20 (s, 3H), 3. 11 (t, 2H, J=5. 2), 3. 84 (s, 2H), 4. 04 (t, 2H, J=5. 2), 6. 92 (m, 1H), 7. 08 (m, 1H), 7. 24～7. 38 (m, 3H), 7. 58 (d, 1H, J=2. 2), 7. 61 (d, 1H, J=2. 5), 7. 83 (s, 1H)	
Beispiel 10	(DMSO-d6) : 2. 05 (s, 3H), 2. 71 (m, 2H), 2. 94 (s, 2H), 2. 96 (m, 3H), 3. 84 (s, 2H), 4. 07 (m, 2H),	496 (NH+)

	4. 63 (m, 1H), 5. 39 (bs, 1H), 6. 92 (dd, 1H, J=8. 5, 2. 2), 7. 06～7. 15 (m, 3H), 7. 24 (s, 1H), 7. 27 (t, 1H, J=8. 2), 7. 46 (d, 1H, J=8. 2), 7. 65 (d, 1H, J=2. 7), 7. 68 (d, 1H, J=2. 7), 7. 86 (s, 1H), 9. 95 (s, 1H)	
Zw.-Prod. 18	(DMSO-d6) : 1. 10 (d, 3H, J=6. 3), 1. 74 (bs, 2H), 3. 19 (m, 1H), 3. 80 (m, 2H), 6. 78 (dd, 1H, J=8. 5, 2. 2), 6. 97 (d, 1H, J=1. 9), 7. 10 (t, 1H, J=7. 4), 7. 28 (t, 1H, J=7. 4), 7. 42 (d, 1H, J=8. 0), 7. 94 (d, 1H, J=8. 5), 7. 97 (d, 1H, J=8. 5), 11. 16 (s, 1H)	
Beispiel 11	(DMSO-d6) : 1. 10 (m, 3H), 2. 63 (m, 1H), 2. 78 (m, 1H), 2. 93 (s, 3／2H), 2. 94 (s, 3／2H), 3. 06 (m, 1H), 3. 90 (m, 2H), 4. 60 (m, 1H), 6. 75 (m, 1H), 6. 96 (dd, 1H, J=8. 2, 1. 9), 7. 08 (m, 3H), 7. 26 (m, 3H), 7. 42 (d, 1H, J=8. 0), 7. 96 (m, 2H), 11. 19 (s, 1H)	454 (MH+)
Zw.-Prod. 13	2. 70 (d, 1H, J=3. 3), 3. 50 (dd, 1H, J=10. 4, 8. 5), 3. 63 (dd, 1H, J=10. 4, 3. 3), 4. 92 (m, 1H), 5. 25 (s, 2H), 7. 13 (d, 1H, J=8. 5), 7.	

	30～7. 48 (m, 5H), 7. 53 (dd, 1H, J=8. 8, 2. 5), 7. 91 (d, 1H, J=2. 5)	
Zw.-Prod. 20	0. 53～0. 62 (m, 6H), 0. 91 (t, 9H, J=7. 7), 3. 31 (m, 2H), 4. 75 (t, 1H, J=5. 8), 5. 24 (s, 2H), 7. 13 (d, 1H, J=8. 8), 7. 31～7. 52 (m, 6H), 7. 87 (d, 1H, J=2. 2)	
Zw.-Prod. 21	0. 51～0. 60 (m, 6H), 0. 89 (t, 9H, J=7. 7), 2. 78 (dd, 1H, J=11. 8, 4. 4), 2. 89 (dd, 1H, J=11. 8, 7. 7), 3. 04 (m, 2H), 4. 12 (m, 2H), 4. 84 (dd, 1H, J=7. 7, 4. 4), 5. 19 (s, 2H), 6. 80～6. 86 (m, 2H), 7. 05 (d, 1H, J=8. 5), 7. 20 (m, 1H), 7. 30～7. 52 (m, 7H), 7. 86～8. 09 (m, 5H)	
Zw.-Prod. 22	0. 39～0. 57 (m, 6H), 0. 77～0. 91 (m, 9H), 3. 40～3. 52 (m, 1H), 3. 49 (d, 2H, J=5. 2), 3. 55～3. 68 (m, 1H), 3. 75 (m, 1H), 3. 88～4. 17 (m, 2H), 5. 10 (s, 2H), 5. 14 (d, 2H, J=10. 2), 6. 70～6. 83 (m, 2H), 7. 00 (dd, 1H, J=18. 1, 8. 8), 7. 20 (dd, 1H, J=8. 0, 4. 7), 7. 27～7. 50 (m, 12H), 7. 80～8. 00 (m, 4H)	745 (M+)
Zw.-Prod. 23	0. 40～0. 58 (m, 6H), 0. 79～0. 92 (m, 9H), 3. 42～3. 50 (m, 3H), 3. 49	

	(d, 2H, J=7. 7), 3. 55~3. 66 (m, 1H), 3. 71 (m, 1H), 3. 86~4. 16 (m, 2H), 5. 03 (d, 2H, J=2. 5), 5. 18 (d, 2H, J=16. 5), 6. 71~6. 85 (m, 2H), 7. 16~7. 45 (m, 16H), 7. 88 (m, 1H), 7. 96 (d, 1H, J=7. 1)	
Zw.-Prod. 24	0. 40~0. 58 (m, 6H), 0. 79~0. 92 (m, 9H), 2. 98 (s, 3H), 3. 42~3. 50 (m, 1H), 3. 49 (d, 2H, J=7. 7), 3. 55~3. 66 (m, 1H), 3. 17 (m, 1H), 3. 86~4. 16 (m, 2H), 5. 03 (d, 2H, J=2. 5), 5. 18 (d, 2H, J=16. 5), 6. 71~6. 85 (m, 2H), 7. 16~7. 45 (m, 16H), 7. 88 (m, 1H), 7. 96 (d, 1H, J=7. 1)	
Zw.-Prod. 25	2. 86 (d, 1H, J=3. 6), 3. 56 (dd, 1H, J=10. 7, 8. 5), 3. 70 (dd, 1H, J=10. 7, 3. 6), 5. 06 (dt, 1H, J=8. 5, 3. 6), 7. 58 (t, 1H, J=7. 7), 7. 75 (ddd, 1H, J=7. 7, 1. 1, 0. 5), 8. 20 (m, 1H), 8. 30 (dd, 1H, J=2. 2, 1. 6)	
Zw.-Prod. 28	(DMSO-d6) : 0. 50 (m, 6H), 0. 83 (m, 9H), 2. 72 (m, 2H), 2. 96 (s, 3H), 2. 98 (m, 2H), 4. 08 (m, 2H), 4. 75 (m, 1H), 5. 04 (s, 2H), 6. 76 (dd, 1H, J=8. 8, 2. 2), 6. 96 (d, 1H,	

	J=1. 9), 7. 07~7. 13 (m, 3H), 7. 24~7. 32 (m, 3H), 7. 41 (d, 1H, J=8. 2), 7. 96 (m, 2H), 11. 09 (s, 1H)	
Zw.-Prod. 29	2. 72 (s, 3/2H), 2. 73 (s, 3/2H), 4. 46 (s, 2H), 7. 70 (dd, 1H, J=7. 8, 7. 8), 8. 11 (ddd, 1H, J=7. 8, 1. 8), 8. 21 (ddd, 1H, J=7. 8, 1. 8), 8. 45 (dd, 1H, J=1. 8, 1. 8)	
Beispiel 16	(DMSO-d6;HCl) : 2. 41 (d, 3H), 3. 16 (m, 1H), 3. 35 (m, 1H), 3. 49 (m, 2H), 4. 42 (m, 2H), 5. 21 (d, 1H, J=10. 4), 6. 48 (bs, 1H), 6. 84 (d, 1H, J=8. 2), 7. 04 (d, 1H, J=1. 9), 7. 11 (t, 1H, J=7. 4), 7. 29 (m, 1H), 7. 44 (d, 2H, J=8. 0Hz), 7. 50~7. 78 (m, 4H), 7. 88 (s, 1H), 8. 00 (d, 2H, J=8. 0), 9. 22 (bs, 1H), 9. 56 (bs, 1H), 11. 29 (s, 1H)	440 (MH+)
Beispiel 17	(DMSO-d6;HCl) : 3. 16 (m, 1H), 3. 28 (m, 1H), 3. 50 (m, 2H), 4. 41 (m, 2H), 5. 08 (m, 1H), 6. 84 (dd, 1H, J=8. 2, 2. 2), 7. 03 (d, 1H, J=1. 9), 7. 11 (t, 1H, J=7. 4), 7. 15~7. 55 (m, 7H), 7. 74 (m, 1H), 8. 01 (m, 2H), 9. 09 (bs, 1H), 9. 38 (bs, 1H), 11. 25 (s, 1H)	390 (MH+)

Beispiel 18	(DMSO-d6) : 2. 77 (m, 2H), 3. 00 (t, 2H, J=5. 5), 4. 12 (t, 2H, J=5. 5), 4. 68 (m, 1H), 5. 17 (br. s, 1H), 6. 76 (dd, 1H, J=8. 5, 2. 2), 6. 96 (d, 1H, J=2. 2), 7. 09 (m, 2H), 7. 28 (m, 1H), 7. 41 (d, 1H, J=8. 0), 7. 53 (dd, 1H, J=8. 8, 2. 2), 7. 87 (d, 1H, J=2. 2), 7. 97 (m, 2H), 11. 10 (s, 1H)	408 (MH+)
Beispiel 19	(DMSO-d6 ; 2HCl) : 3. 06 (1H, m), 3. 20 (1H, m), 3. 49 (2H, m), 4. 39 (2H, m), 4. 95 (1H, m), 6. 19 (1H, br. s), 6. 84 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 00 (1H, d, J=8. 5), 7. 03 (1H , d, J=2. 2), 7. 12 (2H, m), 7. 30 (2H, m), 8. 01 (2H, m), 8. 96 (1H, b r. s), 9. 19 (1H, br. s), 10. 60 (1 H, br. s), 11. 21 (1H, s)	378 (MH+)
Beispiel 20	(CD3 OD) : 3. 20~3. 29 (2H, m), 3. 53 (2H, t, J=4. 7), 4. 38 (2H, t, J =4. 7), 4. 90 (1H, m), 5. 07 (2H, s), 6. 82 (1H, d, J=8. 2), 6. 87 (1H , dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 95 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 7. 05 (1H, d, J=1. 1), 7. 12 (1H, dd, J=7. 1, 1. 1), 7. 18~7. 46 (7H, m), 7. 86 (1H, d, J= 1. 9), 7. 94 (2H, d, J=8. 5)	505 (MH+)

Beispiel 21	(DMSO-d6) : 3. 00 (1H, m), 3. 11 (1H, m), 3. 39 (2H, m), 4. 33 (2H, m), 4. 80 (1H, m), 5. 86 (1H, m), 6. 25 (2H, s), 6. 79 (2H, s), 6. 83 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 02 (1H, d, J=2. 5), 7. 12 (1H, m) 7. 30 (1H, m), 7. 44 (1H, d, J=8. 2), 7. 90～8. 02 (3H, m), 8. 08 (1H, s), 8. 60 (1H, br. s), 10. 02 (1H, s), 11. 17 (1H, s)	415 (MH+)
Beispiel 22	(CD3 OD) : 2. 92 (1H, m), 3. 04 (1H, m), 3. 63 (2H, m), 4. 18 (2H, m), 4. 82 (1H, m), 5. 11 (2H, s), 6. 73 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 80 (1H, d, J=8. 2), 6. 88 (1H, m), 6. 93 (1H, d, J=1. 9), 7. 10 (1H, dd, J=8. 2), 7. 24～7. 52 (8H, m), 7. 86～7. 95 (2H, m)	490 (MH+)
Beispiel 23	(DMSO-d6 ; HCl) : 2. 82～3. 00 (2H, m), 3. 44 (2H, m), 4. 34 (2H, m), 4. 46 (1H, m), 6. 83 (2H, s), 6. 86 (1H, m), 7. 04 (1H, d, J=2. 2), 7. 12 (1H, dd, J=8. 0), 7. 30 (1H, dd, J=6. 6, 7. 7), 7. 44 (1H, d, J=8. 5), 7. 72 (1H, m), 8. 02 (2H, d, J=8. 2), 8. 91 (1H, br. s), 9. 28 (1H, br. s), 9. 76 (1H, s), 11. 18 (1H, s)	400 (MH+)

Beispiel 24	(DMSO-d6) : 2. 61 (6H, s), 2. 73 (2H, m), 3. 00 (2H, m), 4. 11 (2H, m), 4. 61 (1H, m), 5. 16 (2H, s), 5. 38 (1H, m), 6. 76 (1H, m), 6. 96 (1H, s), 7. 02 (1H, d, J=8. 8), 7. 10 (2H, m), 7. 24~7. 46 (6H, m), 7. 56 (2H, m), 7. 97 (2H, m), 11. 09 (1H, m)	575 (MH+)
Beispiel 25	(DMSO-d6;HCl) : 2. 67 (6H, s), 3. 04 (1H, m), 3. 18 (1H, m), 3. 45 (2H, m), 4. 39 (2H, m), 4. 93 (1H, m), 6. 11 (1H, br. s), 6. 83 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 6. 91 (1H, m), 7. 03 (2H, m), 7. 11 (1H, m), 7. 30 (1H, m), 7. 35 (1H, d, J=2. 2), 7. 44 (1H, d, J=7. 7), 8. 00 (2H, m), 8. 72 (1H, s), 8. 99 (1H, br. s), 9. 28 (1H, br. s), 10. 07 (1H, s), 11. 25 (1H, s)	485 (MH+)
Beispiel 26	(DMSO-d6;2HCl) : 2. 81 (s, 3H), 3. 17 (m, 1H), 3. 27 (m, 1H), 3. 48 (m, 2H), 4. 38 (m, 2H), 5. 00 (m, 2H), 6. 35 (d, 1H, J=4. 2), 6. 84 (dd, 1H, J=8. 4, 2. 7), 7. 02 (d, 1H, J=2. 1), 7. 12 (m, 1H), 7. 27~7. 34 (m, 2H), 7. 44 (d, 1H, J=7. 8), 7. 52~7. 59 (m, 2H), 8. 01 (m, 2H),	482 (MH+)

	8. 91 (bs. 2H), 10. 21 (bs. 2H), 11. 17 (s, 1H)	
Beispiel 27	(DMSO-d6; 2HCl) : 2. 80 (s, 3H), 3. 17 (m, 1H), 3. 27 (m, 1H), 3. 48 (m, 2H), 4. 38 (m, 2H), 5. 00 (m, 2H), 6. 35 (d, 1H, J=4. 2), 6. 84 (dd, 1H, J=8. 4, 2. 7), 7. 02 (d, 1H, J=2. 1), 7. 12 (m, 1H), 7. 27~7. 34 (m, 2H), 7. 44 (d, 1H, J=7. 8), 7. 52~7. 59 (m, 2H), 8. 01 (m, 2H), 8. 91 (bs, 2H), 9. 55 (m, 1H), 10. 21 (bs, 2H), 11. 17 (s, 1H)	392 (MH+)
Zw.-Prod. 30	2. 79 (dd, 1H, J=5. 7, 2. 7), 3. 17 (dd, 1H, J=5. 7, 4. 2), 4. 15 (m, 1H), 7. 01~7. 31 (m, 4H)	
Beispiel 28	(DMSO-d6; HCl) : 3. 19 (m, 1H), 3. 32 (m, 1H), 3. 49 (m, 2H), 4. 40 (t, 2H, J=5. 1), 5. 32 (m, 1H), 6. 34 (d, 1H, J=3. 9), 6. 84 (dd, 1H, J=8. 7, 2. 4), 7. 03 (d, 1H, J=2. 2), 7. 12 (m, 1H), 7. 19~7. 34 (m, 3H), 7. 36~7. 46 (m, 2H), 7. 59 (dt, 2H, J=7. 5, 1. 8), 8. 01 (d, 2H, J=8. 4)	365 (MH+)
Zw.-Prod. 31	4. 39 (s, 2H), 5. 15 (s, 2H), 7. 04 (m, 2H), 7. 32~7. 46 (m, 5H), 7. 9	

	7 (m, 2H)	
Zw.-Prod. 32	(DMSO-d6) : 2. 72 (m, 2H), 2. 97 (t, 2H, J=5. 4), 4. 10 (t, 2H, J=5. 4), 4. 61 (m, 1H), 5. 26 (bs, 1H), 6. 76 (dd, 1H, J=8. 7, 2. 1), 6. 93 ~6. 98 (m, 3H), 7. 09 (m, 1H), 7. 24~7. 46 (m, 9H), 7. 95 (t, 2H, J=8. 4), 11. 07 (s, 1H)	
Beispiel 29	(DMSO-d6) : 2. 69 (m, 2H), 2. 96 (m, 2H), 4. 10 (m, 2H), 4. 58 (m, 1H), 5. 12 (bs, 1H), 6. 67~6. 78 (m, 3H), 6. 96 (d, 1H, J=1. 2), 7. 06 ~7. 18 (m, 3H), 7. 27 (m, 1H), 7. 41 (d, 1H, J=8. 1), 7. 95 (m, 2H), 9. 21 (bs, 1H), 11. 06 (s, 1H)	363 (MH+)
Zw.-Prod. 33	(DMSO-d6) : 2. 62 (dd, 1H, J=12. 1, 8. 5), 2. 83 (m, 1H), 2. 94 (m, 2H), 4. 07 (m, 2H), 5. 10 (m, 1H), 5. 23 (bs, 1H), 6. 76 (dd, 1H, J=8. 5, 2. 2), 6. 96 (m, 2H), 7. 03 (d, 1H, J=8. 2), 7. 11 (m, 1H), 7. 20 (m, 1H), 7. 25~7. 33 (m, 2H), 7. 34~7. 42 (m, 3H), 7. 94~7. 97 (m, 3H), 7. 97 (m, 2H), 11. 11 (s, 1H)	
Beispiel 30	(DMSO-d6 ; AcOH) : 1. 89 (s, 3H), 2. 69 (m, 1H), 2. 85 (m, 1H), 2. 99	363 (MH+)

	(m, 2H), 4. 13 (t, 2H, J=5. 2), 4. 91 (m, 1H), 6. 77 (m, 3H), 6. 96～7. 14 (m, 3H), 7. 24～7. 33 (m, 2H), 7. 41 (d, 1H, J=8. 0), 7. 97 (m, 2H), 11. 10 (s, 1H)	
Beispiel 31	(DMSO-d6) : 2. 6～2. 67 (2H, m), 2. 97 (2H, bt), 4. 11 (2H, bt), 4. 66 (1H, bt), 5. 33 (1H, brs), 6. 76 (1H, dd, J=2. 1, 8. 4), 6. 96 (1H, d, J=2. 1), 7. 10 (1H, dd, J=8. 0), 7. 2～7. 38 (6H, m), 7. 41 (1H, d, J=7. 8), 7. 95 (1H, d, J=8. 7), 7. 97 (1H, d, J=7. 5), 11. 08 (1H, s)	347 (MH+)
Beispiel 34	2. 83 (1H, dd, J=9, 12. 3), 3. 04 (1H, dd, J=3. 6, 12. 3), 3. 1～3. 16 (2H, m), 4. 19 (2H, t, J=5. 1), 4. 78 (1H, dd, J=3. 6, 9), 7. 04 (1H, dd, J=2. 7, 9. 0), 7. 26～7. 48 (9H, m), 7. 55 (1H, bd, J=8. 4), 7. 90 (1H, bd)	348 (MH+)
Beispiel 35	(DMSO-d6) : 1. 12 (3H, d, J=6. 3), 2. 77 (2H, d, J=6. 0), 3. 07 (1H, q, J=6. 3), 3. 42 (2H, t, J=6. 0), 4. 49～4. 56 (1H, m), 4. 60～4. 66 (1H, m), 4. 71 (1H, t, J=5. 8), 5. 32 (1H, bd), 6. 73 (1H, dd, J=2. 2, 6. 3), 6. 94 (1H, d, J=2. 2), 7. 1	361 (MH+)

	0 (1H, dd), 7. 20~7. 39 (6H, m), 7. 42 (1H, d, J=8. 0), 7. 95 (1H, d, J=8. 8), 7. 98 (1H, d, J=9. 0), 11. 08 (1H, s)	
Zw.-Prod. 34	(DMSO-d6) : 1. 85 (s, 3H), 3. 45 (q, 2H, J=5. 8), 4. 06 (t, 2H, J=5. 8), 6. 77 (dd, 1H, J=8. 5, 2. 2), 6. 97 (d, 1H, J=2. 2), 7. 10 (m, 1H), 7. 28 (m, 1H), 7. 41 (d, 1H, J=8. 0), 7. 97 (m, 2H), 8. 15 (m, 1H), 11. 11 (s, 1H)	
Zw.-Prod. 35	1. 85 (s, 3H), 3. 49 (q, 2H, J=5. 8), 4. 23 (t, 2H, J=5. 8), 7. 22 (m, 2H), 7. 41 (m, 1H), 7. 52 (d, 1H, J=8. 0), 8. 10 (m, 1H), 8. 18 (d, 1H, J=8. 2), 8. 81 (s, 1H), 11. 74 (bs, 1H)	
Zw.-Prod. 37	(DMSO-d6) : 2. 75 (m, 2H), 3. 02 (t, 2H, J=5. 5), 4. 27 (t, 2H, J=4. 7), 4. 66 (m, 1H), 5. 31 (d, 1H, J=4. 1), 7. 18~7. 26 (m, 3H), 7. 27~7. 45 (m, 5H), 7. 52 (d, 1H, J=8. 0), 8. 19 (d, 1H, J=8. 0), 8. 83 (s, 1H), 11. 71 (s, 1H)	392 (MH+)
Beispiel 36	(DMSO-d6) : 2. 73 (m, 2H), 3. 03 (t, 2H, J=5. 6), 4. 27 (t, 2H, J=4.	378 (MH+)

	8), 4. 65 (m, 1H), 5. 31 (d, 1H, J= 4. 1), 7. 16~7. 25 (m, 3H), 7. 27~ 7. 46 (m, 5H), 7. 52 (d, 1H, J= 8. 0), 8. 18 (d, 1H, J=8. 0), 8. 83 (s , 1H), 11. 71 (s, 1H)	
Zw.-Prod. 38	(CDC13) : 3. 66 (2H, m), 4. 13 (2H , m), 5. 12 (2H, s), 5. 26 (1H, br. s), 7. 01 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 7 . 23~7. 50 (8H, m), 7. 80 (1H, m), 7. 99~8. 60 (2H, m)	378 (MH+)
Zw.-Prod. 39	(DMSO-d6) : 2. 93 (2H, t, J=5. 8) , 4. 04 (2H, t, J=8. 8, 2. 5), 7. 39 ~7. 49 (2H, m), 7. 61 (1H, d, J=2. 5), 7. 95 (1H, dd, J=6. 9, 1. 9), 8 . 23 (2H, m)	244 (MH+)
Beispiel 37	(CDC13) : 2. 82~2. 95 (2H, m), 2. 91 (3H, s), 3. 09 (2H, m), 3. 95 (3 H, br. s), 4. 18 (2H, t, J=5. 2), 4 . 75 (1H, m), 5. 11 (2H, s), 6. 99 (1H, d, J=8. 5), 7. 05 (1H, dd, J=8 . 5, 2. 2), 7. 18 (1H, dd, J=8. 5, 2 . 2), 7. 34 (1H, d, J=2. 5), 7. 35~ 7. 46 (7H, m), 7. 51 (1H, d, J=1. 9), 7. 80 (1H, m), 8. 03 (1H, d, J=8 . 8), 8. 05 (1H, dd, J=6. 3, 1. 4)	563 (MH+)
Beispiel	(DMSO-d6;HC1) : 2. 95 (3H, s), 3	473

38	.08 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.47 (2H, m), 4.44 (2H, m), 4.92 (1H, m), 6.12 (1H, d, J=3.8), 6.94 (1H, d, J=8.2), 7.09 (1H, dd, J=8.2, 1.9), 7.17 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.27 (1H, d, J=1.9), 7.46 (2H, m), 7.69 (1H, d, J=2.2), 7.98 (1H, m), 8.27 (2H, m), 8.82 (1H, br. s), 9.06 (2H, br. s), 10.06 (1H, s)	(MH+)
Zw.-Prod. 40	(CDC13) : 2.87 (6H, s), 4.39 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.89 (1H, br. s), 7.03 (1H, dd, J=8.5, 2.7), 7.35~7.46 (5H, m), 7.74 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 8.10 (1H, d, J=2.2)	427 (M+)
Beispiel 39	(DMSO-d6) : 2.61 (6H, m), 2.67 (2H, d, J=6.6), 2.95 (2H, m), 4.13 (2H, m), 4.56 (1H, m), 5.16 (2H, s), 5.28 (1H, d, J=4.1), 7.01 (1H, d, J=8.5), 7.09 (2H, dd, J=8.5, 2.2), 7.33 (1H, d, J=7.4), 7.35~7.40 (3H, m), 7.44 (2H, m), 7.55 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.96 (1H, m), 8.23 (2H, m)	592 (MH+)
Beispiel 40	(DMSO-d6;HCl) : 2.67 (6H, s), 2.99 (1H, m), 3.12 (1H, m), 3.12 (1H, m), 3.35 (1H, s), 3.39 (2H, m	502 (MH+)

	), 4. 84 (1H, m), 5. 98 (1H, br. s), 6. 88 (1H, d, J=8. 2), 7. 02 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 7. 15 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 34 (1H, d, J=1. 9), 7. 46 (2H, m), 7. 67 (1H, d, J=2. 2), 7. 98 (1H, m), 8. 27 (2H, m), 8. 61 (2H, br. s), 10. 01 (1H, br. s)	
Beispiel 41	(DMSO-d6;HCl) : 3. 00 (3H, s), 3. 08 (1H, m), 3. 26 (1H, m), 3. 47 (2H, m), 4. 43 (2H, m), 5. 00 (1H, m), 6. 25 (1H, m), 7. 12~7. 20 (3H, m), 7. 30~7. 40 (2H, m), 7. 40~7. 51 (2H, m), 7. 69 (1H, d, J=2. 2), 7. 98 (1H, m), 8. 27 (2H, m), 9. 05 (2H, br), 9. 87 (1H, br)	457 (MH+)
Zw.-Prod. 41	(CDCl3) : 2. 71 (1H, br. s), 2. 79 (6H, s), 3. 51 (1H, dd, J=10. 2, 8. 5), 3. 59 (1H, dd, J=10. 4, 3. 6), 4. 48 (1H, dd, J=8. 5, 3. 6), 5. 12 (2H, s), 6. 89 (1H, br. s), 6. 95 (1H, d, J=8. 2), 7. 09 (1H, dd, J=8. 5, 1. 6), 7. 33~7. 45 (5H, m), 7. 52 (1H, d, J=1. 9)	430 (MH+)
Zw.-Prod. 42	(CDCl3) : 0. 52~0. 63 (6H, m), 0. 87~0. 94 (9H, m), 2. 77 (6H, s), 3. 28~3. 33 (2H, m), 4. 71 (1H, m), 5. 10 (2H, s), 6. 83 (1H, br. s), 6	

	. 93 (1H, dd, J=8. 5, 5. 2), 7. 05 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 37~7. 43 (5H, m), 7. 50 (1H, d, J=2. 2)	
Zw.-Prod. 43	(CDCl3) : 0. 50~0. 59 (6H, m), 0. 89 (9H, m), 2. 76 (6H, s), 2. 71~2. 79 (1H, m), 2. 89 (1H, dd, J=11. 8, 8. 2), 3. 06 (2H, t, J=5. 2), 4. 15 (2H, t, J=5. 2), 4. 80 (1H, dd, J=8. 2, 4. 1), 5. 09 (2H, s), 6. 90 (1H, d, J=8. 2), 6. 93 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 05 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 07 (1H, d, J=2. 2), 7. 29 (1H, dd, J=7. 4, 1. 1), 7. 34 (1H, dd, J=5. 2, 1. 6), 7. 36~7. 45 (5H, m), 7. 49~7. 54 (2H, m), 7. 80 (1H, d, J=8. 5), 7. 85 (1H, m)	690 (MH+)
Beispiel 42	(CDCl3) : 2. 78 (6H, s), 2. 72~2. 78 (1H, m), 2. 99 (1H, dd, J=11. 8, 3. 6), 3. 11 (2H, m), 4. 17 (2H, m), 4. 68 (1H, m), 5. 11 (2H, s), 6. 93 (1H, d, J=8. 5), 6. 94 (1H, dd, J=8. 5, 1. 9), 7. 08~7. 12 (2H, m), 7. 30 (1H, m), 7. 34 (1H, m), 7. 36~7. 42 (5H, m), 7. 52 (2H, m), 7. 81 (1H, d, J=8. 5), 7. 86 (1H, m)	576 (MH+)
Beispiel 43	(DMSO-d6;HCl) : 2. 67 (6H, s), 3. 06 (1H, m), 3. 19 (1H, m), 3. 48 (	486 (MH+)

	2H, m), 4. 42 (2H, m), 4. 88 (1H, m), 6. 11 (1H, d, J=3. 3), 6. 88 (1H, d, J=8. 2), 7. 03 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 7. 07 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 7. 41～7. 50 (4H, m), 7. 66 (1H, d, J=8. 2), 8. 06 (2H, m), 8. 71 (1H, s), 8. 88 (1H, br. s), 9. 04 (1H, br. s), 10. 01 (1H, s)	
Zw.-Prod. 44	(CDC13) : 0. 50～0. 59 (6H, m), 0. 88 (9H, m), 2. 17 (3H, s), 2. 74 (1H, m), 2. 76 (6H, s), 2. 87 (1H, dd, J=11. 8, 8. 2), 3. 02 (2H, t, J=4. 9), 3. 77 (2H, s), 4. 08 (2H, t, J=4. 9), 4. 80 (1H, dd, J=8. 0, 3. 8), 5. 08 (2H, s), 6. 86 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 90 (1H, d, J=8. 5), 7. 01 (1H, d, J=1. 9), 7. 04 (1H, dd, J=8. 5, 1. 9), 7. 31 (1H, dd, J=8. 2, 1. 6), 7. 35～7. 44 (5H, m), 7. 51～7. 58 (3H, m), 7. 78 (2H, m)	745 (MH+)
Beispiel 44	(CDC13) : 2. 18 (3H, s), 2. 78 (6H, s), 2. 72～2. 78 (1H, m), 2. 97 (1H, dd, J=11. 8, 3. 6), 3. 07 (2H, m), 3. 77 (2H, s), 4. 10 (2H, m), 4. 68 (1H, m), 5. 10 (2H, s), 6. 89 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 91 (1H, d, J=8. 5), 7. 02 (1H, d, J=1. 9), 7. 04 (1H, dd, J=8. 5, 1. 9), 7. 32 (1	631 (MH+)

	H, dd, J=8. 2, 1. 7), 7. 35~7. 41 (5H, m), 7. 51~7. 57 (3H, m), 7. 79 (2H, m)	
Beispiel 45	(DMSO-d6;HCl) : 2. 06 (3H, s), 2. 67 (6H, s), 2. 86~3. 10 (2H, m), 3. 26 (2H, m), 3. 86 (2H, s), 4. 24 (2H, m), 4. 76 (1H, m) 5. 80 (1H, br. s), 6. 85 (1H, d, J=8. 2), 6. 99 (2H, m), 7. 18 (1H, d, J=2. 1), 7. 32 (1H, d, J=2. 1), 7. 48 (1H, d, J=8. 0), 7. 70 (2H, m), 7. 88 (1H, s), 10. 01 (1H, s)	541 (MH+)
Beispiel 46	(DMSO-d6) : 2. 7~2. 86 (2H, m), 2. 95~3. 11 (2H, m), 4. 07~4. 13 (2H, m), 4. 84 (1H, br. s), 5. 69 (1H, br. s), 6. 76 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 96 (1H, d, J=2. 2), 7. 10 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0), 7. 27 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0), 7. 41 (1H, d, J=8. 0), 7. 62 (1H, d, J=8. 0, 8. 0), 7. 84 (1H, d, J=8. 0), 7. 95 (1H, d, J=8. 5), 7. 98 (1H, d, J=8. 0), 8. 10 (1H, m), 8. 25 (1H, br. s), 11. 09 (1H, s)	392 (MH+)
Beispiel 47	(DMSO-d6) : 2. 68 (2H, d, J=6. 3), 2. 96 (2H, br. t, J=5. 5), 4. 10 (2H, br. t, J=5. 5), 4. 50 (1H, br.	362 (MH+)

	t), 4. 96 (2H, s), 5. 14 (1H, br. s), 6. 42 (1H, d, J=7. 7), 6. 48 (1H, d, J=7. 7), 6. 59 (1H, br. s), 6. 76 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 94 (1H, dd, J=7. 7, 7. 7), 6. 96 (1H, d, J=2. 2), 7. 10 (1H, dd, J=8. 0, J=8. 0), 7. 27 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0), 7. 41 (1H, d, J=8. 0), 7. 95 (1H, d, J=8. 5), 7. 97 (1H, d, J=8. 0), 11. 08 (1H, s)	
Beispiel 48	(DMSO-d6) : 2. 89 (6H, s), 2. 94~3. 02 (2H, m), 3. 29~3. 36 (2H, m), 4. 10 (2H, br. t), 4. 63 (1H, br. s), 5. 41 (1H, br. s), 6. 76 (1H, d, J=8. 8), 6. 95 (1H, s), 7. 0~7. 13 (3H, m), 7. 2~7. 3 (3H, m), 7. 92~8. 0 (2H, m), 11. 09 (1H, s)	469 (MH+)
Beispiel 49	(DMSO-d6) : 2. 06 (3H, s), 2. 68 (2H, d, J=6. 0), 2. 89 (3H, s), 2. 93 (2H, m), 3. 83 (2H, s), 4. 06 (2H, m), 4. 58 (1H, m), 5. 16 (2H, s), 5. 30 (1H, br. s), 6. 92 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 7. 07 (1H, d, J=8. 5), 7. 15 (2H, m), 7. 26~7. 50 (5H, m), 7. 53 (2H, m), 7. 67 (2H, m), 7. 85 (1H, s), 9. 95 (1H, s)	602 (MH+)
Beispiel	(DMSO-d6 ; HCl) : 2. 06 (3H, s), 2	512

50	.95 (3H, s), 3.05 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.42 (2H, m), 3.87 (2H, s), 4.34 (2H, m), 4.89 (1H, m), 6.08 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.5), 6.99 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=9.6), 7.20 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.48 (1H, d, J=8.5), 7.70 (2H, m), 7.89 (1H, s), 8.86 (2H, br. s), 10.03 (2H, br)	(MH+)
Beispiel 51	(DMSO-d6) : 2.73 (1H, dd, J=12.1, 9.6), 2.90 (3H, s), 2.99 (1H, dd, J=12.1, 3.6), 3.07 (2H, q, J=4.9), 3.49 (1H, s), 3.77 (2H, s), 4.11 (2H, t, J=4.9), 4.67 (1H, dd, J=9.6, 3.6), 5.10 (2H, s), 6.69 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 6.86 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=8.5), 7.04 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J=8.8, 1.9), 7.32~7.50 (7H, m), 7.53 (1H, m)	560 (MH+)
Beispiel 52	(DMSO-d6 ; 2HCl) : 2.95 (3H, s), 3.07 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.43 (2H, m), 3.94 (2H, s), 4.37 (2H, m), 4.91 (1H, m), 6.09 (1H, br. s), 6.94 (1H, d, J=8.5), 7.05 (2H, m), 7.25 (3H, m), 7.45 (1H, s), 7.83 (2H, m), 8.82 (1H, s), 8.94 (1H, br. s), 9.22 (1H, br. s), 9.	470 (MH+)

	80 (1H, br), 10. 06 (1H, s), 10. 03 (2H, br. s)	
Zw.-Prod. 45	(CDC13) : 1. 36 (6H, d, J=9. 6), 3. 29 (1H, m), 4. 40 (2H, s), 5. 20 (2H, s), 6. 79 (1H, s), 7. 05 (1H, d, J=8. 5), 7. 35~7. 47 (5H, m), 7. 78 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 8. 21 (1H, d, J=2. 2)	
Beispiel 53	(DMSO-d6) : 1. 16 (6H, d, J=6. 9), 2. 69 (2H, d, J=6. 3), 2. 96 (2H, t, J=5. 2), 3. 12 (1H, m), 4. 10 (2H, t, J=5. 2), 4. 58 (1H, m), 5. 14 (2H, s), 5. 31 (1H, m), 6. 76 (1H, dd, J=8. 8, 1. 7), 6. 96 (1H, d, J=1. 9), 7. 02~7. 15 (3H, m), 7. 25~7. 44 (6H, m), 7. 54 (2H, m), 7. 97 (2H, m), 11. 10 (1H, s)	574 (MH+)
Beispiel 54	(DMSO-d6;HCl) : 1. 27 (6H, d, J=6. 9), 2. 95~3. 28 (3H, m), 3. 47 (2H, m), 4. 39 (2H, m), 4. 91 (1H, m), 6. 11 (1H, br. s), 6. 84 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 92 (1H, m), 7. 05 (2H, m), 7. 12 (1H, t, J=7. 4), 7. 30 (2H, m), 7. 44 (1H, d, J=8. 2), 8. 00 (2H, m), 8. 73 (1H, s), 8. 94 (1H, m), 9. 18 (1H, br. s), 10. 07 (1H, s), 11. 23 (1H, s)	484 (MH+)

Zw.-Prod. 46	(CDCl3) : 0. 52～0. 62 (6H, m), 0. 87～0. 94 (9H, m), 3. 03 (3H, s), 3. 3～3. 34 (2H, m), 4. 74 (1H, m), 6. 54 (1H, br. s), 7. 08～7. 2 (2H, m), 7. 57 (1H, dd, J=7. 6, 2. 2)	
Zw.-Prod. 47	(CDCl3) : 0. 51～0. 6 (6H, m), 0. 85～0. 92 (9H, m), 2. 78 (1H, dd, J=11. 8, 4. 0), 2. 87 (1H, dd, J=11. 8, 8. 0), 3. 00 (3H, s), 3. 06 (2H, t, J=5. 2), 4. 16 (2H, t, J=5. 2), 4. 84 (1H, dd, J=8. 0, 4. 0), 6. 93 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 08 (1H, d, J=2. 2), 7. 10 (1H, m), 7. 15～7. 21 (1H, m), 7. 31 (1H, m), 7. 38 (1H, m), 7. 52 (1H, d, J=8. 2), 7. 59 (1H, dd, J=8. 0, 2. 2), 7. 81 (1H, d, J=8. 5), 7. 86 (1H, m)	
Beispiel 55	(DMSO-d6 ; HCl) : 3. 05 (3H, s), 3. 12 (1H, m), 3. 29 (1H, m), 3. 48 (2H, m), 4. 43 (2H, m), 5. 01 (1H, m), 6. 31 (1H, d, J=4. 4), 7. 08 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 29 (1H, m), 7. 32～7. 50 (6H, m), 7. 66 (1H, d, J=8. 0), 8. 07 (2H, m), 8. 96 (2H, m), 9. 71 (1H, s)	459 (MH+)
Zw.-Prod.	(CDCl3) : 0. 55～0. 61 (6H, m), 0.	

48	85～0. 92 (9H, m), 2. 77 (1H, dd, J=11. 8, 4. 1), 2. 88 (1H, dd, J=11. 8, 7. 8), 2. 99 (3H, s), 3. 06 (2H, t, J=5. 2), 4. 16 (2H, t, J=5. 2), 4. 83 (1H, dd, J=7. 8, 4. 1), 7. 04 (1H, dd, J=8. 8, 2. 5), 7. 10 (1H, m), 7. 15～7. 21 (1H, m), 7. 32 (1H, d, J=2. 2), 7. 35～7. 46 (2H, m), 7. 58 (1H, dd, J=7. 7, 2. 1), 7. 80 (1H, m), 8. 03 (1H, d, J=8. 8), 8. 04 (1H, m)	
Beispiel 56	(DMSO-d6;HCl) : 3. 05 (3H, s), 3. 11 (1H, m), 3. 32 (1H, m), 3. 49 (2H, m), 4. 42 (2H, m), 4. 98 (1H, m), 6. 31 (1H, d, J=3. 3), 7. 17 (1H, dd, J=8. 8, 2. 5), 7. 27～7. 37 (2H, m), 7. 43～7. 52 (3H, m), 7. 69 (1H, d, J=2. 5), 7. 98 (1H, m), 8. 28 (2H, m), 8. 95 (2H, br. s), 9. 71 (1H, s)	475 (MH+)
Zw.-Prod. 49	(CDCl3) : 0. 54～0. 63 (6H, m), 0. 87～0. 95 (9H, m), 3. 02 (3H, s), 3. 28～3. 34 (2H, m), 4. 74 (1H, m), 6. 81 (1H, br. s), 7. 16 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 7. 40 (1H, d, J=8. 2), 7. 65 (1H, d, J=2. 2)	
Zw.-Prod.	(CDCl3) : 0. 52～0. 62 (6H, m), 0.	

50	86～0. 93 (9H, m), 2. 80 (1H, dd, J=12. 0, 4. 2), 2. 88 (1H, dd, J=12. 0, 8. 0), 2. 98 (3H, s), 3. 08 (2H, t, J=5. 2), 4. 15 (2H, t, J=5. 2), 4. 85 (1H, dd, J=8. 0, 4. 2), 6. 92 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 08 (1H, d, J=2. 2), 7. 17 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 7. 28～7. 41 (3H, m), 7. 5～7. 56 (1H, m), 7. 67 (1H, d, J=2. 2), 7. 81 (1H, d, J=8. 2), 7. 86 (1H, m)	
Beispiel 57	(DMSO-d6;HCl) : 3. 06 (3H, s), 3. 12 (1H, m), 3. 29 (1H, m), 3. 48 (2H, m), 4. 42 (2H, m), 5. 01 (1H, m), 6. 34 (1H, m), 7. 07 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 7. 31 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 7. 34～7. 41 (2H, m), 7. 45 (1H, m), 7. 52 (1H, d, J=1. 9), 7. 57 (1H, d, J=8. 2), 7. 66 (1H, m), 8. 06 (2H, m), 9. 02 (2H, br. s)	475 (MH+)
Zw.-Prod. 51	(CDCl3) : 0. 52～0. 62 (6H, m), 0. 86～0. 92 (9H, m), 2. 79 (1H, dd, J=12. 1, 4. 1), 2. 87 (1H, dd, J=12. 1, 7. 7), 2. 97 (3H, s), 3. 05 (2H, br. t), 4. 15 (2H, br. t), 4. 84 (1H, dd, J=7. 7, 4. 1), 7. 03 (1H, dd, J=8. 7, 2. 5), 7. 16 (1H, dd, J=8. 7, 2. 2), 7. 31 (1H, d, J=2. 5),	

	7. 35～7. 46 (3H, m), 7. 66 (1H, d, J=2. 2), 7. 80 (1H, m), 8. 02 (1H, d, J=8. 4), 8. 04 (1H, m)	
Beispiel 58	(DMSO-d6;HCl) : 3. 06 (3H, s), 3. 08～3. 15 (1H, m), 3. 27～3. 35 (1H, m), 3. 44～3. 53 (2H, m), 4. 40～4. 48 (2H, m), 5. 0～5. 09 (1H, m), 6. 37 (1H, br. s), 7. 17 (1H, dd, J=8. 6, 2. 2), 7. 31 (1H, dd, J=8. 2, J=1. 9), 7. 46～7. 57 (2H, m), 7. 53 (1H, d, J=1. 9), 7. 56 (1H, d, J=8. 2), 7. 68 (1H, d, J=2. 5), 7. 95～7. 99 (1H, m), 8. 23～8. 3 (2H, m), 9. 02 (1H, br. s), 9. 18 (1H, br. s), 9. 55 (1H, s)	491 (MH+)
Zw.-Prod. 52	(CDCl3) : 2. 60 (3H, s), 2. 90 (6H, s), 6. 53 (1H, br. s), 7. 19 (1H, dd, J=8. 5, 7. 7), 7. 73 (1H, m), 8. 14 (1H, dd, 7. 7, 2. 2)	
Zw.-Prod. 53	(CDCl3) : 2. 90 (6H, s), 4. 41 (2H, s), 6. 69 (1H, br. s), 7. 23 (1H, dd, J=9. 9, 8. 8), 7. 77 (1H, ddd, J=7. 0, 4. 9, 2. 2), 8. 17 (1H, dd, 7. 4, 2. 2)	
Beispiel 59	(DMSO-d6;HCl) : 2. 71 (6H, s), 3. 0～3. 14 (1H, br. s), 3. 22～3. 34	487 (MH+)

	(1H, br. s), 3. 43~3. 53 (2H, m), 4. 33~4. 46 (2H, m), 5. 02 (1H, m), 6. 34 (1H, br. s), 6. 83 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 03 (1H, d, J=2. 2), 7. 12 (1H, dd, J=7. 7, 7. 7), 7. 2~7. 38 (3H, m), 7. 44 (1H, d, J=8. 0), 7. 52 (1H, dd, J=7. 7, 2. 0), 8. 00 (2H, d, J=8. 5), 8. 94~9. 10 (1H, br. s), 9. 14~9. 30 (1H, br. s), 9. 71 (1H, s), 11. 22 (1H, s)	
Zw.-Prod. 54	(CDCl3) : 2. 60 (3H, s), 2. 89 (6H, s), 6. 85 (1H, br. s), 7. 48 (1H, d, J=8. 2), 7. 65 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 8. 17 (1H, d, 1. 9)	
Zw.-Prod. 55	(CDCl3) : 2. 90 (6H, s), 4. 41 (2H, s), 6. 90 (1H, br. s), 7. 52 (1H, d, J=8. 5), 7. 68 (1H, dd, J=8. 5, 1. 9), 8. 20 (1H, d, J=1. 9)	
Zw.-Prod. 56	(CDCl3) : 2. 79 (3H, s), 9. 08 (2H, d, J=2. 2), 9. 25 (1H, dd, J=2.2)	
Zw.-Prod. 57	(CDCl3) : 2. 63 (3H, s), 4. 19 (2H, br. s), 7. 53 (1H, dd, J=2. 2), 7. 67 (1H, dd, J=2. 2), 8. 10 (1H, dd, J=2. 2)	
	(CDCl3) : 2. 68 (3H, s), 6. 34 (1H	

Zw.-Prod. 58	br. s), 7. 79 (1H, dd, J=2. 5), 7. 92 (1H, dd, J=2. 2), 8. 34 (1H, dd, J=1. 9)	
Zw.-Prod. 59	(CDCl3) : 2. 66 (3H, s), 5. 20 (2H, s), 7. 30~7. 48 (5H, m), 7. 88 (1H, dd, J=2. 5), 8. 01 (1H, dd, J=2. 5, 1. 9), 8. 36 (1H, dd, J=1. 9)	
Zw.-Prod. 60	(CDCl3) : 2. 53 (3H, s), 3. 80 (2H, br. s), 5. 07 (2H, s), 6. 50 (1H, dd, J=1. 9), 6. 89 (1H, dd, J=1. 9), 6. 98 (1H, dd, J=2. 2), 7. 30~7. 48 (5H, m)	
Beispiel 60	(DMSO-d6 ; HCl) : 2. 73 (6H, s), 3. 0~3. 15 (1H, m), 3. 24~3. 36 (1H, m), 3. 4~3. 54 (2H, m), 4. 35~4. 46 (2H, m), 5. 05 (1H, m), 6. 38 (1H, br. s), 6. 84 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 03 (1H, d, J=2. 2), 7. 12 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0), 7. 23~7. 34 (2H, m), 7. 44 (1H, d, J=8. 0), 7. 52 (1H, d, J=8. 2), 7. 61 (1H, d, J=1. 9), 8. 01 (2H, d, J=8. 5), 8. 94~9. 08 (1H, br. s), 9. 15~9. 28 (1H, br. s), 9. 46 (1H, s), 11. 22 (1H, s)	503 (MH+)
	(CDCl3) : 2. 58 (3H, s), 3. 00 (3H	

Zw.-Prod. 61	, s), 5. 12 (2H, s), 6. 88 (1H, bs), 7. 15 (1H, d, J=2. 2), 7. 27~7. 47 (7H, m)	
Zw.-Prod. 62	(CDC13) : 3. 02 (3H, s), 4. 40 (2H, s), 5. 13 (2H, s), 6. 95 (1H, br. s), 7. 15~7. 18 (1H, m), 7. 31~7. 50 (7H, m)	
Beispiel 61	(CDC13) : 2. 74 (2H, m), 2. 86 (3H, s), 2. 96 (2H, m), 4. 00 (2H, m), 4. 68 (1H, d, J=5. 5), 4. 94 (2H, s), 6. 74 (4H, m), 6. 84 (1H, s), 7. 18 (1H, m), 7. 27~7. 39 (7H, m), 7. 85 (1H, d, J=8. 5), 7. 92 (1H, d, J=7. 4), 8. 26 (1H, br. s)	546 (MH+)
Beispiel 62	(DMSO-d6) : 2. 98 (3H, s), 3. 23 (2H, m), 3. 47 (2H, m), 4. 39 (2H, t, J=4. 7), 4. 91 (1H, d, J=10. 4), 6. 19 (1H, d, J=3. 6), 6. 57 (1H, s), 6. 64 (1H, dd, J=1. 9), 6. 73 (1H, s), 6. 84 (1H, dd, J=8. 8, 2. 5), 7. 03 (1H, d, J=2. 2), 7. 12 (1H, dd, J=7. 4), 7. 30 (1H, dd, J=7. 1), 7. 44 (1H, d, J=8. 0)	456 (MH+)
Zw.-Prod. 63	(CDC13) : 2. 73 (3H, s), 7. 05 (1H, dd, J=8. 0), 8. 06 (1H, d, J=8. 0), 8. 20 (1H, d, J=8. 2)	

Zw.-Prod. 64	(CDCl3) : 2. 75 (3H, s), 7. 10 (1H, d, J=9. 3), 8. 36 (1H, dd, J=9. 3, 2. 8), 8. 72 (1H, d, J=2. 8)	
Zw.-Prod. 65	(CDCl3) : 2. 66 (3H, s), 3. 95 (3H, s), 7. 30 (1H, d, J=8. 0), 7. 82 (1H, dd, J=8. 0, 1. 9), 7. 93 (1H, dd, J=8. 0, 1. 9)	
Zw.-Prod. 66	(CDCl3) : 2. 62 (3H, s), 3. 78 (3H, s), 3. 92 (2H, br. s), 6. 89 (1H, dd, J=7. 1, 2. 5), 6. 97 (1H, d, J=6. 9), 6. 98 (1H, d, J=2. 5)	
Zw.-Prod. 67	(CDCl3) : 2. 63 (3H, s), 3. 08 (3H, s), 3. 82 (3H, s), 7. 05 (1H, br. s), 7. 19 (1H, dd, J=8. 0), 7. 38 (1H, dd, J=8. 0, 1. 7), 7. 71 (1H, dd, J=8. 2, 1. 7)	
Zw.-Prod. 68	(CDCl3) : 2. 61 (3H, s), 3. 01 (3H, s), 3. 83 (3H, s), 4. 82 (2H, s), 7. 06 (1H, dd, J=8. 0, 7. 8), 7. 19 ~7. 30 (6H, m), 7. 52 (1H, dd, J=8. 0, 1. 9)	
Zw.-Prod. 69	(CDCl3) : 3. 01 (3H, s), 3. 87 (3H, s), 4. 49 (2H, s), 4. 83 (2H, s), 7. 11 (1H, dd, J=8. 0, 7. 8), 7. 19	

	~7. 31 (6H, m), 7. 57 (1H, dd, J=8. 0, 1. 9)	
Zw.-Prod. 70	(CDCl3) : 2. 74 (1H, d, J=8. 8), 2. 93 (3H, s), 2. 98~3. 14 (3H, m), 3. 80 (3H, s), 4. 15 (2H, m), 4. 81 (2H, m), 5. 04 (1H, d, J=8. 8), 6. 84 (1H, d, J=8. 5), 6. 87 (1H, br. s), 7. 01 (1H, d, J=8. 0), 7. 06 (1H, dd, J=7. 4), 7. 17~7. 40 (8H, m), 7. 50 (1H, d, J=7. 4), 7. 91 (1H, d, J=8. 2), 7. 96 (1H, d, J=7. 7), 8. 12 (1H, br. s)	
Zw.-Prod. 71	(DMSO-d6) : 2. 9~3. 1 (2H, m), 3. 12 (3H, s), 3. 15~3. 30 (2H, m), 4. 34~4. 44 (2H, m), 4. 76 (2H, m), 5. 30 (1H, d, J=9. 6), 6. 2~6. 4 (1H, br. s), 6. 78~6. 98 (2H, m), 7. 02~7. 38 (10H, m), 7. 44 (2H, d, J=8. 0), 7. 95 (1H, dd, J=7. 7, 8. 2), 8. 01 (2H, d, J=8. 2)	
Beispiel 63	(CD3 OD) : 2. 85 (3H, s), 2. 96~3. 20 (4H, m), 4. 21 (2H, t, J=5. 0), 4. 98 (1H, m), 6. 77 (1H, dd, J=7. 7), 6. 81 (1H, dd, J=8. 9, 2. 2), 6. 99 (1H, d, J=2. 2), 7. 07~7. 14 (2H, m), 7. 23~7. 30 (2H, m), 7. 38 (1H, d, J=8. 2), 7. 91 (2H, dd, J	456 (MH+)

	=8. 2)	
Zw.-Prod. 72	(CDC13) : 2. 65 (3H, s), 4. 05 (3H, s), 7. 08 (1H, d, J=9. 1), 8. 36 (1H, dd, J=9. 1, 3. 0), 8. 63 (1H, d, J=2. 8)	
Zw.-Prod. 73	(CDC13) : 2. 60 (3H, s), 3. 50 (2H, br. s), 3. 84 (3H, s), 6. 82 (2H, m), 7. 08 (1H, m)	
Zw.-Prod. 74	(CDC13) : 2. 63 (3H, s), 2. 97 (3H, s), 3. 93 (3H, s), 6. 39 (1H, br. s), 7. 01 (1H, d, J=9. 1), 7. 51~7. 57 (2H, m)	
Zw.-Prod. 75	(CDC13) : 2. 59 (3H, s), 2. 95 (3H, s), 3. 88 (3H, s), 4. 81 (2H, s), 6. 87 (1H, d, J=9. 1), 7. 22~7. 28 (5H, m), 7. 30 (1H, dd, J=8. 8, 2. 8), 7. 71 (1H, d, J=3. 0)	
Zw.-Prod. 76	(CDC13) : 2. 96 (3H, s), 3. 92 (3H, s), 4. 56 (2H, s), 4. 81 (2H, s), 6. 90 (1H, d, J=8. 8), 7. 22~7. 28 (5H, m), 7. 37 (1H, dd, J=9. 1, 3. 0), 7. 77 (1H, d, J=2. 8)	
Zw.-Prod. 77	(CDC13) : 2. 6~3. 0 (2H, m), 2. 94 (3H, s), 3. 04~3. 08 (2H, m), 3. 7	

	0 (3H, s), 4. 14 (2H, t, J=5. 8), 4. 79 (2H, d, J=9. 9), 4. 99 (1H, m), 6. 60 (1H, d), 6. 80～6. 86 (2H, m), 7. 03 (1H, dd, J=8. 5, 3. 0), 7. 18～7. 42 (8H, m), 7. 88～8. 00 (3H, m), 8. 07 (1H, m)	
Zw.-Prod. 78	(CD3 OD) : 3. 01 (3H, s), 3. 31 (2H, m), 3. 54 (2H, m), 4. 38 (2H, t, J=5. 0), 4. 78～4. 82 (2H, m), 5. 27 (1H, m), 6. 72～6. 95 (2H, m), 7. 05 (1H, d, J=1. 9), 7. 08～7. 48 (11H, m), 7. 95 (2H, d, J=7. 1)	
Beispiel 64	(CD3 OD) : 2. 88 (3H, s), 3. 19 (2H, m), 3. 62 (2H, m), 4. 22 (2H, m), 5. 24 (1H, m), 6. 72～7. 48 (9H, m), 7. 85～7. 95 (2H, m)	456 (MH+)
Zw.-Prod. 79	(CDC13) : 2. 61 (3H, s), 5. 45 (2H, s), 7. 22 (1H, d, J=8. 8), 7. 34～7. 55 (5H, m), 8. 26 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 8. 55 (1H, d, J=2. 5)	
Zw.-Prod. 79'	(CDC13) : 2. 57 (3H, d, J=5. 2), 2. 61 (3H, s), 4. 70 (1H, q, J=5. 5), 5. 32 (2H, s), 7. 17 (1H, d, J=8. 8), 7. 24～7. 51 (5H, m), 8. 18 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 8. 50 (1H, d, J=2. 2)	

Zw.-Prod. 80	(CDC13) : 2. 58 (3H, s), 4. 43 (2H, s), 4. 74 (1H, s), 5. 34 (2H, s), 7. 20 (1H, d, J=8. 8), 7. 36～7. 51 (5H, m), 8. 20 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 8. 52 (1H, d, J=2. 2)	
Beispiel 65	(DMSO-d6) : 2. 42 (3H, d, J=5. 0), 2. 71 (2H, d, J=6. 0), 2. 95 (2H, t, J=5. 2), 4. 08 (2H, t, J=5. 5), 4. 64 (1H, m), 5. 33 (2H, s), 5. 42 (1H, d, J=4. 1), 6. 75 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 93～7. 00 (2H, m), 7. 10 (1H, dd, J=7. 7, 7. 4), 7. 15 (1H, d, J=8. 5), 7. 24～7. 54 (8H, m), 7. 76 (1H, d, J=2. 2), 7. 92～8. 00 (2H, m), 11. 08 (1H, s)	546 (MH+)
Beispiel 66	(DMSO-d6;HCl) : 2. 41 (3H, d, J=5. 0), 3. 03～3. 35 (2H, m), 3. 47 (2H, m), 4. 39 (2H, m), 5. 00 (1H, d, J=10. 4), 6. 21 (1H, br. s), 6. 84 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 88 (1H, d, J=5. 2), 7. 03 (1H, d, J=2. 2), 7. 08 (1H, d, J=8. 2), 7. 13 (1H, d, J=8. 0), 7. 30 (1H, ddd, J=8. 2, 1. 1), 7. 44 (1H, d, J=8. 0), 7. 47 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 7. 71 (1H, d, J=2. 2), 8. 01 (2H, d, J=8. 5), 8. 90～9. 05 (1H, br. s), 9. 10～9	456 (MH+)

	. 25 (1H, br. s), 10. 89 (1H, s), 11. 21 (1H, s)	
Zw.-Prod 82	(CDC13) : 2. 58 (3H, s), 3. 94 (3H, s), 5. 28 (2H, s), 7. 07 (1H, d, J=8. 8), 7. 30～7. 52 (5H, m), 8. 08 (1H, dd, J=8. 8, 2. 5), 8. 44 (1H, d, J=2. 2)	
Zw.-Prod. 83	(CDC13) : 3. 94 (3H, s), 4. 42 (2H, s), 5. 29 (2H, s), 7. 10 (1H, d, J=8. 8), 7. 34～7. 50 (5H, m), 8. 11 (1H, dd, J=8. 8, 2. 5), 8. 47 (1H, d, J=2. 2)	
Zw.-Prod. 84	(CDC13) : 2. 77 (1H, d, J=12. 3), 2. 99 (1H, d, J=12. 3), 3. 08 (2H, m), 3. 89 (3H, s), 4. 13 (2H, t, J=5. 1), 4. 72 (1H, d, J=8. 7), 5. 14 (2H, s), 6. 83 (2H, m), 6. 95 (1H, d, J=8. 5), 7. 20 (1H, m), 7. 30～7. 48 (8H, m), 7. 84 (1H, d, J=2. 2), 7. 91 (1H, d, J=9. 3), 7. 96 (1H, d, J=7. 7), 8. 12 (1H, br. s)	511 (MH+)
Zw.-Prod. 85	(CDC13) : 2. 81 (1H, d, J=11. 8), 2. 99 (1H, d, J=12. 1), 3. 10 (2H, m), 4. 17 (2H, t, J=5. 0), 4. 71 (1H, m), 4. 75 (2H, s), 5. 12 (2H, s), 6. 85 (1H, d, J=8. 5), 6. 88 (1H,	411 (MH+)

	s), 6. 94 (1H, d, J=8. 2), 7. 20~7. 42 (9H, m), 7. 93 (1H, d, J=8. 8), 7. 97 (1H, d, J=7. 7), 8. 20 (1H, br. s)	
Beispiel 67	(DMSO-d6;HCl) : 3. 71 (1H, br. s), 3. 19 (1H, br. s), 3. 48 (2H, br. s), 4. 38 (2H, m), 4. 49 (2H, s), 4. 90 (1H, d, J=10. 2), 5. 04 (1H, br. s), 6. 03 (1H, d, J=3. 3), 6. 78 (1H, d, J=8. 2), 6. 84 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 7. 02 (1H, d, J=2. 2), 7. 07 (1H, d, J=7. 4), 7. 12 (1H, dd, J=7. 4, 7. 4), 7. 30 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0), 7. 36 (1H, s), 7. 44 (1H, d, J=7. 7), 8. 01 (2H, d, J=8. 5)	393 (MH+)
Zw.-Prod. 86	(CDC13) : 2. 73 (1H, br. s), 3. 03 (3H, s), 3. 53 (1H, dd, J=10. 44, 8. 8), 3. 66 (1H, dd, J=10. 44, 3. 3), 4. 94 (1H, dd, J=8. 8, 3. 6), 6. 57 (1H, br. s), 7. 17~7. 24 (2H, m), 7. 26 (1H, m), 7. 38 (1H, m)	
Zw.-Prod. 87	(CDC13) : 0. 47~0. 68 (6H, m), 0. 91 (9H, t, J=7. 7), 3. 01 (3H, s), 3. 33 (2H, d, J=5. 8), 4. 75 (1H, t, J=5. 8), 6. 49 (1H, br. s), 7. 13~7. 19 (2H, m), 7. 22 (1H, m), 7. 3	

	3 (1H, t, J=7. 7)	
Zw.-Prod. 88	(CDC13) : 1. 58～1. 73 (2H, m), 2. 00 (3H, s), 2. 20～2. 32 (2H, m), 2. 35～2. 55 (4H, m), 4. 25 (1H, m), 5. 48 (1H, br, s)	
Zw.-Prod. 89	(DMSO-d6) : 1. 75 (1H, m), 1. 82 (3H, s), 1. 94 (1H, m), 2. 42 (1H, dd, J=14. 6, 8. 5), 3. 73 (3H, s), 4. 01 (1H, m), 6. 57 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 6. 75 (1H, d, J=2. 2), 7. 18 (1H, d, J=8. 5), 7. 93 (1H, d, J=8. 0), 10. 50 (1H, s)	
Zw.-Prod. 90	(DMSO-d6) : 2. 05 (3H, s), 3. 83 (3H, s), 6. 74 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 93 (1H, d, J=2. 2), 7. 30～7. 40 (2H, m), 7. 86 (1H, d, J=8. 8), 8. 21 (1H, d, J=1. 9), 9. 85 (1H, s), 11. 00 (1H, s)	
Zw.-Prod. 91	(DMSO-d6) : 2. 05 (3H, s), 6. 60 (1H, dd, J=8. 5, 1. 9), 6. 77 (1H, d, J=1. 6), 7. 26 (1H, d, J=8. 5), 7. 34 (1H, dd, J=8. 5, 1. 6), 7. 74 (1H, d, J=8. 5), 8. 15 (1H, s), 9. 38 (1H, s), 9. 82 (1H, s), 10. 83 (1H, s)	

Zw.-Prod. 92	(DMSO-d6) : 2. 06 (3H, s), 3. 43 (2H, m), 4. 07 (2H, m), 5. 05 (2H, s), 6. 74 (1H, dd, J=8. 5, 1. 9), 6. 94 (1H, s), 7. 25~7. 50 (7H, m), 7. 54 (1H, t, J=5. 5), 7. 86 (1H, d, J=8. 5), 8. 22 (1H, s), 9. 86 (1H, s), 11. 02 (1H, s)	
Zw.-Prod. 93	(DMSO-d6) : 1. 8~2. 1 (2H, br. s), 2. 05 (3H, s), 2. 93 (2H, t, J=5. 8), 4. 00 (2H, t, J=5. 8), 6. 74 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 93 (1H, d, J=2. 2), 7. 30~7. 40 (2H, m), 7. 86 (1H, d, J=8. 8), 8. 21 (1H, d, J=1. 9), 9. 85 (1H, s), 11. 00 (1H, s)	
Beispiel 68	(DMSO-d6;HCl) : 2. 06 (3H, s), 3. 00 (3H, s), 3. 17 (1H, m), 3. 27 (1H, m), 3. 48 (2H, m), 4. 37 (2H, m), 4. 97 (1H, m), 6. 26 (1H, m), 6. 82 (1H, m), 6. 99 (1H, m), 7. 15 (2H, m), 7. 30~7. 40 (4H, m), 7. 92 (1H, d, J=8. 8), 8. 27 (1H, s), 8. 91 (2H, m), 9. 86 (1H, s), 9. 89 (1H, s), 11. 09 (1H, s)	497 (M+)
Zw.-Prod. 95	(CDCl3) : 0. 49~0. 58 (6H, m), 0. 88 (9H, m), 2. 75 (6H, s), 2. 72~2. 79 (1H, m), 2. 81~2. 94 (1H, m),	689 (MH+)

	3.01 (2H, m), 4.12 (2H, m), 4.80 (1H, dd, J=7.7, 4.1), 5.07 (2H, s), 6.82 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.93 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.05 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.07 (1H, d, J=2.2), 7.29 (1H, dd, J=7.4, 1.1), 7.34 (1H, dd, J=5.2, 1.6), 7.36～7.45 (5H, m), 7.49～7.54 (2H, m), 7.80 (1H, d, J=8.5), 7.85 (1H, m)	
Zw.-Prod. 102	(CDCl3) : 0.51～0.60 (6H, m), 0.88 (9H, m), 2.78 (1H, dd, J=11.8, 4.1), 2.89 (1H, dd, J=11.8, 7.7), 2.99 (3H, s), 3.05 (2H, t, J=4.9), 4.15 (2H, t, J=4.9), 4.83 (1H, dd, J=7.7, 4.1), 6.82 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.91 (1H, d, J=2.2), 7.05～7.28 (3H, m), 7.31～7.42 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J=8.0, 1.9), 7.90～8.00 (2H, m), 8.12 (1H, br. s)	
Zw.-Prod. 108	(CDCl3) : 0.52～0.61 (6H, m), 0.89 (9H, m), 2.79 (1H, dd, J=12.1, 4.4), 2.89 (1H, dd, J=12.1, 7.7), 2.96 (3H, s), 3.04 (2H, m), 4.15 (2H, m), 4.84 (1H, m), 6.82 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.92 (1H, d, J=1.9), 7.17 (1H, dd, J=8.8,	

	1. 9), 7. 21 (1H, dd, J=8. 2, 1. 4), 7. 30～7. 42 (3H, m), 7. 67 (1H, d, J=2. 2), 7. 90～7. 99 (2H, m), 8. 14 (1H, br. s)	
Zw.-Prod. 112	(CDC13) : 2. 49 (3H, d, J=5. 2), 3. 28 (1H, d, J=3. 0), 3. 47 (1H, dd, J=10. 7, 8. 0), 3. 56 (1H, dd, J=10. 7, 4. 1), 4. 83 (1H, q, J=5. 5), 4. 88 (1H, m), 5. 22 (2H, s), 7. 09 (1H, d, J=8. 8), 7. 30～7. 48 (5H, m), 7. 55 (1H, dd, J=8. 8, 2. 5), 7. 88 (1H, d, J=2. 2)	
Zw.-Prod. 113	(CDC13) : 0. 47～0. 66 (6H, m), 0. 85～0. 95 (9H, m), 2. 52 (3H, d, J=5. 5), 3. 28～3. 35 (2H, m), 4. 66 (1H, m), 4. 77 (1H, m), 5. 23 (2H, s), 7. 09 (1H, d, J=8. 5), 7. 34～7. 52 (5H, m), 7. 55 (1H, dd, J=8. 5, 2. 5), 7. 91 (1H, d, J=2. 2)	
Zw.-Prod. 114	(CDC13) : 0. 48～0. 58 (6H, m), 0. 87 (9H, m), 2. 50 (3H, d, J=5. 5), 2. 80 (1H, dd, J=11. 8, 4. 4), 2. 91 (1H, dd, J=11. 8, 7. 4), 4. 07 (2H, m), 4. 69 (1H, q, J=5. 5), 4. 86 (1H, dd, J=7. 4, 4. 4), 5. 15 (2H, s), 6. 77 (1H, d, J=1. 9), 6. 82 (1H, dd, J=6. 3, 2. 2), 7. 01 (1H, d,	

	J=8. 5), 7. 20 (1H, m), 7. 30~7. 48 (7H, m), 7. 52 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 89~8. 00 (2H, m), 8. 19 (1H, s)	
Zw.-Prod. 116	(CDC13) : 2. 34 (3H, s), 2. 64 (3H, s), 8. 21 (1H, dd, J=9. 1, 2. 2), 8. 81 (1H, d, J=2. 2), 8. 95 (1H, d, J=9. 1)	
Zw.-Prod. 117	(CDC13) : 2. 25 (3H, s), 2. 56 (3H, s), 7. 44 (2H, m), 7. 50 (1H, m)	
Zw.-Prod. 118	(CDC13) : 2. 26 (3H, s), 2. 60 (3H, s), 3. 05 (3H, s), 6. 79 (1H, s), 7. 90 (2H, m), 8. 24 (1H, dd, J=8. 1, 2. 5), 8. 55 (1H, br. s)	
Zw.-Pro 119	(CDC13) : 2. 27 (3H, s), 3. 08 (3H, s), 4. 41 (2H, s), 6. 73 (1H, br. s), 7. 87~8. 09 (2H, m), 8. 31 (1H, dd, J=8. 8), 8. 58 (1H, d, J=10. 2)	
Zw.-Prod. 120	(DMSO-d6 ; HCl) : 2. 10 (3H, s), 2. 94 (3H, s), 3. 15 (2H, d, J=8. 2), 3. 48 (2H, m), 4. 39 (2H, m), 5. 01 (1H, m), 6. 26 (1H, m), 6. 84 (1H, d, J=8. 5), 7. 03 (1H, s), 7. 12 (1H, dd, J=7. 1, 6. 9), 7. 24~7. 33	497 (MH+)

	(2H, m), 7. 44 (2H, d, J=8. 5), 7. 56 (1H, m), 8. 01 (2H, d, J=6. 9), 8. 8~9. 1 (2H, m), 9. 62 (1H, m), 11. 18 (1H, s)	
Beispiel 82	(DMSO-d6; 2HCl) : 3. 02 (3H, s), 3. 2~3. 5 (4H, m)., 4. 26 (2H, m), 4. 84 (1H, d, J=9. 3), 6. 8~7. 5 (8H, m), 7. 64 (1H, s), 7. 87 (1H, d, J=7. 7), 8. 01 (1H, d, J=8. 2), 9. 0~9. 6 (3H, br. s), 11. 3 (1H, s)	455 (MH+)
Zw.-Prod. 121	(CDCl3) : 2. 61 (3H, s), 2. 62 (3H, s), 4. 18 (2H, s), 5. 27 (2H, s), 7. 15 (3H, m), 7. 35~7. 44 (3H, m), 7. 47 (2H, d, J=8. 0), 8. 16 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 8. 57 (1H, d, J=2. 2)	
Zw.-Prod. 122	(CDCl3) : 2. 62 (3H, s), 4. 19 (2H, s), 4. 43 (2H, s), 5. 28 (2H, s), 7. 12~7. 20 (2H, m), 7. 18 (1H, d, J=8. 52), 7. 24~7. 50 (8H, m), 8. 20 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 8. 59 (1H, d, J=2. 2)	
Zw.-Prod. 123	(CDCl3) : 2. 59 (3H, s), 2. 72~2. 82 (1H, m), 3. 00~3. 08 (1H, m), 3. 10 (2H, m), 4. 13~4. 20 (4H, m), 4. 72~4. 77 (1H, m), 5. 16 (2H, s)	636 (MH+)

	, 6. 84 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 6. 91 (1H, d, J=2. 2), 7. 05 (1H, d, J=8. 5), 7. 13～7. 49 (13H, m), 7. 57 (1H, d, J=8. 2), 7. 93 (1H, d, J=8. 5), 7. 97 (1H, d, J=7. 7), 8. 01 (1H, d, J=1. 7)	
Beispiel 83	(DMSO-d6;HCl) : 2. 64 (3H, s), 3. 14 (2H, m), 3. 48 (2H, m), 4. 31 (2H, s), 4. 39 (2H, m), 5. 00 (1H, m), 6. 23 (1H, br. s), 6. 83 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 7. 02 (1H, d, J=1. 9), 7. 08～7. 15 (3H, m), 7. 26～7. 40 (6H, m), 7. 43 (1H, d, J=8. 5), 7. 51 (1H, dd, J=8. 8, 1. 9), 7. 80 (1H, d, J=1. 9), 7. 99 (1H, d, J=8. 8), 8. 80～9. 10 (2H, br), 10. 96 (1H, s), 11. 18 (1H, s)	546 (MH+)
Zw.-Prod. 124	(CDCl3) : 1. 39 (3H, t, J=7. 1), 1. 66 (3H, s), 3. 76 (2H, m), 4. 05 (2H, m), 4. 38 (2H, q, J=7. 1), 7. 56 (2H, d, J=8. 5), 8. 03 (2H, d, J=8. 5)	
Zw.-Prod. 125	(CDCl3) : 2. 61 (3H, s), 4. 79 (2H, s), 7. 46 (2H, d, J=8. 0), 7. 96 (2H, d, J=8. 2)	
Zw.-Prod.	(CDCl3) : 2. 14 (3H, s), 2. 61 (3H	

126	, s), 5. 17 (2H, s), 7. 45 (2H, d, J =8. 5), 7. 96 (2H, d, J=8. 5)	
Zw.-Prod. 127	(CDC13) : 2. 20 (3H, s), 2. 68 (3H , s), 5. 57 (2H, s), 7. 73 (1H, d, J =8. 2), 8. 22 (1H, dd, J=8. 2, 1. 6), 8. 65 (1H, d, J=1. 6)	
Zw.-Prod. 128	(CDC13) : 2. 10 (3H, s), 2. 56 (3H , s), 4. 18 (2H, br. s), 5. 12 (2H, s), 7. 27~7. 31 (3H, m)	
Zw.-Prod. 129	(CDC13) : 2. 11 (3H, s), 2. 62 (3H , s), 3. 12 (3H, s), 5. 18 (2H, s), 7. 52 (1H, d, J=8. 0), 7. 74 (1H, b r. s), 7. 79 (1H, dd, J=8. 0, 1. 6) , 8. 08 (1H, d, J=1. 6)	
Zw.-Prod. 130	(CDC13) : 2. 12 (3H, s), 3. 14 (3H , s), 4. 43 (2H, s), 5. 18 (2H, s), 7. 55 (1H, d, J=8. 0), 7. 80 (1H, b s), 7. 83 (1H, dd, J=8. 0, 1. 7), 8 . 12 (1H, d, J=1. 7)	
Zw.-Prod. 131	(DMSO-d6) : 2. 05 (3H, s), 2. 96 (3H, s), 2. 92~3. 00 (2H, m), 3. 28 ~3. 32 (2H, m), 4. 08~4. 13 (2H, m), 4. 67 (1H, br. s), 5. 15 (2H, s) , 5. 44 (1H, m), 6. 76 (1H, dd, J=8 . 2, 1. 9), 6. 96 (1H, d, J=1. 9), 7	500 (MH+)

	. 07～7. 13 (1H, m), 7. 24～7. 44 (4H, m), 7. 93～8. 00 (3H, m)	
Beispiel 84	(DMSO-d6;HCl) : 3. 02 (3H, s), 3. 25～3. 35 (2H, m), 3. 43～3. 53 (2H, m), 4. 36～4. 43 (2H, m), 4. 62 (2H, s), 5. 03 (1H, d, J=9. 1), 6. 26 (1H, bs), 6. 84 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 03 (1H, d, J=1. 9), 7. 12 (1H, dd, J=7. 1), 7. 24～7. 35 (2H, m), 7. 38 (1H, s), 7. 44 (1H, d, J=8. 0), 7. 47 (1H, d, J=8. 0), 8. 01 (1H, d, J=8. 2), 9. 06 (1H, s), 8. 90～9. 25 (2H, br), 11. 21 (1H, s)	470 (MH+)
Zw.-Prod. 132	(CDCl3) : 2. 61 (3H, s), 3. 06 (3H, s), 7. 66 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 71 (1H, d, J=8. 5), 8. 20 (1H, d, J=2. 2)	
Zw.-Prod. 133	(CDCl3) : 3. 09 (3H, s), 4. 42 (2H, s), 7. 68 (1H, dd, J=8. 4, 1. 8), 7. 75 (1H, d, J=8. 4), 8. 21 (1H, d, J=1. 8)	
Beispiel 85	(DMSO-d6;HCl) : 3. 07 (3H, s), 2. 98～3. 16 (2H, m), 3. 43～3. 55 (2H, m), 4. 35～4. 44 (2H, m), 5. 0～5. 08 (1H, m), 6. 38 (1H, br. s), 6.	520 (M+2)+

	84 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 03 (1H, d, J=2. 2), 7. 12 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0), 7. 24 (1H, dd, J=8. 0, 1. 9), 7. 30 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0), 7. 44 (1H, d, J=8. 0), 7. 52 (1H, d, J=1. 9), 7. 72 (1H, d, J=8. 0), 8. 00 (2H, d, J=8. 5), 8. 95～9. 08 (1H, m), 9. 10～9. 25 (1H, m), 9. 47 (1H, s), 11. 20 (1H, s)	
Zw.-Prod. 134	(CDC13) : 2. 64 (3H, s), 7. 80 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 8. 19 (1H, d, J=8. 2), 8. 36 (1H, d, J=2. 2)	
Zw.-Prod. 135	(CDC13) : 2. 54 (3H, s), 4. 25 (2H, br. s), 7. 01 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 7. 29 (1H, d, J=1. 9), 7. 74 (1H, d, J=8. 2)	
Zw.-Prod. 136	(CDC13) : 2. 60 (3H, s), 3. 06 (3H, s), 7. 51 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 7. 96 (1H, d, J=8. 2), 8. 16 (1H, d, J=1. 9)	
Zw.-Prod. 137	(CDC13) : 3. 09 (3H, s), 4. 41 (2H, s), 6. 76 (1H, br. s), 7. 53 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 8. 00 (1H, d, J=8. 2), 8. 18 (1H, d, J=2. 2)	
Beispiel	(DMSO-d6 ; HC1) : 3. 08 (3H, s), 3	566

86	. 0～3. 1 (2H, m), 3. 45～3. 54 (2H, m), 4. 38～4. 47 (2H, m), 4. 98～5. 08 (1H, m), 6. 37 (1H, br. s), 6. 84 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 03 (1H, d, J=2. 2), 7. 06～7. 16 (2H, m), 7. 30 (1H, dd, J=8. 2, 8. 2), 7. 44 (1H, d, J=8. 2), 7. 46 (1H, d, J=2. 2), 7. 94 (1H, d, J=8. 2), 8. 01 (2H, d, J=8. 5), 8. 94～9. 06 (1H, br), 9. 10～9. 24 (1H, br), 9. 36 (1H, s), 11. 21 (1H, s)	(MH+)
Zw.-Prod. 138	(CDC13) : 2. 55 (3H, s), 2. 70 (3H, s), 4. 31 (2H, s), 5. 17 (2H, s), 6. 95 (1H, s), 7. 02 (1H, d, J=8. 5), 7. 15～7. 21 (2H, m), 7. 23～7. 31 (2H, m), 7. 33～7. 44 (6H, m), 7. 74 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 8. 14 (1H, d, J=2. 8)	
Zw.-Prod. 139	(CDC13) : 2. 72 (3H, s), 4. 33 (2H, s), 4. 37 (2H, s), 5. 18 (2H, s), 6. 98 (1H, s), 7. 04 (1H, d, J=8. 5), 7. 16～7. 22 (2H, m), 7. 25～7. 32 (2H, m), 7. 34～7. 43 (6H, m), 7. 77 (1H, dd, J=8. 8, 1. 9), 8. 14 (1H, d, J=2. 2)	
Zw.-Prod. 140	(DMSO-d6) : 2. 51 (3H, s), 2. 69 (2H, m), 2. 94 (2H, m), 4. 07 (2H, m	651 (MH+)

	), 4. 11 (2H, s), 4. 60 (1H, m), 5. 15 (2H, s), 6. 74 (1H, d, J=10. 7), 6. 94 (1H, m), 7. 03~7. 58 (16H, m), 7. 91~8. 00 (3H, m), 11. 08 (1H, s)	
Beispiel 87	(DMSO-d6;HCl) : 2. 57 (3H, s), 3. 00~3. 30 (2H, m), 3. 47 (2H, m), 4. 18 (2H, s), 4. 37 (2H, m), 4. 92 (1H, d, J=9. 6), 6. 14 (1H, br. s), 6. 82 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 91 (1H, d, J=8. 2), 7. 02~7. 12 (3H, m), 7. 18~7. 21 (2H, m), 7. 25~7. 35 (4H, m), 7. 41 (1H, d, J=2. 2) 7. 43 (1H, d, J=8. 0), 7. 97~8. 02 (2H, m)	561 (MH+)
Zw.-Prod. 141	(CDCl3) : 1. 09 (6H, t, J=7. 1), 2. 55 (3H, s), 3. 30 (4H, q, J=7. 1), 5. 17 (2H, s), 6. 91 (1H, bs), 6. 99 (1H, d, J=8. 5), 7. 36~7. 44 (5H, m), 7. 69 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 8. 02 (1H, d, J=2. 2)	
Zw.-Prod. 142	(CDCl3) : 1. 10 (6H, t, J=7. 4), 3. 31 (4H, q, J=7. 4), 4. 39 (2H, s), 5. 19 (2H, s), 6. 94 (1H, bs), 7. 02 (1H, d, J=8. 8), 7. 36~7. 44 (5H, m), 7. 72 (1H, dd, J=8. 8), 8. 03 (1H, d, J=2. 2)	

Zw.-Prod. 143	(DMSO-d6) : 0. 88 (6H, t, J=7. 1), 2. 68 (2H, d, J=5. 8), 2. 95 (2H, m), 3. 07 (4H, q, J=7. 1), 4. 09 (2H, m), 4. 58 (1H, m), 5. 13 (2H, s), 6. 76 (1H, d, J=6. 6), 6. 92~7. 14 (4H, m), 7. 24~7. 44 (7H, m), 7. 54 (2H, d, J=6. 9), 7. 90~8. 02 (2H, m)	603 (MH+)
Beispiel 88	(DMSO-d6;HCl) : 0. 95 (6H, t, J=7. 1), 3. 13 (4H, q, J=7. 1), 2. 95~3. 25 (2H, m), 3. 48 (2H, m), 4. 37 (2H, m), 4. 88 (1H, d, J=10. 2), 6. 11 (1H, br. s), 6. 80~6. 88 (2H, m), 6. 95~7. 04 (2H, m), 7. 12 (1H, dd, J=8. 0, 0. 8), 7. 27~7. 34 (2H, m), 7. 44 (1H, d, J=8. 0), 8. 01 (2H, d, J=8. 5), 8. 54 (1H, s), 8. 6~9. 1 (2H, br), 9. 85 (1H, s), 11. 19 (1H, s)	513 (MH+)
Zw.-Prod. 144	(CDCl3) : 2. 75 (6H, s), 4. 41 (2H, s), 5. 29 (2H, s), 7. 15 (1H, d, J=8. 8), 7. 35~7. 45 (3H, m), 7. 47~7. 52 (2H, m), 8. 17 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 8. 54 (1H, d, J=2. 2)	
Zw.-Prod. 145	(CDCl3) : 0. 52~0. 62 (6H, m), 0. 85~0. 94 (9H, m), 2. 71 (6H, s), 3	

	. 26～3. 35 (2H, m), 4. 76 (1H, t, J=6. 2), 5. 19 (2H, s), 7. 05 (1H, d, J=8. 5), 7. 32～7. 44 (3H, m), 7. 46～7. 55 (3H, m), 7. 90 (1H, d, J=2. 2)	
Zw.-Prod. 146	(CDC13) : 0. 48～0. 58 (6H, m), 0. 87 (9H, t, J=7. 8), 2. 71 (6H, s), 2. 74～2. 82 (1H, m), 2. 85～2. 91 (1H, m), 3. 04 (2H, m), 4. 13 (2H, m), 4. 8～4. 86 (1H, m), 5. 16 (2H, s), 6. 82 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 88 (1H, d, J=2. 2), 7. 01 (1H, d, J=8. 5), 7. 20 (1H, m), 7. 29～7. 42 (6H, m), 7. 45～7. 52 (2H, m), 7. 91 (1H, d, J=8. 5), 7. 96～7. 98 (2H, m), 8. 20 (1H, br. s)	
Zw.-Prod. 147	(DMSO-d6) : 2. 62 (2H, m), 2. 71～2. 75 (2H, m), 2. 95 (2H, m), 4. 08 (2H, m), 4. 65～4. 72 (1H, m), 5. 24 (2H, s), 5. 46 (1H, br. s), 6. 75 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 95 (1H, d, J=2. 2), 7. 10 (1H, dd, J=7. 7, 7. 7), 7. 24～7. 44 (6H, m), 7. 48～7. 54 (2H, m), 7. 57 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 78 (1H, d, J=2. 2), 7. 95 (1H, d, J=8. 5), 7. 98 (1H, d, J=8. 2), 11. 10 (1H, s)	560 (MH+)

Beispiel 89	(DMSO-d6;HCl) : 2. 71 (6H, s), 2. 76~2. 82 (2H, m), 3. 02 (2H, m), 4. 13 (2H, m), 4. 64~4. 70 (1H, m), 6. 76 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 96 (1H, d, J=2. 2), 7. 01 (1H, d, J=8. 2), 7. 10 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0), 7. 28 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0), 7. 38~7. 45 (2H, m), 7. 65 (1H, d, J=2. 2), 7. 96 (1H, d, J=8. 5), 7. 98 (1H, d, J=8. 0), 8. 28 (1H, br. s), 11. 15 (1H, s)	470 (MH+)
Zw.-Prod. 148	(CDCl3) : 2. 70 (1H, d, J=8. 5), 2. 81 (1H, d, J=8. 5), 2. 90 (3H, s), 3. 04 (2H, m), 3. 25 (3H, s), 4. 12 (2H, t, J=4. 7), 4. 32 (1H, dd, J=8. 5, 4. 7), 5. 07 (2H, s), 6. 82 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 88 (1H, s), 6. 96 (1H, d, J=8. 2), 7. 09 (1H, dd, J=8. 5, 1. 7), 7. 19 (1H, dd, J=8. 8, 1. 4), 7. 29~7. 45 (7H, m), 7. 51 (1H, d, J=1. 9), 7. 90 (1H, d, J=8. 5), 7. 96 (1H, d, J=7. 7), 8. 29 (1H, m)	560 (MH+)
Beispiel 90	(DMSO-d6;HCl) : 2. 96 (3H, s), 3. 19 (3H, s), 3. 23 (2H, d, J=6. 6), 3. 46 (2H, m), 4. 37 (2H, m), 4. 54 (1H, t, J=6. 6), 6. 84 (1H, dd, J=8. 5, 1. 9), 6. 96 (1H, d, J=8. 5)	470 (MH+)

	, 7. 01～7. 08 (2H, m), 7. 12 (1H, dd, J=7. 4, 7. 4), 7. 23 (1H, m), 7. 30 (1H, m), 7. 44 (1H, d, J=8. 0), 8. 01 (2H, d, J=8. 2), 8. 85 (1H, s), 8. 96 (1H, br. s), 10. 15 (1H, s), 11. 19 (1H, s)	
Beispiel 91	(DMSO-d6;HCl) : 2. 96 (3H, s), 3. 18 (3H, s), 3. 18 (1H, m), 3. 31 (1H, m), 3. 40 (2H, m), 4. 38 (2H, m), 4. 48 (1H, m), 6. 95 (1H, d, J=8. 0), 7. 05 (1H, m), 7. 16 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 22 (1H, d, J=2. 2), 7. 46 (2H, m), 7. 68 (1H, d, J=2. 2), 7. 98 (1H, m), 8. 27 (2H, m), 8. 82 (1H, br. s), 10. 12 (1H, br. s)	487 (MH+)
Beispiel 92	(DMSO-d6;2HCl) : 2. 94 (3H, s), 3. 17 (3H, s), 3. 22 (2H, m), 3. 46 (2H, m), 4. 38 (2H, m), 4. 51 (1H, m), 6. 81～6. 90 (2H, m), 7. 03 (2H, dd, J=6. 3, 2. 2), 7. 12 (2H, dd, J=7. 4, 7. 4), 7. 27～7. 33 (1H, m), 7. 44 (1H, d, J=8. 0), 8. 01 (2H, d, J=8. 5), 8. 8～9. 2 (3H, br), 11. 20 (1H, s)	469 (MH+)

Tabelle 2

Verbdg.	* Intrinsische Aktivität (%)	ED_{50} (nM)
Isoproterenol	100	140
BRL37344	29	104
CL316, 243	9	1700
Beispiel 1	80	340
Beispiel 2	120	0.18
Beispiel 4	80	0.52
Beispiel 5	114	66
Beispiel 6	119	33
Beispiel 7	95	18
Beispiel 8	47	720
Beispiel 9	85	750
Beispiel 10	47	150
Beispiel 11	95	26
Beispiel 12	113	0.14
Beispiel 13	110	2.7
Beispiel 14	97	2.8
Beispiel 15	88	110
Beispiel 16	99	30
Beispiel 17	53	910
Beispiel 18	90	32
Beispiel 25	95	2.1
Beispiel 28	97	1000
Beispiel 29	120	250
Beispiel 30	110	1700
Beispiel 31	100	2200
Beispiel 32	98	1600

Beispiel	34	37	4600
Beispiel	35	90	520
Beispiel	38	76	0.006
Beispiel	40	97	200
Beispiel	41	63	600
Beispiel	43	104	85
Beispiel	45	89	17
Beispiel	47	86	2000
Beispiel	48	73	220
Beispiel	50	85	0.94
Beispiel	52	78	2.6
Beispiel	54	109	8.4
Beispiel	55	76	230
Beispiel	56	97	630
Beispiel	57	68	230
Beispiel	58	91	550
Beispiel	62	106	210
Beispiel	66	106	72
Beispiel	67	109	28
Beispiel	68	92	38
Beispiel	69	94	0.016
Beispiel	70	76	300
Beispiel	71	97	180
Beispiel	72	80	0.00003
Beispiel	73	102	0.038
Beispiel	74	114	0.74
Beispiel	75	105	88
Beispiel	76	131	520
Beispiel	77	100	21
Beispiel	78	110	51

Beispiel 79	107	1.2
Beispiel 80	110	57
Beispiel 81	98	6.2
Beispiel 82	130	2800
Beispiel 83	79	740
Beispiel 84	71	58
Beispiel 85	70	56
Beispiel 87	138	84
Beispiel 88	86	390
Beispiel 89	73	350
Beispiel 90	102	190
Beispiel 92	81	280

* Relative Aktivität für Isoproterenol

Tabelle 3

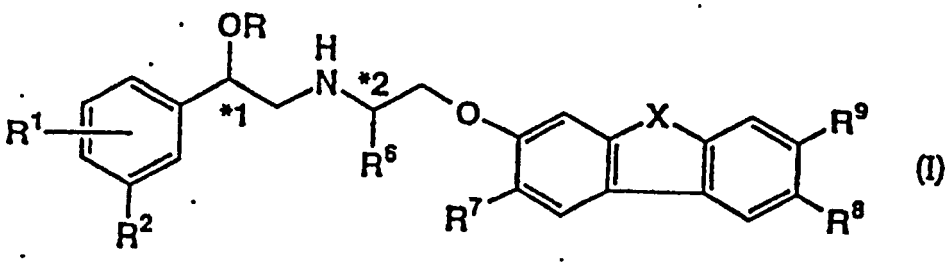
Verbdg.	* Intrinsische Aktivität(%)	ED_{50} (nM)
Isoproterenol	100	1.7
Beispiel 2	82	56
Beispiel 4	88	0.7
Beispiel 7	90	1200
Beispiel 9	106	250
Beispiel 25	70	510
Beispiel 31	103	7700
Beispiel 32	94	290
Beispiel 38	103	2.6
Beispiel 40	92	13

Beispiel	41	109	240
Beispiel	43	77	4
Beispiel	50	112	0.19
Beispiel	52	100	0.38
Beispiel	54	118	25
Beispiel	67	94	54
Beispiel	69	107	0.65
Beispiel	71	88	110
Beispiel	72	96	0.54
Beispiel	92	126	1900

* Relative Aktivität für Isoproterenol

Patentansprüche

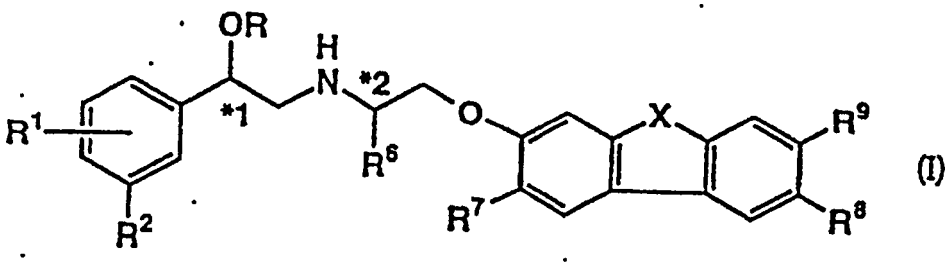
1. Verbindung, wiedergegeben durch die allgemeine Formel (I) oder ein Salz derselben:



(I)

hierbei bezeichnet R ein Wasserstoffatom oder Methyl, R^1 steht für ein Wasserstoffatom, Halogenatom, Hydroxy, Benzyloxy, Amino oder Hydroxymethyl, R^2 steht für ein Wasserstoffatom, Hydroxymethyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ oder Nitro, wobei R^3 ein Wasserstoffatom, Methyl, SO_2R^5, Formyl oder $CONHR^{6'}$ ist und R^5 ein gerad- oder verzweigt-kettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder $NR^4R^{4'}$ ist und $R^{6'}$ ein Wasserstoffatom oder ein gerad- oder verzweigt-kettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen ist, und R^4 und $R^{4'}$ identisch oder verschieden voneinander sein können und jeweils für ein Wasserstoffatom, einen gerad- oder verzweigt-kettigen gesättigten Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl stehen, R^6 bezeichnet ein Wasserstoffatom oder einen gerad- oder verzweigt-kettigen gesättigten Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen, X ist ein sekundäres Stickstoffatom, Sauerstoffatom, Schwefelatom oder Methylen, und falls X ein sekundäres Stickstoffatom, Sauerstoffatom oder Schwefelatom ist, steht R^9 für ein Wasserstoffatom und einer der beiden Reste R^7 und R^8 ist ein Wasserstoffatom und der andere ist ein Wasserstoffatom, Amino, Acetylamino oder Hydroxy, oder falls X Methylen ist, sind sowohl R^7 als auch R^8 ein Wasserstoffatom und R^9 steht für ein Wasserstoffatom, Amino, Acetylamino oder Hydroxy, und *1 zeigt ein asymmetrisches Kohlenstoffatom an und *2 zeigt an, dass das Kohlenstoffatom asymmetrisch ist, unter der Voraussetzung, dass R^6 ein gerad- oder verzweigt-kettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen ist.

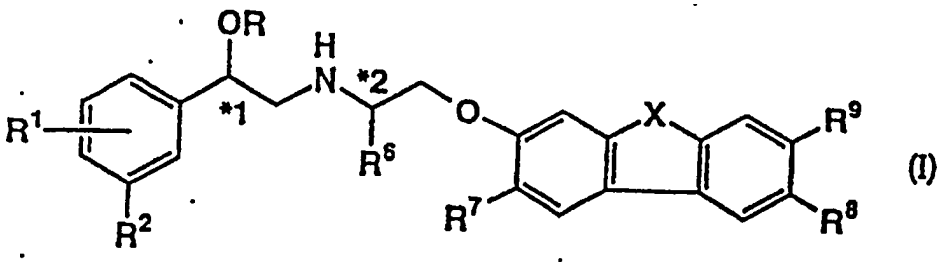
2. Verbindung, wiedergegeben durch die allgemeine Formel (I) oder ein Salz derselben nach Anspruch 1:



(I)

hierbei bezeichnet R ein Wasserstoffatom, R^1 steht für ein Wasserstoffatom, Halogenatom, Hydroxy, Benzyloxy, Amino oder Hydroxymethyl, R^2 steht für ein Wasserstoffatom, Hydroxymethyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ oder Nitro, wobei R^3 ein Wasserstoffatom, Methyl, SO_2R^5, Formyl oder $CONHR^{6'}$ ist und R^5 ein gerad- oder verzweigtkettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder $NR^4R^{4'}$ ist und $R^{6'}$ ein Wasserstoffatom oder ein gerad- oder verzweigt-kettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen ist, und R^4 und $R^{4'}$ identisch oder verschieden voneinander sein können und jeweils für ein Wasserstoffatom, einen gerad- oder verzweigt-kettigen gesättigten Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl stehen, R^6 bezeichnet ein Wasserstoffatom oder einen gerad- oder verzweigt-kettigen gesättigten Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen, X ist ein sekundäres Stickstoffatom, Sauerstoffatom, Schwefelatom oder Methylen, und falls X ein sekundäres Stickstoffatom, Sauerstoffatom oder Schwefelatom ist, steht R^9 für ein Wasserstoffatom und einer der beiden Reste R^7 und R^8 ist ein Wasserstoffatom und der andere ist ein Wasserstoffatom, Amino, Acetylamino oder Hydroxy, oder falls X Methylen ist, sind sowohl R^7 als auch R^8 ein Wasserstoffatom und R^9 steht für ein Wasserstoffatom, Amino, Acetylamino, oder Hydroxy, und *1 zeigt ein asymmetrisches Kohlenstoffatom an und *2 zeigt an, dass das Kohlenstoffatom asymmetrisch ist, unter der Voraussetzung, dass R^6 ein gerad- oder verzweigt-kettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen ist.

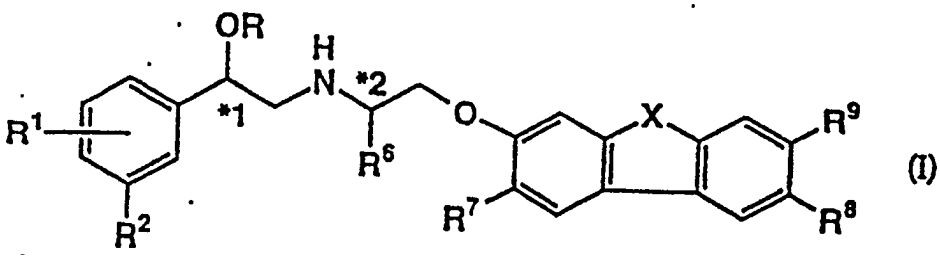
3. Verbindung, wiedergegeben durch die allgemeine Formel (I) oder ein Salz derselben nach Anspruch 2:



(I)

hierbei bezeichnet R ein Wasserstoffatom, R^1 steht für ein Wasserstoffatom, Fluoratom, Chloratom, Hydroxy oder Benzyloxy, R^2 steht für ein Wasserstoffatom, Hydroxymethyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ oder Nitro, wobei R^3 ein Wasserstoffatom, Methyl, SO_2R^5, Formyl oder $CONHR^{6'}$ ist und einer der beiden Reste R^4 und $R^{4'}$ ein Wasserstoffatom ist und der andere ein Wasserstoffatom, ein gerad- oder verzweigt-kettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl ist und R^5 ein gerad- oder verzweigt-kettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Dimethylamino ist, und $R^{6'}$ ein Wasserstoffatom oder ein gerad- oder verzweigt-kettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen ist, R^6 bezeichnet ein Wasserstoffatom oder einen gerad- oder verzweigtkettigen gesättigten Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen, X ist ein sekundäres Stickstoffatom, Sauerstoffatom, Schwefelatom oder Methylen, und falls X ein sekundäres Stickstoffatom, Sauerstoffatom oder Schwefelatom ist, steht R^9 für ein Wasserstoffatom und einer der beiden Reste R^7 und R^8 ist ein Wasserstoffatom und der andere ist ein Wasserstoffatom, Amino, Acetylamino oder Hydroxy, oder falls X Methylen ist, sind sowohl R^7 als auch R^8 ein Wasserstoffatom und R^9 steht für ein Wasserstoffatom, Amino, Acetylamino oder Hydroxy, und *1 zeigt ein asymmetrisches Kohlenstoffatom an und *2 zeigt an, dass das Kohlenstoffatom asymmetrisch ist, unter der Voraussetzung, dass R^6 ein gerad- oder verzweigt-kettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen ist.

4. Verbindung, wiedergegeben durch die allgemeine Formel (I) oder ein Salz derselben nach Anspruch 2:



(I)

hierbei bezeichnet R ein Wasserstoffatom, R^1 steht für ein Wasserstoffatom, Halogenatom, Hydroxy oder Benzyloxy, R^2 steht für Hydroxymethyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ oder Nitro, wobei R^3 ein Wasserstoffatom, Methyl, SO_2R^5, Formyl oder $CONHR^{6'}$ ist, und R^4 und $R^{4'}$ identisch oder verschieden voneinander sein können und jeweils für ein Wasserstoffatom, einen gerad- oder verzweigt-kettigen gesättigten Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl stehen, und R^5 ein gerad- oder verzweigt-kettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder $NR^4R^{4'}$ ist und $R^{6'}$ ein Wasserstoffatom oder ein gerad- oder verzweigt-kettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen ist, R^6 bezeichnet ein Wasserstoffatom oder einen gerad- oder verzweigt-kettigen gesättigten Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen, X ist ein sekundäres Stickstoffatom, Sauerstoffatom, Schwefelatom oder Methylen, und falls X ein sekundäres Stickstoffatom, Sauerstoffatom oder Schwefelatom ist, steht R^9 für ein Wasserstoffatom und einer der beiden Reste R' und R^8 ist ein Wasserstoffatom und der andere ist ein Wasserstoffatom, Amino, Acetylamino oder Hydroxy, oder falls X Methylen ist, sind sowohl R^7 als auch R^8 ein Wasserstoffatom und R^9 steht für ein Wasserstoffatom, Amino, Acetylamino oder Hydroxy, und *1 zeigt ein asymmetrisches Kohlenstoffatom an und *2 zeigt an, dass das Kohlenstoffatom asymmetrisch ist, unter der Voraussetzung, dass R^6 ein gerad- oder verzweigt-kettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen ist.

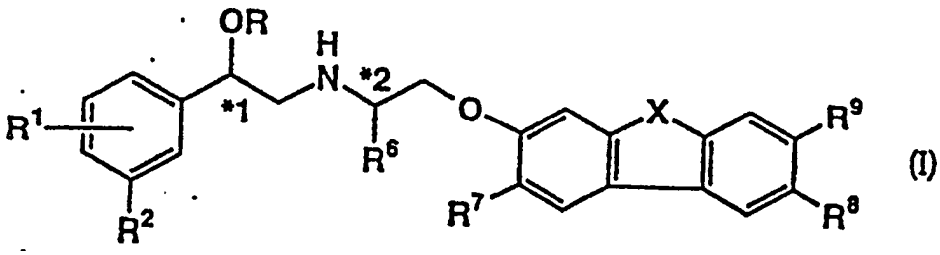
5. Verbindung oder ein Salz derselben nach Anspruch 2, wobei in der allgemeinen Formel (I) sowohl R als auch R^1 ein Wasserstoffatom bezeichnen, R^2 für Hydroxymethyl, NHR^3 oder $SO_2NR^4R^{4'}$ steht, wobei R^3 ein Wasserstoffatom, Methyl, SO_2R^5, Formyl oder $CONHR^{6'}$ ist, und R^4 und $R^{4'}$ identisch oder verschieden voneinander sein können und jeweils für ein Wasserstoffatom, einen gerad- oder verzweigt-kettigen gesättigten Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl stehen und R^5 ein gerad- oder verzweigt-kettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder $NR^4R^{4'}$ ist.

6. Verbindung oder ein Salz derselben nach Anspruch 2, wobei in der allgemeinen Formel (I), R ein Wasserstoffatom bezeichnet, R^1 für ein Halogenatom oder Hydroxy steht, R^2 für $NHSO_2R^5$ oder $SO_2NR^4R^{4'}$ steht, wobei R^5 ein gerad- oder verzweigt-kettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder $NR^4R^{4'}$ ist, und R^4 und $R^{4'}$ identisch oder verschieden voneinander sein können und jeweils für ein Wasserstoffatom, einen gerad- oder verzweigt-kettigen gesättigten Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl stehen.

7. Verbindung oder ein Salz derselben nach Anspruch 2, wobei die Verbindung ausgewählt wird aus einer Gruppe bestehend aus: (R)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid; (S)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid; N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid; N-[5-[2-[2-(3-Hydroxy-9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid; N-[5-[2-[2-(3-Amino-9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid; N-[5-[2-[2-(6-Amino-9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid; N-[5-[2-[2-(6-Hydroxy-9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid; (R)-N-[3-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamid; (S)-N-[3-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamid; N-[3-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamid; N-Methyl-3-[2-[2-(9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]benzolsulfonamid; N-Methyl-[5-[2-[2-(9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxy]benzolsulfonamid; (R)-N-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid; (S)-N-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid; N-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid; N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-(benzyloxy)phenyl]methansulfonamid; N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-chlorphenyl]methansulfonamid; N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-fluorphenyl]methansulfonamid; N-[3-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-phenyl]methansulfonamid; N-[5-[2-[2-(7-Acetylaminofluoren-2-yloxy)-ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid; N-[5-[2-[2-(7-Aminofluoren-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]me-

thansulfonamid; N-[3-[2-[2-(7-Acetylaminofluoren-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamid; N-[3-[2-[2-(7-Aminofluoren-2-yloxy)-ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamid; N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]formamid; N-[3-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]formamid; N-[3-[2-[[1-(9H-Carbazol-2-yloxy)propan-2R-yl]amino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamid; 2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-(4-hydroxy-3-nitrophenyl)ethanol; 2-[N-(2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-(3-amino-4-hydroxyphenyl)ethanol; N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-(benzyloxy)phenyl]harnstoff; N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]harnstoff; N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-(benzyloxy)phenyl]formamid; N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-(benzyloxy)phenyl]-N,N-dimethylsulfamid; N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid; 2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-[3-(methylamino)-4-(benzyloxy)phenyl]ethanol und 2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-[3-(methylamino)-4-hydroxyphenyl]ethanol; N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-2-propansulfonamid; 2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-(3-nitrophenyl)ethanol; N'-[3-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]-N,N-dimethylsulfamid; 2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-(3-aminophenyl)ethanol; 2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-[3-(hydroxymethyl)-4-hydroxyphenyl]ethanol; N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-3-hydroxyphenyl]methansulfonamid; N-[3-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid; N-[3-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-4-hydroxyphenyl]methansulfonamid; (R)-N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid; (S)-N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid; N-[3-[2-[2-(6-Acetylamino-9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamid; N-[5-[2-[2-(6-Acetylamino-9H-carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid; (R)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-fluorphenyl]methansulfonamid; (S)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-fluorphenyl]methansulfonamid; (R)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-chlorphenyl]methansulfonamid; (S)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-chlorphenyl]methansulfonamid; N,N-Dimethyl-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxy]benzolsulfonamid; N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-iodphenyl]methansulfonamid; N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-fluorphenyl]-N,N-dimethylsulfamid; N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-chlorphenyl]-N,N-dimethylsulfamid; (R)-N-Methyl-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxy]-benzolsulfonamid; (R)-N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenyl]methansulfonamid; (R)-N-[3-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamid; N'-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid; (R)-N'-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid; (S)-N'-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid; N-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-fluorphenyl]methansulfonamid; N-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-chlorphenyl]-methansulfonamid; N-[5-[2-[2-(Dibenzothiophen-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid; N'-[5-[2-[2-(Dibenzothiophen-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid; N-[3-[2-[2-(Dibenzothiophen-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]phenyl]methansulfonamid; (R)-N-[5-[2-[2-(Dibenzothiophen-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid; N-[5-[2-[2-(Dibenzothiophen-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-fluorphenyl]methansulfonamid; N-[5-[2-[2-(Dibenzothiophen-3-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-chlorphenyl]methansulfonamid; N-[5-[2-[2-(7-Aminofluoren-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid; N'-[5-[2-[2-(7-Acetylaminofluoren-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N,N-dimethylsulfamid; N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-aminophenyl]-N-benzyl-N-methylsulfamid; N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-aminophenyl]methansulfonamid; N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxymethylphenyl]methansulfonamid; N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-bromphenyl]methansulfonamid; N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N-benzyl-N-methylsulfamid und N'-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-N,N-diethylsulfamid.

8. Verbindung, wiedergegeben durch die allgemeine Formel (I) oder ein Salz derselben nach Anspruch 2:

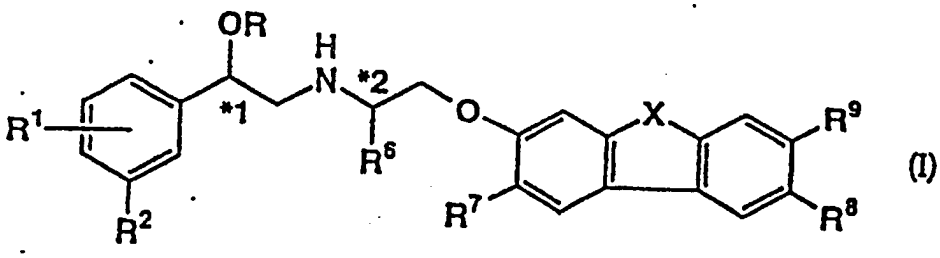


(I)

hierbei bezeichnet R ein Wasserstoffatom, R^1 steht für ein Wasserstoffatom, Halogenatom oder Hydroxy, R^2 steht für ein Wasserstoffatom, R^6 bezeichnet ein Wasserstoffatom oder einen gerad- oder verzweigt-kettigen gesättigten Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen, X ist ein sekundäres Stickstoffatom, Sauerstoffatom, Schwefelatom oder Methylen, und falls X ein sekundäres Stickstoffatom, Sauerstoffatom oder Schwefelatom ist, steht R^9 für ein Wasserstoffatom und einer der beiden Reste R^7 und R^8 ist ein Wasserstoffatom und der andere ist ein Wasserstoffatom, Amino, Acetylamino oder Hydroxy, oder falls X Methylen ist, sind sowohl R^7 als auch R^8 ein Wasserstoffatom und R^9 steht für ein Wasserstoffatom, Amino, Acetylamino oder Hydroxy, und *1 zeigt ein asymmetrisches Kohlenstoffatom an und *2 zeigt an, dass das Kohlenstoffatom asymmetrisch ist, unter der Voraussetzung, dass R^6 ein gerad- oder verzweigt-kettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen ist.

9. Verbindung oder ein Salz derselben nach Anspruch 8, wobei die Verbindung ausgewählt wird aus einer Gruppe bestehend aus: 2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-(4-hydroxyphenyl)ethanol, 2-[N-(2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-(2-fluorphenyl)ethano1, 2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-(2-hydroxyphenyl)ethanol, (R,R)-2-[N-[1-(9H-Carbazol-2-yloxy)propan-2-yl]amino]-1-phenylethanol, 2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-phenylethanol, (R)-2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-phenylethanol, (S)-2-[N-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-phenylethanol, 2-[N-[2-(3-Acetylamino-9H-carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-phenylethanol, 2-[N-[2-(3-Amino-9H-carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-phenylethanol, 2-[N-[2-(3-Hydroxy-9H-carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-phenylethanol, 2-[N-[2-(6-Amino-9H-carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-phenylethanol, 2-[N-[2-(6-Acetylamino-9H-carbazol-2-yloxy)ethyl]amino]-1-phenylethanol, 2-[N-[1-(9H-Carbazol-2-yloxy)propan-2-yl]amino]-1-phenylethanol und 2-[N-[2-(Dibenzofuran-3-yloxy)ethyl]amino]-1-phenylethanol.

10. Verbindung, wiedergegeben durch die allgemeine Formel (I) oder ein Salz derselben nach Anspruch 1:



(I)

hierbei bezeichnet R ein Methyl, R^1 steht für ein Wasserstoffatom, Halogenatom, Hydroxy, Amino oder Hydroxymethyl, R^2 steht für NHR^3 oder $SO_2NR^4R^{4'}$, wobei R^3 für SO_2R^5 steht und R^5 ein gerad- oder verzweigt-kettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder $NR^4R^{4'}$ ist, und R^4 und $R^{4'}$ identisch oder verschieden voneinander sein können und jeweils für ein Wasserstoffatom, einen gerad- oder verzweigt-kettigen gesättigten Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl stehen, R^6 bezeichnet ein Wasserstoffatom oder einen gerad- oder verzweigt-kettigen gesättigten Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen, X ist ein sekundäres Stickstoffatom, Sauerstoffatom, Schwefelatom oder Methylen, und falls X ein sekundäres Stickstoffatom, Sauerstoffatom oder Schwefelatom ist, steht R^9 für ein Wasserstoffatom und einer der beiden Reste R^7 und R^8 ist ein Wasserstoffatom und der andere ist ein Wasserstoffatom, Amino, Acetylamino oder Hydroxy, oder falls X Methylen ist, sind sowohl R^7 als auch R^8 ein Wasserstoffatom und R^9 steht für ein Wasserstoffatom, Amino, Acetylamino oder Hydroxy, und *1 zeigt ein asymmetrisches Kohlenstoffatom an und *2 zeigt an, dass das Kohlenstoffatom asymmetrisch ist, unter der Voraussetzung, dass R^6 ein gerad- oder verzweigt-kettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen ist.

11. Verbindung oder ein Salz derselben nach Anspruch 10, wobei die Verbindung ausgewählt wird aus einer Gruppe bestehend aus: N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-methoxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid, N-[5-[2-[2-(Dibenzothiophen-3-yloxy)ethylamino]-1-methoxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methansulfonamid, N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-methoxyethyl]-2-aminophenyl]methan-

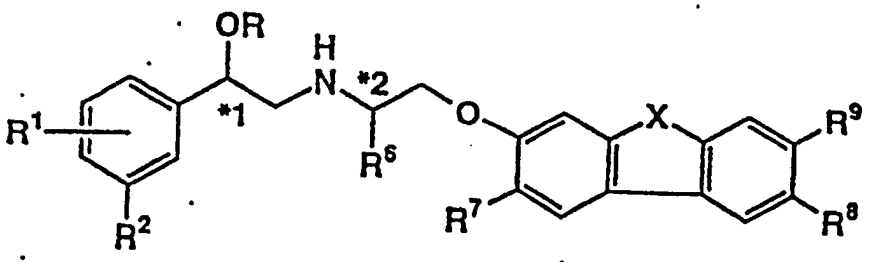
sulfonamid und N-[5-[2-[2-(9H-Carbazol-2-yloxy)ethylamino]-1-methoxyethyl]-2-chlorphenyl]methansulfonamid.

12. Ein Medikament, das als Wirkstoff eine Verbindung oder ein Salz derselben enthält gemäß Anspruch 1.

13. Ein Medikament nach Anspruch 12, wobei die Arzneimittel-Zusammensetzung als Wirkstoff eine Verbindung oder ein Salz derselben nach Anspruch 1 und einen medizinisch verträglichen Träger für den Wirkstoff enthält.

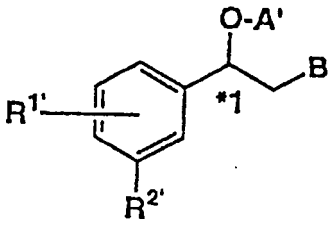
14. Ein Medikament nach Anspruch 12, das als Arzneimittel zur therapeutischen Behandlung oder präventiven Behandlung von Diabetes, Fettsucht und Hyperlipidämie dienen soll.

15. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung, wiedergegeben durch die allgemeine Formel (I),



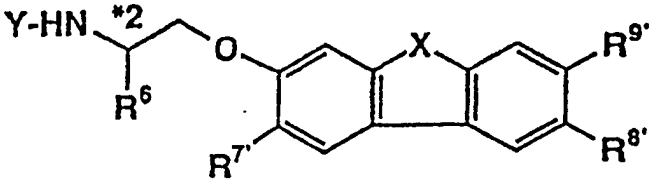
(I)

in der R ein Wasserstoffatom bezeichnet, R^1 für ein Wasserstoffatom, Halogenatom, Hydroxy, Benzyloxy, Amino oder Hydroxymethyl steht, R^2 für ein Wasserstoffatom, Hydroxymethyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ oder Nitro steht, wobei R^3 ein Wasserstoffatom, Methyl , SO_2R^5, Formyl oder $CONHR^{6'}$ ist und R^5 ein gerad- oder verzweigt-kettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder $NR^4R^{4'}$ ist und $R^{6'}$ ein Wasserstoffatom oder ein gerad- oder verzweigt-kettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen ist, und R^4 und $R^{4'}$ identisch oder verschieden voneinander sein können und jeweils für ein Wasserstoffatom, einen gerad- oder verzweigtkettigen gesättigten Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl stehen, R^6 ein Wasserstoffatom oder einen gerad- oder verzweigt-kettigen gesättigten Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, X ein sekundäres Stickstoffatom, Sauerstoffatom, Schwefelatom oder Methylen ist, und falls X ein sekundäres Stickstoffatom, Sauerstoffatom oder Schwefelatom ist, steht R^9 für ein Wasserstoffatom und einer der beiden Reste R^7 und R^8 ist ein Wasserstoffatom und der andere ist ein Wasserstoffatom, Amino, Acetylamino oder Hydroxy, oder falls X Methylen ist, sind sowohl R^7 als auch R^8 ein Wasserstoffatom und R^9 steht für ein Wasserstoffatom, Amino, Acetylamino oder Hydroxy, und *1 zeigt ein asymmetrisches Kohlenstoffatom an und *2 zeigt an, dass das Kohlenstoffatom asymmetrisch ist, unter der Voraussetzung, dass R^6 ein gerad- oder verzweigt-kettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen ist, charakterisiert dadurch, dass eine Verbindung, wiedergegeben durch die allgemeine Formel (II),



(II)

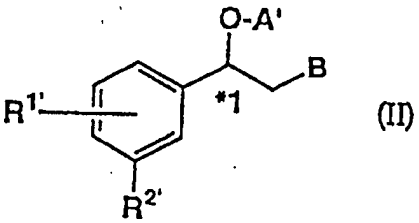
in der $R^{1'}$ ein Wasserstoffatom, Halogenatom, eine durch eine Schutzgruppe A geschützte Hydroxylgruppe, eine durch eine Acetylgruppe geschützte Aminogruppe, oder eine durch eine Acetylgruppe geschützte Hydroxymethylgruppe bezeichnet, $R^{2'}$ für ein Wasserstoffatom, für eine geschützte Hydroxymethylgruppe, in der die Hydroxylgruppe durch eine Schutzgruppe A'" geschützt ist, für $NHR^{3'}$, für $SO_2NR^4R^{4'}$ oder für Nitro steht, wobei $R^{3'}$ eine Schutzgruppe für die Aminogruppe, Methyl, SO_2R^5, Formyl oder $CONHR^{6'}$ bezeichnet und R^5 ein gerad- oder verzweigt-kettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder $NR^4R^{4'}$ ist und $R^{6'}$ ein Wasserstoffatom oder ein gerad- oder verzweigt-kettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen ist, und R^4 und $R^{4'}$ identisch oder verschieden voneinander sein können und jeweils für ein Wasserstoffatom, einen gerad- oder verzweigt-kettigen gesättigten Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl stehen, R^6 bezeichnet ein Wasserstoffatom oder einen gerad- oder verzweigt-kettigen gesättigten Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen, A' bezeichnet eine Schutzgruppe für die Hydroxylgruppe, B ist ein Bromatom oder ein Iodatom und *1 zeigt ein asymmetrisches Kohlenstoffatom an, mit einer Verbindung, wiedergegeben durch die allgemeine Formel (III), umgesetzt wird,



(III)

in der Y ein Wasserstoffatom bezeichnet, R^6 ein Wasserstoffatom oder ein gerad- oder verzweigt-kettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen ist, X ein sekundäres Stickstoffatom, Sauerstoffatom, Schwefelatom oder Methylen ist, und falls X ein sekundäres Stickstoffatom, Sauerstoffatom oder Schwefelatom ist, ist $R^{9'}$ ein Wasserstoffatom und einer der beiden Reste $R^{7'}$ und $R^{8'}$ ist ein Wasserstoffatom und der andere ist ein Wasserstoffatom, Acetylamino oder eine durch eine Schutzgruppe A'' geschützte Hydroxylgruppe, oder falls X Methylen ist, sind sowohl $R^{7'}$ als auch $R^{8'}$ ein Wasserstoffatom und $R^{9'}$ steht für ein Wasserstoffatom, Acetylamino oder eine durch eine Schutzgruppe A'' geschützte Hydroxylgruppe, und *2 zeigt an, dass das Kohlenstoffatom asymmetrisch ist, unter der Voraussetzung, dass R^6 ein gerad- oder verzweigt-kettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen ist, woraufhin die Schutzgruppen A, A', A'' und A''' sowie die Schutzgruppe für die Aminogruppe in $R^{3'}$ und die schützende Acetylgruppe in $R^{1'}$ zum Schutz eliminiert werden, mit der Maßnahme, dass die Schutzgruppe A nicht eliminiert wird, falls A Benzyl ist und R^1 Benzyloxy ist.

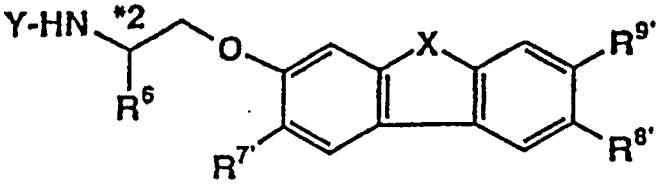
16. Verbindung, wiedergegeben durch die allgemeine Formel (II),



(II)

in der $R^{1'}$ ein Wasserstoffatom, Halogenatom, eine durch eine Schutzgruppe A geschützte Hydroxygruppe, eine durch eine Acetylgruppe geschützte Aminogruppe oder eine durch eine Acetylgruppe geschützte Hydroxymethylgruppe bezeichnet, $R^{2'}$ für $SO_2NR^4R^{4'}$ oder Nitro steht, A' eine Schutzgruppe für die Hydroxygruppe bezeichnet, und R^4 und $R^{4'}$ identisch oder verschieden voneinander sein können und jeweils für ein Wasserstoffatom, einen gerad- oder verzweigt-kettigen gesättigten Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl stehen, B ein Bromatom oder ein Iodatom ist und *1 ein asymmetrisches Kohlenstoffatom mit einer absoluten Konfiguration (R) anzeigt.

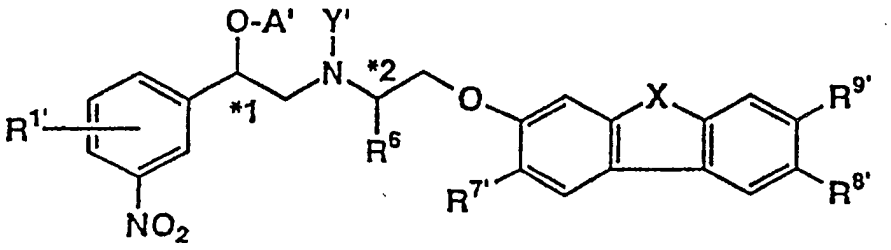
17. Verbindung, wiedergegeben durch die allgemeine Formel (III),



(III)

in der Y ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für die Aminogruppe bezeichnet, R^6 ein Wasserstoffatom oder ein gerad- oder verzweigt-kettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen ist, X ein sekundäres Stickstoffatom, Sauerstoffatom, Schwefelatom oder Methylen ist, und falls X ein sekundäres Stickstoffatom, Sauerstoffatom oder Schwefelatom ist, ist $R^{9'}$ ein Wasserstoffatom und einer der beiden Reste $R^{7'}$ und $R^{8'}$ ist ein Wasserstoffatom und der andere ist ein Wasserstoffatom, Acetylamino oder eine durch eine Schutzgruppe A'' geschützte Hydroxylgruppe, oder falls X Methylen ist, sind sowohl $R^{7'}$ als auch $R^{8'}$ ein Wasserstoffatom und $R^{9'}$ steht für ein Wasserstoffatom, Acetylamino oder eine durch eine Schutzgruppe A'' geschützte Hydroxylgruppe, und *2 zeigt an, dass das Kohlenstoffatom asymmetrisch ist, unter der Voraussetzung, dass R^6 ein gerad- oder verzweigt-kettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen ist.

18. Verbindung, wiedergegeben durch die allgemeine Formel (IV),



(IV)

in der $R^{1'}$ ein Wasserstoffatom, Halogenatom, eine durch eine Schutzgruppe A geschützte Hydroxylgruppe, eine durch eine Acetylgruppe geschützte Aminogruppe oder eine geschützte Hydroxymethylgruppe bezeichnet, in der die Hydroxylgruppe mit einer Acetylgruppe geschützt ist, R^6 für ein Wasserstoffatom oder einen gerad- oder verzweigt-kettigen gesättigten Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen steht, Y' ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für die Aminogruppe ist, X ein sekundäres Stickstoffatom, Sauerstoffatom, Schwefelatom oder Methylen ist, und falls X ein sekundäres Stickstoffatom, Sauerstoffatom oder Schwefelatom ist, ist $R^{9'}$ ein Wasserstoffatom und einer der beiden Reste $R^{7'}$ und $R^{8'}$ ist ein Wasserstoffatom und der andere ist Acetylamino oder eine durch eine Schutzgruppe A" geschützte Hydroxylgruppe, oder falls X Methylen ist, sind sowohl $R^{7'}$ als auch $R^{8'}$ ein Wasserstoffatom und $R^{9'}$ ist ein Wasserstoffatom, Acetylamino oder eine durch eine Schutzgruppe A" geschützte Hydroxylgruppe, A' bezeichnet eine Schutzgruppe für die Hydroxylgruppe, *1 zeigt ein asymmetrisches Kohlenstoffatom an und *2 zeigt an, dass das Kohlenstoffatom asymmetrisch ist, unter der Voraussetzung, dass R^6 ein gerad- oder verzweigt-kettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen ist.

19. Verbindung oder ein Salz derselben nach Anspruch 1, wobei R Methyl bezeichnet, R^1 für ein Wasserstoffatom, Halogenatom, Hydroxy oder Benzyloxy steht und R^2 für Hydroxymethyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ oder Nitro steht, wobei R^3 ein Wasserstoffatom, Methyl, SO_2R^5, Formyl oder $CONHR^{6'}$ ist und R^5 ein gerad- oder verzweigtkettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder $NR^4R^{4'}$ ist, und R^4 und $R^{4'}$ identisch oder verschieden voneinander sein können und jeweils für ein Wasserstoffatom, einen gerad- oder verzweigt-kettigen gesättigten Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl stehen, und $R^{6'}$ ein Wasserstoffatom oder ein gerad- oder verzweigt-kettiger gesättigter Kohlenwasserstoff mit 1–4 Kohlenstoffatomen ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen