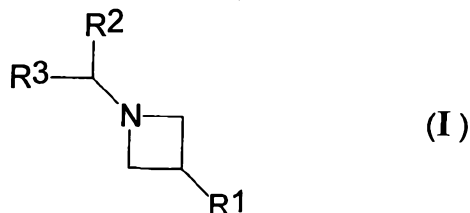


KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**Új 3-amino-azetidin-származékok, előállításuk és ezeket tartalmazó
gyógyszerkészítmények**

A találmány tárgyát a hatóanyagként egy



általános képletű vegyületet — amelynek képletében

R^1 —NHCOR⁴ vagy —N(R⁵)-Y-R⁶ általános képletű csoport, ahol

Y —CO— vagy —SO₂-csoport,

R^4 —alk-SO₂-R¹¹, —alk-SO₂-CH=CH-R¹¹ általános képletű csoport, —SO₂-R¹¹ általános képletű csoportot szubsztituensként hordozó Het jelű csoport vagy egy —SO₂-R¹¹ vagy egy —alk-SO₂-R¹¹ általános képletű csoportot szubsztituensként hordozó fenilcsoport,

R^5 hidrogénatom vagy alkilcsoport,

R^6 fenil-alkil-csoport, Het vagy Ar jelű csoport —

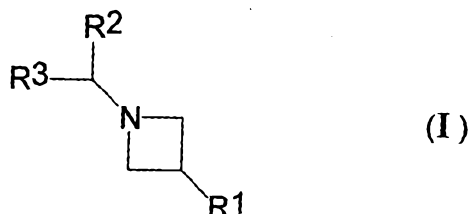
tartalmazó gyógyszerkészítmények, az (I) általános képletű új vegyületek, valamint előállítási eljárásuk képezik.

PK

A2

Új 3-amino-azetidin-származékok, előállításuk és ezeket tartalmazó
gyógyszerkészítmények KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát hatóanyagként egy



általános képletű vegyületet vagy annak egy gyógyszerészetileg elfogadható sóját tartalmazó gyógyszerkészítmények, az (I) általános képletű új vegyületek és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói, valamint előállítási eljárásuk képezik.

Olyan (I) általános képletű vegyületeket — amelyek képletében R^2 és R^3 jelentése fenilcsoport,

R^1 jelentése egy $-N(R^5)-Y-R^6$ általános képletű csoport, ahol

Y jelentése $-SO_2$ -csoport,

R^5 jelentése metilcsoport és

R^6 jelentése fenilcsoport —

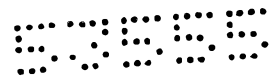
mint szintézis-intermediereket a WO99/01451 szabadalmi irat ír le. A többi vegyület és gyógyszerészetileg elfogadható sói újak, és mint ilyenek a találmány tárgyát képezik.

Az (I) általános képletben

R^1 jelentése egy $-NHCOR^4$ vagy egy $-N(R^5)-Y-R^6$ általános képletű csoport, ahol

Y jelentése $-CO-$ vagy $-SO_2$ -csoport,

R^2 és R^3 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően vagy a fenil-, naftil- vagy indenilcsoportok közül választott szubsztituálatlan vagy szubsztituált aromás csoport, amely



szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxi-, formil-, hidroxil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-csoportot, egy -CO-alk általános képletű csoportot, cianocsoportot, -COOH képletű csoportot, egy -COOalk , $\text{-CONR}^7\text{R}^8$, $\text{-CO-NH-NR}^9\text{R}^{10}$ általános képletű csoportot, alkil-szulfanil-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonil-, (alkil-szulfanil)-alkil-, (alkil-szulfinil)-alkil-, (alkil-szulfonil)-alkil-, hidroxil-alkil-csoportot vagy egy $\text{-alk-NR}^7\text{R}^8$ általános képletű csoportot hordozhat; vagy pedig egy szubsztituálatlan vagy szubsztituált heteroaromás csoport a benzo-furil-, benzo-tiazolil-, benzo-tienil-, benzoxazolil-, kromanil-, 2,3-dihidro-(benzo-furil)-, 2,3-dihidro-(benzo-tienil)-, pirimidinil-, furil-, imidazolil-, izokromanil-, izokinolil-, pirrolil-, piridil-, kinolil-, 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolil-, tiazolil- vagy a tienil-csoportok közül választva, és amelyek ha szubsztituáltak, akkor szubsztituensként egy halogénatomot, egy alkil-, alkoxi-, hidroxil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, cianocsoportot, -COOH képletű csoportot, egy -COOalk , $\text{-CO-NH-NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{-CONR}^7\text{R}^8$, $\text{-alk-NR}^9\text{R}^{10}$ általános képletű csoportot, alkil-szulfanil-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonil-, (alkil-szulfanil)-alkil-, (alkil-szulfinil)-alkil-, (alkil-szulfonil)-alkil- vagy hidroxil-alkil-csoportot hordozhatnak,

R^4 jelentése egy $\text{-alk-SO}_2\text{-R}^{11}$, $\text{-alk-SO}_2\text{-CH=CH-R}^{11}$ általános képletű csoport vagy egy Het jelű csoport (mely szubsztituensként egy $\text{-SO}_2\text{-R}^{11}$ általános képletű csoportot hordoz) vagy egy fenilcsoport (mely szubsztituensként egy $\text{-SO}_2\text{-R}^{11}$ vagy egy $\text{-alk-SO}_2\text{-R}^{11}$ általános képletű csoportot hordoz),

- R^5 jelentése hidrogénatom vagy egy alkilcsoport,
- R^6 jelentése egy fenil-alkil-csoport vagy egy Het vagy Ar jelű csoport,
- R^7 és R^8 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, vagy pedig R^7 és R^8 a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos, telített, 3-10 tagú heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkilcsoportot szubsztituensként hordoz,
- R^9 és R^{10} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkil-, egy $-COOalk$ általános képletű csoport, egy cikloalkil-, alkil-cikloalkil-csoport, $-alk-O-alk$ általános képletű csoport, vagy egy hidroxialkil-csoport, vagy pedig R^9 és R^{10} a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos, telített vagy telítetlen, 3-10 tagú heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkilcsoportot, $-CO-alk$, $-COO-alk$, $-CO-NH-alk-$, $-CS-NH-alk$ általános képletű csoportot, oxocsoportot, hidroxialkil-, $-alk-O-alk$ általános képletű csoportot vagy $-CO-NH_2$ -csoportot szubsztituensként hordoz,
- R^{11} jelentése egy alkilcsoport, egy Ar vagy Het jelű csoport,

Ar jelentése fenil-, naftil- vagy indenilcsoport, melyek adott esetben szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxi-, cianocsoportot, -CO-alk általános képletű csoportot, -COOH csoportot, -COO-alk, -CONR¹²R¹³, -CO-NH-NR¹⁴R¹⁵ általános képletű csoportot, egy alkil-szulfanil-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonil-csoportot, egy -alk-NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁴R¹⁵ általános képletű csoportot, egy (alkil-tio)-alkil-, formil-, hidroxil-, hidroxil-alkil-csoportot egy Het jelű csoportot, egy -O-alk-NH-cikloalkil-csoportot, -OCF₃ vagy -CF₃ képletű csoportot, -NH-CO-alk általános képletű csoportot, -SO₂NH₂ vagy -NH-COCH₃ képletű csoportot, -NH-COOalk általános képletű csoportot vagy egy Het jelű csoportot, vagy pedig 2 szomszédos szénatomon egy dioxi-metilén-csoportot szubsztituensként hordoz,

Het jelentése egy mono- vagy biciklusos telített vagy telítetlen, 3-10 tagú heterociklusos csoport, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott egy vagy több másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkil-, alkoxi-, vinilcsoportot, halogénatomot, alkoxi-karbonil-, oxo-, hidroxil-csoportot, -OCF₃ vagy -CF₃ képletű csoportot szubsztituensként hordoz, és a nitrogéntartalmú heterociklusos csoportok adott esetben az N-oxid formájukban vannak jelen,



R^{12} és R^{13} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, vagy pedig R^{12} és R^{13} a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos telített, 3-10 tagú heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkilcsoportot szubsztituensként hordoz,

R^{14} és R^{15} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, egy -COOalk általános képletű csoport, egy cikloalkil-, alkil-cikloalkil-csoport, -alk-O-alk általános képletű csoport vagy egy hidroxialkil-csoport, vagy pedig R^{14} és R^{15} a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos telített vagy telítetlen, 3-10 tagú heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkilcsoportot, -CO-alk, -COO-alk, -CO-NH--alk, -CS-NH-alk általános képletű csoportot, oxo-, hidroxialkil-csoportot, -alk-O-alk általános képletű csoportot vagy -CO-NH₂ képletű csoportot szubsztituensként hordoz,



alk jelentése egy alkil- vagy egy alkilénecsoport.

Az előző és az ezután következő meghatározásokban — amennyiben másként nem adjuk meg — az alkil- és alkilénecsoportok valamint az alkil- és alkilén-részek, továbbá az alkoxicsoportok és az alkoxi-részek egyenes vagy elágazó láncúak és 1-6 szénatomot tartalmaznak, a cikloalkil-csoportok pedig 3-10 szénatomosak.

Az alkilcsoportok közül megemlíthetjük a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, szek-butil-, izobutil-, terc-butil-, pentil-, hexilcsoportokat. Az alkoxicsoportok közül a metoxi-, etoxi-, propoxi, izopropoxi, butoxi-, izobutoxi, szek-butoxi, terc-butoxi, pentil-oxi-csoportokat említhetjük meg.

A cikloalkilcsoportok közül a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexilcsoportokat említhetjük meg.

A halogén megnevezés alatt klórt, fluort, brómot és jódot értünk.

A Het elnevezéssel jelölt heterociklusos vegyületek közül megemlíthetjük a benzimidazolt, benzoxazolt, benzotiazolt, benzotiofént, cinnolint, tiofént, kinazolint, kinoxalint, kinolint, pirazolt, pirrolt, piridint, imidazolt, indolt, izokinolint, pirimidint, tiazolt, tiadiazolt, piperidint, piperazint, pirrolidint, triazolt, furánt, tetrahidroizokinolint, tetrahidrokinolint, melyek adott esetben egy vagy több alkil-, alkoxi-, vinilcsoportot, halogénatomot, alkoxi-karbonil-, oxo-, hidroxicsoportot, $-OCF_3$ vagy $-CF_3$ képletű csoportot szubsztituensként hordoznak.

Az (I) általános képletű vegyületek enantiomerek és diasztereoizomerek formájában is megjelenhetnek. Ezek az optikai izome-

rek és elegyeik szintén a találmány tárgyát képezik.

Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, amelyek képletében

R^1 jelentése egy $-N(R^5)-Y-R^6$ általános képletű csoport, ahol
Y jelentése $-SO_2$ -csoport,

R^2 jelentése vagy egy szubsztituálatlan vagy szubsztituált fenilcsoport, amely szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, cianocsoportot, $-CONR^7R^8$ általános képletű csoportot, hidroxialkil-csoportot vagy $-alk-NR^7R^8$ általános képletű csoportot hordozhat; vagy pedig

a piridil-, pirimidinil-, tiazolil- vagy a tienil-csoportok közül választott szubsztituálatlan vagy szubsztituált heteroaromás csoport, amely szubsztituensként egy halogénatomot, egy alkil-, alkoxi-, hidroxialkil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-csoportot, $-CONR^7R^8$, $-alk-NR^9R^{10}$ általános képletű csoportot, alkil-szulfanil-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonil- vagy hidroxialkil-csoportot hordozhat,

R^3 jelentése vagy egy szubsztituálatlan vagy szubsztituált fenilcsoport, amely szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, ciano-csoportot, $-CONR^7R^8$ általános képletű csoportot, hidroxialkil-csoportot vagy $-alk-NR^7R^8$ általános képletű csoportot hordozhat; vagy pedig

a piridil-, pirimidinil-, tiazolil- vagy a tienilcsoportok közül választott szubsztituálatlan vagy szubsztituált — szubsztituensként egy halogénatomot, egy alkil-, alkoxi-,

hidroxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-csoportot, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{alk-NR}^9\text{R}^{10}$ általános képletű csoportot, alkil-szulfanil-, alkil-szulfenil-, alkil-szulfonil- vagy hidroxi-alkil-csoportot hordozó — heteroaromás csoport,

R^5 jelentése hidrogénatom vagy egy alkilcsoport,

R^6 jelentése naftil-, fenil-alkil-csoport vagy egy Het jelű csoport vagy fenilcsoport, mely adott esetben szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxi-, cianocsoportot, $-\text{CO-alk}$, $-\text{COO-alk}$, $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{alk-NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ általános képletű csoportot, hidroxi-, hidroxi-alkil-csoportot, Het jelű csoportot, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH-CO-alk}$ általános képletű csoportot, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ -csoportot, $-\text{NH-COOalk}$ általános képletű csoportot vagy pedig 2 szomszédos szénatomon egy dioxi-metilén-csoportot szubsztituensként hordoz,

R^7 és R^8 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, vagy pedig R^7 és R^8 a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos telített, 3-10 tagú heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkilcsoportot szubsztituensként hordoz,

R^9 és R^{10} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkil-, cikloalkil-, alkil-cikloalkil- vagy egy hidroxi-alkil-csoport, vagy pedig R^9 és R^{10} a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy mono-

vagy biciklusos, telített vagy telítetlen, 3-10 tagú heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkil-, oxo- vagy $-\text{CO}-\text{NH}_2$ -csoportot szubsztituensként hordoz,

R^{12} és R^{13} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, vagy pedig R^{12} és R^{13} a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos telített, 3-10 tagú heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkilcsoportot szubsztituensként hordoz,

R^{14} és R^{15} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkil-, cikloalkil-, alkil-cikloalkil- vagy egy hidroxil-alkil-csoport, vagy pedig R^{14} és R^{15} a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos telített vagy telítetlen, 3-10 tagú heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkil-, oxo-, hidroxil-alkil- vagy $-\text{CO}-\text{NH}_2$ csoportot szubsztituensként hordoz,

Het jelentése egy mono- vagy biciklusos telített vagy

telítetlen, 3-10 tagú heterociklusos csoport, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott egy vagy több másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkil-, alkoxi-, vinilcsoportot, halogénatomot, alkoxi-karbonil-, oxo- vagy hidroxicssoportot szubsztituensként hordoz, és a nitrogéntartalmú heterociklusos gyűrűk adott esetben N-oxid alakjukban vannak jelen, és Het jelentése előnyösen a benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofén, tiofén, kinazolin, kinoxalin, kinolin, pirrol, piridin, imidazol, indol, izokinolin, pirimidin, tiazol, tiadiazol, furán, tetrahydroizokinolin és a tetrahydrokinolin heterociklusos vegyületek közül választott csoport, amely adott esetben egy vagy több alkil-, alkoxi-, vinilcsoportot, halogénatomot, oxo-, hidroxicssoportot, $-OCF_3$ vagy $-CF_3$ képletű csoportot szubsztituensként hordoz.

Az (I) általános képletű vegyületek közül különösen előnyösek azok, amelyek képletében

R^1 jelentése egy $-N(R^5)-Y-R^6$ általános képletű csoport, ahol

Y jelentése $-SO_2$ -csoport,

R^2 jelentése vagy egy szubsztituálatlan vagy szubsztituált fenilcsoport — amely szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor--metoxi- vagy hidroxil-alkil-csoportot hordozhat —; vagy pedig a

piridil-, pirimidinil-csoportok közül választott szubsztituálatlan vagy szubsztituált heteroaromás csoport, amely szubsztituensként egy halogénatomot, egy alkil-, alkoxi-, hidroxi-, trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoportot hordozhat,

R^3 jelentése vagy egy szubsztituálatlan vagy szubsztituált fenilcsoport, amely szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi- vagy hidroxi-alkil-csoportot hordozhat; vagy pedig a piridil-, pirimidinilcsoportok közül választott szubsztituálatlan vagy szubsztituált — szubsztituensként egy halogénatomot, egy alkil-, alkoxi-, hidroxi-, trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoportot hordozó — heteroaromás csoport,

R^5 jelentése hidrogénatom vagy egy alkilcsoport,

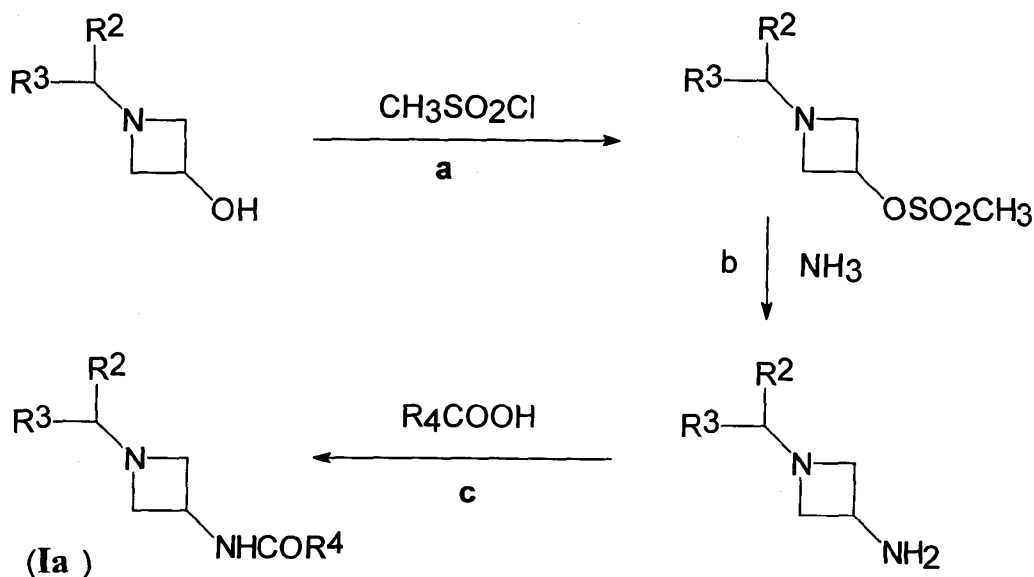
R^6 jelentése naftil-, fenil-alkil-csoport vagy egy Het jelű csoport vagy fenilcsoport, mely adott esetben szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxics csoportot, $-NR^{14}R^{15}$ általános képletű csoportot, hidroxi-, hidroxi-alkil-csoportot, $-OCF_3$, $-CF_3$ képletű csoportot vagy $-SO_2NH_2$ -csoportot vagy pedig 2 szomszédos szénatomon egy dioxi-metilén-csoportot szubsztituensként hordoz,

R^{14} és R^{15} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkil-, cikloalkil-, alkil-cikloalkil- vagy egy hidroxi-alkil-csoport, vagy pedig R^{14} és R^{15} a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos telített vagy

telítetlen, 3-10 tagú heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkil-, oxo-, hidroxil-alkil-csoportot vagy $-\text{CO}-\text{NH}_2$ képletű csoportot szubsztituensként hordoz,

Het jelentése egy mono- vagy biciklusos telített vagy telítetlen, 3-10 tagú heterociklusos csoport, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott egy vagy több másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkil-, alkoxi-, vinilcsoportot, halogénatomot, alkoxi-karbonil-, oxo- vagy hidroxicssoportot szubsztituensként hordoz, és a nitrogéntartalmú heterociklusos gyűrűk adott esetben N-oxid alakjukban vannak jelen; és Het jelentése előnyösen a benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofén, tiofén, kinolin, pirrol, piridin, pirimidin, tiazol, tiadiazol, furán, tetrahidroizokinolin és a tetrahidrokinolin heterociklusos vegyületek közül választott csoport, amely adott esetben egy vagy több alkil-, alkoxi-, vinil-csoportot, halogénatomot, oxo-, hidroxicssoportot, $-\text{OCF}_3$ vagy $-\text{CF}_3$ képletű csoportot szubsztituensként hordoz.

Az (I) általános képletű vegyületeket — amelyek képletében R^1 jelentése egy $-\text{NHCOR}^4$ általános képletű csoport — a



reakcióábra szerint állíthatjuk elő.

Ezekben e képletekben R^2 , R^3 és R^4 jelentései megegyeznek az (I) általános képletnél megadottakkal.

Az **a** lépést általában inert oldószerben például tetrahidro-uránban, dioxánban, egy klórozott oldószerben (például metilén-diklorid, kloroform), 15 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten, egy bázis — például egy trialkil-amin (úgy mint trietil-amin, dipropil-etil-amin) — jelenlétében végezzük, vagy pedig piridinben 0 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

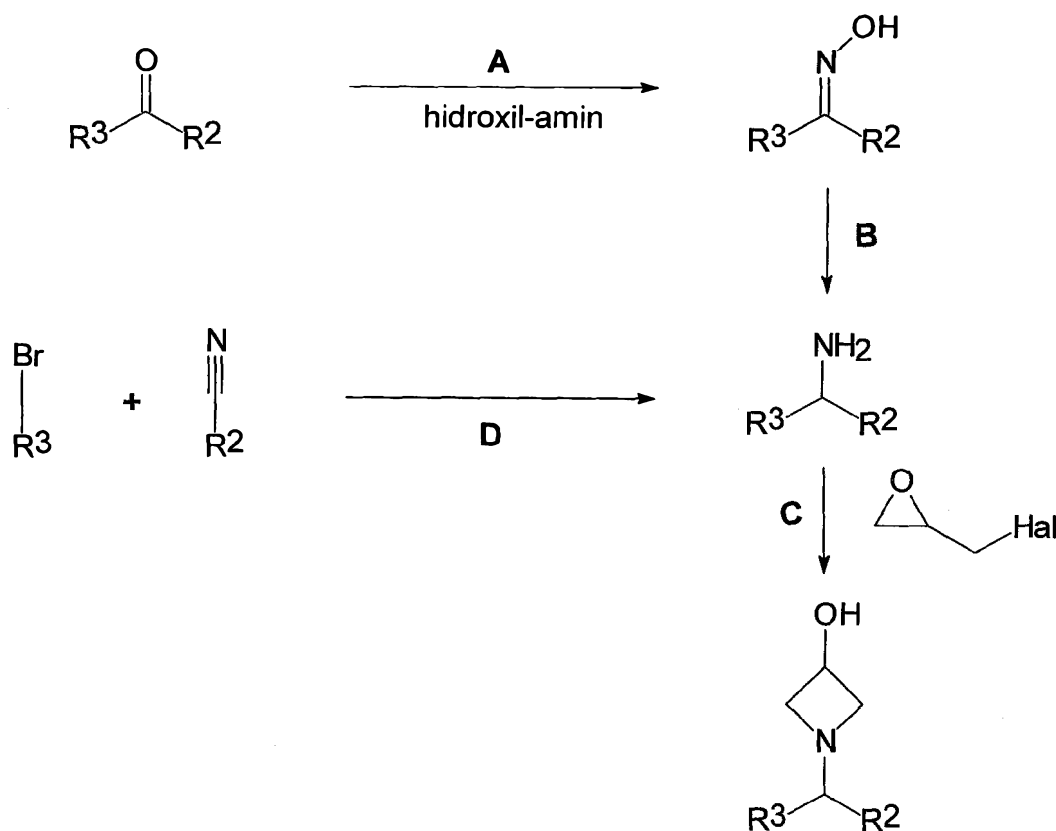
A **b** lépést előnyösen metanolban, autoklávban, 50 °C és 70 °C közötti hőmérsékleten valósítjuk meg.

A **c** lépést általában egy, a peptidkémiaiában alkalmazott kondenzálószer — úgy mint egy karbodiimid, például 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid, N,N' -diciklohexil-karbodiimid vagy pedig karbonil-diimidazol — jelenlétében, inert oldószerben — úgy mint egy éter (például tetrahidrofurán, dioxán), egy amid (dimetil-formamid) vagy egy klórozott oldószer (például metilén-diklorid, 1,2-diklór-etán, kloroform) —, 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. A sav egy reakcióképes vegyületét (például egy savklorid) is alkalmazhatjuk,

adott esetben egy savakceptor — például egy nitrogéntartalmú szerves bázis (úgy mint trialkil-amin, piridin, 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-én vagy 1,5-diaza-biciklo[4.3.0]non-5-én — jelenlétében, a fent említett oldószerek egyikében vagy ezen oldószerek egy elegyének egyikében, 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten.

Az R^4COOH általános képletű vegyületek a kereskedelmi forgalomban kaphatók vagy a szakirodalomban [R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor] leírt módszerek segítségével előállíthatók.

Az 1. általános képletű azetidinoikat az A.R. KATRITZKY és munkatársai [J. Heterocycl. Chem., 271 (1994)] vagy P.R. DAVE [J. Org. Chem., 61, 5453 (1996)] által leírt módszerek valamint a példákban szereplő eljárások alkalmazásával vagy adaptálásával állíthatjuk elő. Általában a



reakcióábra szerint dolgozunk. A reakcióábrában szereplő képle-



tekben az R^2 és R^3 jelentései megegyeznek az (I) általános képletnél megadottakkal és Hal jelentése klór- vagy brómatom.

Az **A** lépésben előnyösen egy inert oldószerben — például egy 1-4 szénatomos alifás alkoholban (például etanol, metanol) — adott esetben egy alkálifém-hidroxid jelenlétében, a reakcióelegy forráspontján dolgozunk.

A **B** reakciólépésben a redukciót általában lítium-[tetrahidrido-aluminát]-tal tetrahidrofuránban, a reakcióelegy forráspontján végezzük.

A **C** reakciólépés végrehajtása során előnyösen inert oldószerben — úgymint egy 1-4 szénatomos alifás alkohol (például metanol, etanol) —, nátrium-hidrogén-karbonát jelenlétében, 20 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten dolgozunk.

A **D** reakciólépésben az M. GRISAR és munkatársai által leírt módszer [J. Med. Chem., 885 (1973)] szerint járunk el. Először előállítjuk a brómozott származék magnéziumos vegyületét, majd reagáltatjuk a nitrillel egy éter (úgymint dietil-éter) jelenlétében, 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten. Egy alkohollal végzett hidrolízis után az imin intermediert nátrium-[tetrahidrido-borát] segítségével, 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten *in situ* redukáljuk.

Az R^2 -CO- R^3 általános képletű vegyületek a kereskedelemben kaphatók vagy a szakirodalomban [KUNDER N. G. et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans, 1, 2815 (1997); MORENO-MARRAS M., Eur. J. Med. Chem., 23 (5), 477 (1988); SKINNER et al., J. Med. Chem., 14 (6), 546 (1971); HURN N.K., Tet. Lett., 36 (52), 9453 (1995); MEDICI A. et al., Tet. Lett., 24 (28), 2901 (1983); RIECKE RD. et al., J. Org. Chem., 62 (20), 6921 (1997); KNABE J. et al., Arch. Pharm.,

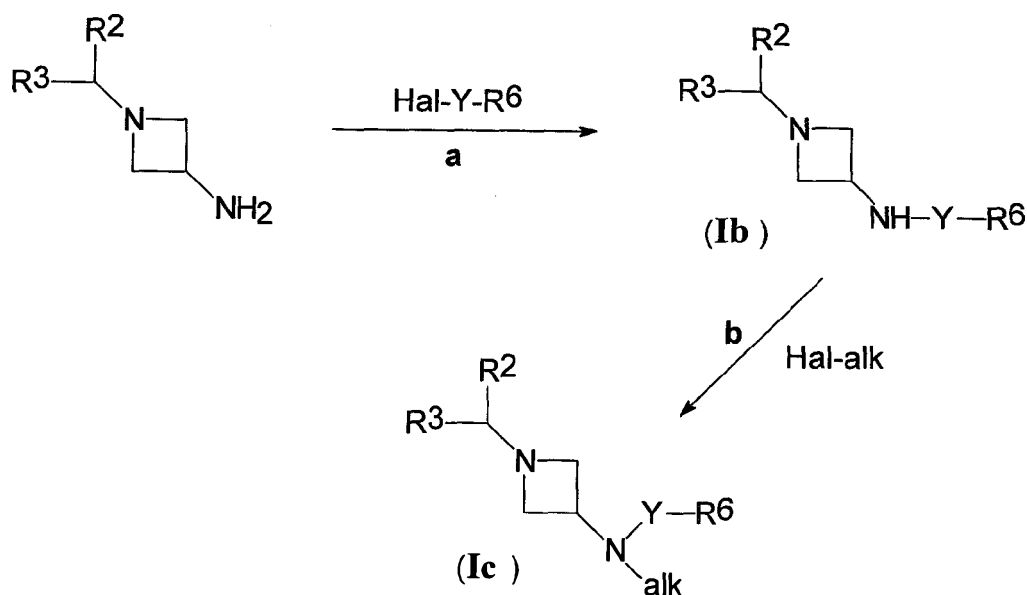


306 (9), 648 (1973); CONSONNI R. et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1809 (1996)] továbbá a FR-96-2481 és a JP-94-261393 dokumentumokban leírt módszerek alkalmazásával vagy adaptálásával előállíthatók.

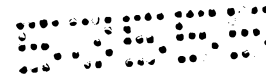
Az R^3Br általános képletű vegyületek a kereskedelemben kaphatók vagy a szakirodalomban [BRANDSMA L. et al., Synth. Comm., 20 (11), 1697 et 3153 (1990); LEMAIRE M. et al., Synth. Comm., 24 (1), 95 (1994); GODA H. et al., Synthesis 9, 849 (1992); BAEUERLE P. et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans, 2, 489 (1993)] leírt módszerek alkalmazásával vagy adaptálásával előállíthatók.

Az R^2CN általános képletű vegyületek a kereskedelemben kaphatók vagy a szakirodalomban [BOUYSSOU P. et al., J. Het. Chem., 29(4), 895 (1992); SUZUKI N. et al., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1523 (1984); MARBURG S. et al., J. Het. Chem., 17, 1333 (1980); PERCEC V. et al., J. Org. Chem., 60 (21), 6895 (1995)] leírt módszerek alkalmazásával vagy adaptálásával előállíthatók.

Az (I) általános képletű vegyületeket — amelyek képletében R^1 jelentése egy $-N(R^5)-Y-R^6$ általános képletű csoport — a



reakcióábra szerint állíthatjuk elő. A reakcióábrán szereplő



képletekben Y , R^2 , R^3 és R^6 jelentései megegyeznek az (I) általános képletnél megadottakkal, Hal jelentése egy halogénatom (előnyösen jód-, klór- vagy brómatom).

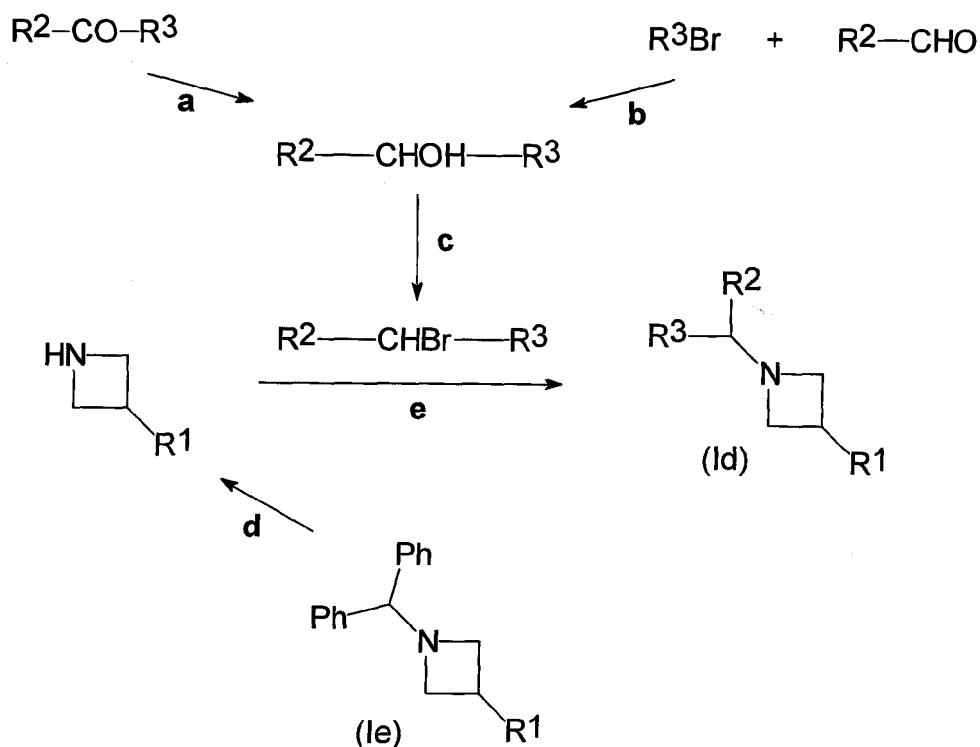
Az **a** lépést általában inert oldószerben — például tetrahidrofuránban, dioxánban vagy egy klórozott oldószerben (például metilén-diklorid, kloroform) —, egy amin — például egy trialkil-amin (úgy mint trietil-amin) — jelenlétében, 5 °C és 20 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A **b** lépést általában egy inert oldószerben (például tetrahidrofurán), nátrium-hidrid jelenlétében 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten valósítjuk meg.

A $\text{Hal-SO}_2\text{R}^6$ általános képletű vegyületeket a kereskedelmi forgalomban megvásárolhatjuk vagy a megfelelő szulfonsavak halogénezésével — nevezetesen klór-szulfonil-izocianát és egy alkohol jelenlétében, egy halogénezett oldószerben (például metilén-diklorid, kloroform) — in situ előállíthatjuk.

A Hal-CO-R^6 általános képletű vegyületek a kereskedelmi forgalomban kaphatók vagy a szakirodalomban [R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor] leírt módszerek segítségével előállíthatók.

Az (I) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk a

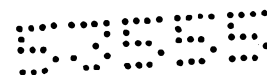


reakcióábrán szereplő lépéseken keresztül is. Ezekben a képletekben R^1 , R^2 és R^3 jelentései megegyeznek az (I) általános képletnél megadottakkal, és Ph jelentése fenilcsoport.

Az **a** lépést általában egy alkoholban (például metanol), nátrium-[tetrahydrido-borát] jelenlétében, 20 °C körüli hőmérsékleten hajtjuk végre.

A **b** lépésben előállítjuk a brómozott származék magnéziumos vegyületét, ezután egy inert oldószerben (például dietil-éter vagy tetrahydrofurán), 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten reagáltatjuk.

A **c** lépést egy halogénezőszer (például hidrogén-bromid, tionil-bromid, tionil-klorid vagy pedig trifenil-foszfin és szén-tetrabromid vagy szén-tetraklorid elegye) segítségével ecetsavban vagy egy inert oldószerben (például metilén-diklorid, kloroform, szén-tetraklorid vagy toluol) 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.



A **d** lépést hidrogénnel végezzük, aktív szénre felvitt palládium jelenlétében, egy alkoholban (például metanol), 20 °C körüli hőmérsékleten.

Az **e** lépést egy inert oldószerben (például acetonitril) egy alkálifém-karbonát (például kálium-karbonát) és kálium-jodid jelenlétében 20 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

Az R^3 -Br általános képletű vegyületek és az R^2 -CHO általános képletű vegyületek a kereskedelmi forgalomban kaphatók vagy például a szakirodalomban [R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor] leírt módszerek segítségével előállíthatók.

Az (I) általános képletű vegyületek — amelyek képletében R^1 jelentése egy $-N(R^5)-Y-R^6$ általános képletű csoport (ahol R^6 jelentése egy hidroxicsoporthoz szubsztituensként hordozó fenilcsoport) — előállíthatók egy megfelelő (I) általános képletű vegyület — amelyek képletében R^1 jelentése egy $-N(R^5)-Y-R^6$ általános képletű csoport (ahol R^6 jelentése egy alkoxicsoporthoz szubsztituensként hordozó fenilcsoport) — hidrolízisével is.

Ezt a hidrolízist általában egy inert oldószerben — például egy klórozott oldószerben (úgy mint metilén-diklorid, kloroform) — bór-tribromid segítségével, 20 °C körüli hőmérsékleten végezzük el.

Az (I) általános képletű vegyületek — amelyek képletében R^1 jelentése egy $-N(R^5)-Y-R^6$ általános képletű csoport (ahol R^6 jelentése egy 1-helyzetben hidroxil-alkil-csoportot szubsztituensként hordozó fenilcsoport) — előállíthatók egy megfelelő (I) általános képletű vegyület — amelyek képletében R^1 jelentése egy

$-N(R^5)-Y-R^6$ általános képletű csoport (ahol R^6 jelentése egy alkoxi-karbonil-csoportot szubsztituensként hordozó fenilcsoport) — és diizobutil-alumínium-hidrid reakciójával is.

Ezt a reakciót általában egy inert oldószerben (például toluol), diizopropil-alumínium-hidrid segítségével, $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

Az (I) általános képletű vegyületek — amelyek képletében R^1 jelentése egy $-N(R^5)-Y-R^6$ általános képletű csoport (ahol R^6 jelentése egy 1-pirrolidinil-csoportot szubsztituensként hordozó fenilcsoport) — előállíthatók egy megfelelő (I) általános képletű vegyület — amelyek képletében R^1 jelentése egy $-N(R^5)-Y-R^6$ általános képletű csoport (ahol R^6 jelentése egy fluoratomot szubsztituensként hordozó fenilcsoport) — és a pirrolidin reakciójával is.

Ezt a reakciót előnyösen egy inert oldószerben (például dimetil-szulfoxid), $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten hajtjuk végre.

A szakemberek előtt ismert, hogy a találmány szerinti, előzőekben leírt eljárások végrehajtásakor a szekunder reakciók elkerülése érdekében szükség lehet az amino-, hidrox- és karboxicsoporthoz védelmüket biztosító védőcsoportok bevezetésére. Ezek olyan csoportok, amelyek eltávolíthatók a molekula maradék részének érintése nélkül. Az amino funkciós csoportok védőcsoportjaiként megemlíthetjük a terc-butil-karbamát- vagy metil-karbamát-csoportokat, amelyeket trimetil-jód-szilánnal regenerálhatunk, vagy az allil-karbamát-csoportot, amelyet palládium katalizátorokkal regenerálhatunk. A hidrox- funkciós csoportok védőcsoportjaiként megemlíthetjük a trietil-szilil-, terc-butil-



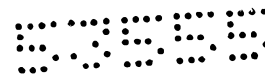
-dimetil-szilil-csoportokat, amelyeket tetrabutyl-ammónium-fluoriddal regenerálhatunk, vagy a disszimmetrikus acetálokat — például (metoxi-metil)-acetál, tetrahidropiranyl-acetál —, amelyeket sósavval regenerálhatunk. A karboxicsoportok védőcsoportjaiként megemlíthetjük az észtereket (például allil-, benzil-észterek), az oxazoloikat és a 2-alkil-1,3-oxazolinokat. Egyéb alkalmazható védőcsoportokat GREENE T.W. és munkatársai írtak le [Protecting Groups in Organic Synthesis, second edition, (1991), John Wiley & Sons].

Az (I) általános képletű vegyületeket az ismert szokásos módszerekkel (például kristályosítás, kromatográfia vagy extrakció) tisztíthatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek enantiomerjeit a racém módosulatok bontásával állíthatjuk elő, például királis oszlopon végzett kromatográfiával, a PIRCKLE W.H. és munkatársai által leírt módszer [asymmetric synthesis, vol. 1, Academic Press (1983)] szerint, vagy sóképzéssel, vagy királis prekursorokból kiinduló szintézissel. A diasztereoizomereket az ismert klasszikus módszerek (kristályosítás, kromatográfia vagy királis prekursorokból kiinduló módszer) szerint állíthatjuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületeket adott esetben szervetlen vagy szerves savval képzett addíciós sókká alakíthatjuk át, egy ilyen savval szerves oldószerben (úgy mint egy alkohol, egy keton, egy éter vagy egy klórozott oldószer) végzett reakció segítségével. Ezek a sók szintén a találmány tárgyát képezik.

A gyógyszerészetileg elfogadható sók közül példaként a következőket említhetjük meg: -benzolszulfonát, -hidrogén-bromid, -hidroklorid, -citrát, -etánszulfonát, -fumarát, glükonát, -jodát,



-izationát, -maleát, -metánszulfonát, metilén-bisz- β -oxi-naftoát, -nitrát, -oxalát, -pamoát, -foszfát, szalicilát, -szukcinát, -szulfát, -tartarát, -teofillin-acetát és -p-toluolszulfonát.

Az (I) általános képletű vegyületek figyelemre méltó farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. Ezeknek a vegyületeknek jelentős affinitásuk van a kannabinol típusú (különösen a CB1 típusú) receptorokkal szemben. Ezek a vegyületek a CB1 receptor antagonistái, és ezáltal hasznosak a központi idegrendszert, az immunrendszert, a szív- és érrendszert, az endokrin rendszert, a légzőrendszert, a gyomor- és bélrendszert illetve a szaporodást érintő zavarok kezelésében és megelőzésében [Hollister, Pharm. Rev., 38, 1-20 (1986); Reny et Sinha, Prog. Drug Res., 36, 71-114 (1991); Consroe et Sandyk, in Marijuana/Cannabinoids, Neurobiology and Neurophysiology, 459; Murphy L. and Barthe A. Eds, CRC Press, (1992)].

Ily módon, ezek a vegyületek alkalmazhatók az elmebetegségek (beleértve a skizofréniát), a szorongások, a depresszió, epilepszia, neurodegeneráció, cerebelláris és cerebellospinális zavarok, kognitív zavarok, koponyasérülés, pánikrohamok, perifériás neuropátiák, zöldhályog betegségek, migrén, Parkinson-kór, Alzheimer-kór, Huntington-chorea, Raynaud-szindróma, remegések, kényszerképzet-zavarok, aggkori elmezavar, thymus-zavarok, Tuorette-szindróma, késői diszkinézia, bipoláris zavarok, rákbetegségek, gyógyszerek okozta mozgászavarok, disztóniák, endotoxémiás sokkok, hemorrágiás sokkok, alacsony vérnyomás, álmatlanság, immunbetegségek, szklerózis multiplex, hányások, asztma, étvágyzavarok (bulémia, anorexia), az elhízás, a memóriazavarok



kezelésére vagy megelőzésére, továbbá a krónikus és túlzott alkohol- és gyógyszerfogyasztás (például ópium-származékok, barbiturátok, hasis, kokain, amfetamin, fenciklid, hallucinogének, benzodia-zepinek) kezelése nyomán fellépő elvonási tünetek kezelésében fájdalomcsillapítókként, vagy a narkotikus vagy nem narkotikus gyógyszerek fájdalomcsillapító hatásának potencirozóiként. Ezek a vegyületek a bélműködés zavarainak kezelésénél vagy megelőzésénél is alkalmazhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek kannabis-receptorokkal szembeni affinitását a KUSTER J.E., STEVENSON J.I., WARD S.J., D'AMBRA T.E., HAYCOCK D.A. által leírt [J. Pharmacol. Exp. Ther., 264, 1352-1363 (1993)] módszer szerint határoztuk meg.

Ebben a vizsgálatban az (I) általános képletű vegyületek CI_{50} értéke kisebb vagy egyenlő 1000 nM.

Antagonista hatásukat a kannabis receptorainak egy agonistájával (CP-55940), az egéرنél indukált hypothermia-modellel mutattuk ki, a Pertwee R.G. által leírt módszer [Marijuana, Harvey D.J., eds, 84 Oxford IRL Press, 263-277 (1985)] szerint.

Ebben a vizsgálatban az (I) általános képletű vegyületek DE_{50} értéke kisebb vagy egyenlő 50 mg/kg.

Az (I) általános képletű vegyületek enyhén toxikusak. LD_{50} értékük egéرنél, subcutan úton való adagolás esetén nagyobb, mint 40 mg/kg.

A következő példák szemléltetik a találmányt.

1. példa:

61,4 mg 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-amino-azetidin 3 ml



metilén-dikloriddal készült oldatához szobahőmérsékleten és argonatmoszférában egymás után 69,3 µl trietil-amint és 110 mg 2-tienil-szulfonil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 68 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, ezután egy Bond Elut® SCX oszlopra (3 ml/500 mg) vezetjük, egymás után 2 x 2 ml metilén-dikloriddal, majd 2 x 2 ml 1M metanolos ammóniaoldattal eluálva. Az ammóniás frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot 5 ml metilén-dikloridban oldjuk, 3 x 3 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Így 60 mg krémszínű, habos massa alakú N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-2-tienil-szulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,77 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: 2H); 3,40 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: 2H); 4,06 (mt: 1H); 4,21 (s: 1H); 4,85-5,25 (mf széthúzott: 1H); 7,06 (t, $J=4,5$ Hz: 1H); 7,15-7,35 (mt: 8H); 7,58 (mt: 2H).

Az 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-amino-azetidint a következőképpen állíthatjuk elő: 27 g 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil-metánszulfonátot egy előzetesen -60 °C hőmérsékletre lehűtött autoklávba teszünk, és metanol és cseppfolyós ammónia 400 ml térfogatú, 50:50 térfogatarányú elegyét adjuk hozzá. A reakcióelegyet 60 °C hőmérsékleten 24 órán keresztül kevertetjük, ezután az ammónia elpárolgása érdekében szabad levegőn hagyjuk, és végül csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A maradékot 500 ml 0,37 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal oldjuk, és 4 x 500 ml dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázisokat egye-



sítjük, egymás után 2 x 100 ml desztillált vízzel és 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot flash-kromatográfiás módszerrel szilikagélen tisztítjuk, metilén-diklorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével eluáljuk. Így 14,2 g olaj formájú 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-amino-azetidint kapunk, mely krémszínű, szilárd formában keményszik meg.

Az 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-il-metánszulfonátot a következőképpen állíthatjuk elő: 12 g 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-hidroxi-azetidin 200 ml metilén-dikloriddal készült oldatához argonatmoszférában 10 perc alatt 3,5 ml metánszulfonil-kloridot adunk. Ezután a reakcióelegyet +5 °C hőmérsékletre hűtjük, és 10 perc alatt 3,8 ml piridint folytatunk hozzá. A reakcióelegyet +5 °C hőmérsékleten 30 percig, majd 20 °C hőmérsékleten 20 órán át kevertetjük, ezután 100 ml vízzel és 100 ml metilén-dikloriddal hígítjuk. Az elegyet szűrjük, majd dekantáljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott olajat szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,063 mm - 0,200 mm, magasság 40 cm, átmérő 3,0 cm) kromatográfiásan tisztítjuk, 0,5 bar argonnyomáson ciklohexán és etil-acetát 70:30 térfogatarányú elegyével eluálunk, és 100 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 4-15 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Így 6,8 g sárga színű, olaj formájú 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-il-metánszulfonátot kapunk.



Az 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-hidroxi-azetidint az A.R. KATRITZKY és munkatársai által leírt [J. Heterocycl. Chem., 271 (1994)] módszer szerint állíthatjuk elő, 35,5 g [bisz(4-klór-fenil)-metil]-amin-hidrokloridból és 11,0 ml epiklórhidrinből kiindulva. 9,0 g 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-hidroxi-azetidint izolálunk.

A bisz(4-klór-fenil)-metil]-amin-hidrokloridot az M. GRISAR és munkatársai által leírt [J. Med. Chem., 885 (1973)] módszer szerint állíthatjuk elő.

2. példa:

Az 1. példában leírt eljárás szerint dolgozunk, de 124 mg (4-metoxi-fenil)-szulfonil-kloridból indulunk ki. 12 mg krémszínű, lakk formájú N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-4-metoxi-fenil-szulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,70 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: 2H); 3,35 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: 2H); 3,85 (s: 3H); 3,94 (mt: 1H); 4,18 (s: 1H); 4,83 (d, $J=9$ Hz: 1H); 6,94 (d széles, $J=9$ Hz: 2H); 7,22 (s: 8H); 7,75 (d széles, $J=9$ Hz: 2H).

3. példa:

Az 1. példában leírt eljárás szerint dolgozunk, de 140 mg (4-acetamido-fenil)-szulfonil-kloridból indulunk ki. 13 mg krémszínű, lakk formájú N-[4-(N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-szulfamoil)-fenil]-acetamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,26 (s: 3H);



2,74 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: 2H); 3,39 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: 2H); 4,01 (mt: 1H); 4,22 (s: 1H); 4,92 (d, $J=9$ Hz: 1H); 7,32 (mt: 8H); 7,49 (s széles: 1H); 7,68 (d széles, $J=9$ Hz: 2H), 7,81 (d széles, $J=9$ Hz: 2H).

4. példa:

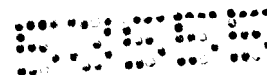
Az 1. példában leírt eljárás szerint dolgozunk, de 114 mg (4-metil-fenil)-szulfonil-kloridból indulunk ki. 19 mg szintelen, lakk formájú N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(4-metil-fenil)-szulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,42 (s: 3H); 2,71 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: 2H); 3,36 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: 2H); 3,97 (mt: 1H); 4,19 (s: 1H); 4,81 (d, $J=9,5$ Hz: 1H); 7,15-7,40 (mt: 10H); 7,71 (d széles, $J=8,5$ Hz: 2H).

5. példa:

Az 1. példában leírt eljárás szerint dolgozunk, de 142 mg (3,4-dimetoxi-fenil)-szulfonil-kloridból indulunk ki. 10 mg krémszínű, lakk formájú N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-3,4-dimetoxi-fenil-szulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,72 (t széles, $J=7,5$ Hz: 2H); 3,37 (t széles, $J=7,5$ Hz: 2H); 3,85-4,00 (mt: 1H); 3,91 (s: 3H); 3,93 (s: 3H); 4,19 (s: 1H); 4,84 (d, $J=9$ Hz: 1H); 6,90 (d, $J=8,5$ Hz: 1H); 7,23 (mt: 8H); 7,29 (d, $J=2$ Hz: 1H) 7,43 (dd, $J=8,5$ Hz és 2 Hz: 1H).



6. példa:

Az 1. példában leírt eljárás szerint dolgozunk, de 117 mg (3-fluor-fenil)-szulfonil-kloridból indulunk ki. 13,5 mg krémszínű, lakk formájú N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-3-fluor-fenil-szulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (400 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,79 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: 2H); 3,43 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: 2H); 4,05 (mf: 1H); 4,24 (s: 1H); 4,91 (mf: 1H); 7,20-7,40 (mt: 9H); 7,50-7,65 (mt: 2H); 7,67 (d széles, $J=8$ Hz: 1H).

7. példa:

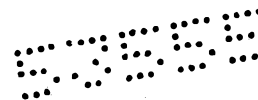
Az 1. példában leírt eljárás szerint dolgozunk, de 147 mg (3,4-diklór-fenil)-szulfonil-kloridból indulunk ki. 20 mg krémszínű, lakk formájú N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-3,4-diklór-fenil-szulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,77 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: 2H); 3,40 (t felhasadó, $J=7$ Hz: 2H); 3,98 (mt: 1H); 4,21 (s: 1H); 4,85-5,15 (mf: 1H); 7,20-7,35 (mt: 8H); 7,57 (d, $J=8,5$ Hz: 1H); 7,65 (dd, $J=8,5$ Hz és 2 Hz: 1H); 7,93 (d, $J=2$ Hz: 1H).

8. példa:

Az 1. példában leírt eljárás szerint dolgozunk, de 121 mg (3-ciano-fenil)-szulfonil-kloridból indulunk ki. 21 mg krémszínű, lakk formájú N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-3-ciano-fenil-szulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,76 (t felhasa-



dó, $J=7$ Hz és 2 Hz: $2H$); $3,39$ (t felhasadó, $J=7$ Hz: $2H$); $3,99$ (mt: $1H$); $4,21$ (s: $1H$); $4,80-5,60$ (mf nagyon széthúzott: $1H$); $7,15-7,35$ (mt: $8H$); $7,65$ (t, $J=8,5$ Hz: $1H$); $7,86$ (d széles, $J=8$ Hz: $1H$); $8,05$ (d széles, $J=8$ Hz: $1H$); $8,13$ (s széles: $1H$).

9. példa:

Az 1. példában leírt eljárás szerint dolgozunk, de 142 mg (2,5-dimetoxi-fenil)-szulfonil-kloridból indulunk ki. 31 mg krémszínű, lakk formájú N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-2,5-dimetoxi-fenil-szulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, $CDCl_3$ δ ppm-ben): $2,73$ (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: $2H$); $3,27$ (t felhasadó, $J=7$ Hz: $2H$); $3,80$ (s: $3H$); $3,85-4,00$ (mt: $1H$); $3,94$ (s: $3H$); $4,19$ (s: $1H$); $5,32$ (d, $J=8$ Hz: $1H$); $6,94$ (d, $J=9$ Hz: $1H$); $7,05$ (dd, $J=8$ Hz és 3 Hz: $1H$); $7,23$ (mt: $8H$); $7,40$ (d, $J=3$ Hz: $1H$).

10. példa:

Az 1. példában leírt eljárás szerint dolgozunk, de 147 mg [3-(trifluor-metil)-fenil]-szulfonil-kloridból indulunk ki. 8 mg krémszínű, lakk formájú N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-3-(trifluor-metil)-fenil-szulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, $CDCl_3$ δ ppm-ben): $2,79$ (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: $2H$); $3,41$ (t felhasadó, $J=7$ Hz és $2H$: $2H$); $4,03$ (mt: $1H$); $4,23$ (s: $1H$); $4,80-5,10$ (mf széthúzott: $1H$); $7,20-7,35$ (mt: $8H$); $7,68$ (t, $J=8$ Hz: $1H$); $7,87$ (d széles, $J=8$ Hz: $1H$); $8,05$ (d széles, $J=8$ Hz: $1H$); $8,15$ (s széles: $1H$).



11. példa:

Az 1. példában leírt eljárás szerint dolgozunk, de 136 mg (2-naftil)-szulfonil-kloridból indulunk ki. 20 mg krémszínű, lakk formájú N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-2-naftil-szulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (400 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,63 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: 2H); 3,20 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: 2H); 3,90 (mt: 1H); 4,12 (s: 1H); 5,26 (mf: 1H); 7,16 (mt: 8H); 7,52 (t, $J=8$ Hz: 1H); 7,55-7,75 (mt: 2H); 7,95 (d, $J=8,5$ Hz: 1H); 8,06 (d, $J=8,5$ Hz: 1H); 8,23 (dd, $J=7,5$ Hz és 1 Hz: 1H); 8,64 (d, $J=8,5$ Hz: 1H);.

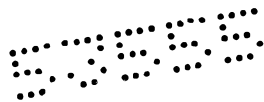
12. példa:

Az 1. példában leírt eljárás szerint dolgozunk, de 136 mg (1-naftil)-szulfonil-kloridból indulunk ki. 52 mg krémszínű, habos massa formájú N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-1-naftil-szulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,63 (t felhasadó: 2H); 3,35 (mt: 2H); 4,02 (mt: 1H); 4,17 (s: 1H); 4,96 (mf: 1H); 7,10-7,30 (mt: 8H); 7,64 (mt: 2H); 7,78 (dd, $J=7$ Hz és 1,5 Hz: 1H); 7,90-8,05 (mt: 3H); 8,41 (s széles: 1H).

13. példa:

Az 1. példában leírt eljárás szerint dolgozunk, de 128 mg (3,4-difluor-fenil)-szulfonil-kloridból indulunk ki. 7 mg krémszínű, lakk formájú N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-3,4-difluor-fenil-szulfonamidot kapunk.



NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,76 (t széles, $J=7,5$ Hz: 2H); 3,39 (t széles, $J=7,5$ Hz: 2H); 3,98 (mt: 1H); 4,20 (s széles: 1H); 4,85-5,25 (mf széthúzott: 1H); 7,15-7,35 (mt: 9H); 7,55-7,75 (mt: 2H).

14. példa:

Az 1. példában leírt eljárás szerint dolgozunk, de 108 mg (1-metil-4-imidazolil)-szulfonil-kloridból indulunk ki. 22 mg krémszínű, habos massa formájú N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-1-metil-1-H-4-imidazolil-szulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 néhány csepp CD_3COOD d4 hozzáadásával, δ ppm-ben): 3,22 (mt: 2H); 3,67 (mt: 2H); 3,74 (s: 3H); 4,10 (mt: 1H); 4,65 (s széles: 1H); 7,27 (mt: 8H); 7,47 (d széles, $J=1$ Hz: 1H); 7,53 (d széles, $J=1$ Hz: 1H).

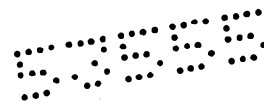
15. példa:

Az 1. példában leírt eljárás szerint dolgozunk, de 152 mg (4-acetamido-3-klór-fenil)-szulfonil-kloridból indulunk ki. 69 mg krémszínű, habos massa formájú N-[4-(N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-szulfamoid)-2-klór-fenil]-acetamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,30 (s: 3H); 2,73 (mt: 2H); 3,38 (mt: 2H); 3,97 (mt: 1H); 4,19 (s: 1H); 7,24 (s: 8H); 7,70 (dd, $J=7$ Hz és 1,5 Hz: 1H); 7,78 (s széles: 1H); 7,86 (d, $J=1,5$ Hz: 1H); 8,61 (d, $J=7$ Hz: 1H).

16. példa:

0,7 g 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-amino-azetidin 25 ml



metilén-dikloriddal készült oldatához szobahőmérsékleten, argon-atmoszférában 0,79 ml trietil-amint adunk. Ezután a reakcióelegyet 0 °C körüli hőmérsékletre hűtjük, majd 1,2 g 3-piridil-szulfonil-klorid 25 ml metilén-dikloriddal készült oldatát folytjuk hozzá, és 16 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet 50 ml metilén-dikloriddal hígítjuk, ezután 2 x 25 ml desztillált vízzel mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot szilikagél oszlopon flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metilén-diklorid és metanol 97,5:2,5 térfogatarányú elegyével eluálunk. Így 0,7 g krémszínű, habos massa formájú N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-3-piridil-szulfonami-dot kapunk, ami izopropanolban krémszínű por alakú termék formájában szilárdul meg, melynek olvadáspontja 164 °C.

A 3-piridil-szulfonil-kloridot a Breant, P. és munkatársai által leírt [Synthesis, 10, 822-824 (1983)] módszer szerint állíthatjuk elő.

17. példa:

0,307 g 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-amino-azetidin 10 ml metilén-dikloriddal készült oldatához szobahőmérsékleten, argon-atmoszférában 0,214 g (4-fluor-fenil)-szulfonil-kloridot és 0,28 ml trietil-amint adunk. A reakcióelegyet 16 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, ezután 10 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot szilikagél osz-



lopon flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metilén-diklorid és etil-acetát gradienssel eluálunk (100/0 - 95/5 térfogatarány). Így 0,18 g fehér színű, habos massa alakban megjelenő N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-(4-fluor-fenil)-szulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,74 (t széles, $J=7,5$ Hz: 2H); 2,39 (t széles, $J=7,5$ Hz: 2H); 3,98 (mt: 1H); 4,20 (s: 1H); 7,79 (d, $J=9$ Hz: 1H); 7,10-7,35 (mt: 10H); 7,86 (mt: 2H).

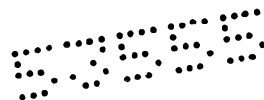
18. példa:

A 17. példában leírt eljárás szerint dolgozunk, de 0,25 g 8-kinolil-szulfonil-kloridból indulunk ki. 0,36 g fehér színű, por alakú N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-8-kinolil-szulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,63 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: 2H); 3,16 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: 2H); 3,98 (mt: 1H); 4,11 (s: 1H); 6,77 (d, $J=8$ Hz: 1H); 7,15 (mt: 8H); 7,61 (dd, $J=8$ Hz és 4 Hz: 1H); 7,64 (dd, $J=8$ Hz és 7,5 Hz: 1H); 8,06 (dd, $J=8$ Hz és 1,5 Hz: 1H); 8,30 (dd, $J=8$ Hz és 7,5 Hz: 1H); 8,40 (dd, $J=7,5$ Hz és 1,5 Hz: 1H); 9,09 (dd, $J=4$ Hz és 1,5 Hz: 1H).

19. példa:

A 17. példában leírt eljárás szerint dolgozunk, de 0,14 ml fenil-szulfonil-kloridból indulunk ki. 0,35 g fehér színű, por alakú N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-fenil-szulfonamidot kapunk.



NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,75 (t széles, $J=7,5$ Hz: 2H); 3,40 (t széles, $J=7,5$ Hz: 2H); 4,03 (mt: 1H); 4,22 (s: 1H); 4,79 (d, $J=10$ Hz: 1H); 7,31 (s: 8H); 7,45-7,65 (mt: 3H); 7,87 (d széles, $J=7,5$ Hz: 2H).

20. példa:

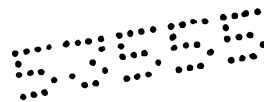
A 17. példában leírt eljárás szerint dolgozunk, de 0,21 g (fenil-metil)-szulfonil-kloridból indulunk ki. 0,27 g fehér színű, por alakú N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-(fenil-metil)-szulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (400 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,76 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: 2H); 3,41 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: 2H); 3,85 (mt: 1H); 4,20 (s: 1H); 4,23 (s: 2H); 4,46 (d, $J=9$ Hz: 1H); 7,25-7,45 (mt: 13H).

21. példa:

A 17. példában leírt módszer szerint járunk el, de 0,42 g (3,5-difluor-fenil)-szulfonil-klorid 30 ml metilén-dikloriddal készült oldatából indulunk ki, és a szerves fázist 2 x 20 ml desztillált vízzel mossuk. Szilikagél oszlopon flash-kromatográfiás eljárással való tisztítás után — metilén-diklorid és metanol gradienssel eluálva (100/0 - 95/5 térfogatarány) — 0,1 g sárga színű por alakban megjelenő N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-(3,5-difluor-fenil)-szulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,77 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: 2H); 3,41 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: 2H); 4,01 (mt: 1H); 4,21 (s: 1H); 4,90 (d, $J=9$ Hz: 1H); 7,02 (tt,



$J=8,5$ Hz és $2,5$ Hz: 1H); 7,20-7,35 (mt: 8H); 7,38 (mt: 2H).

A (3,5-difluor-fenil)-szulfonil-kloridot az FR 9615887 számú szabadalmi iratban szereplő módszer szerint állíthatjuk elő.

22. példa:

A 21. példában leírt módszer szerint járunk el, de 0,21 g 2-piridil-szulfonil-kloridból és 0,17 ml trietil-aminból indulunk ki. A szerves fázist 2 x 30 ml desztillált vízzel mossuk. Szilikagél oszlopon flash-kromatográfiás eljárással való tisztítás után — metilén-diklorid és metanol gradienssel eluálva (100/0 - 98/2 térfogatarány) — 0,3 g fehér színű, por alakban megjelenő N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-2-piridil-szulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,78 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: 2H); 3,35 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: 2H); 4,12 (mt: 1H); 4,20 (s: 1H); 5,30 (d, $J=9$ Hz: 1H); 7,15-7,35 (mt: 8H); 7,47 (ddd, $J=7,5$ Hz és 5 Hz és 1 Hz: 1H); 7,90 (t felhasadó, $J=7,5$ Hz és 2 Hz: 1H); 7,98 (d széles, $J=7,5$ Hz: 1H); 8,65 (d széles, $J=5$ Hz: 1H);.

A 2-piridil-szulfonil-kloridot az E.J. Corey és munkatársai által leírt [J. Org. Chem. 54(2), 389-393 (1989)] módszer szerint állíthatjuk elő.

23. példa:

0,24 g N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-(3,5-difluor-fenil)-szulfonamid 6 ml dimetil-szulfoxiddal készült oldatához szobahőmérsékleten 0,104 ml pirrolidint adunk, ezután

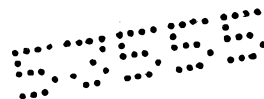


az elegyet 18 órán keresztül 90 °C hőmérsékleten melegítjük. A reakcióelegyet 30 ml metilén-dikloriddal hígítjuk, és 3 x 30 ml desztillált vízzel mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot szilikagél oszlopon flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metilén-dikloriddal eluálunk. Így 50 mg fehér színű, por alakban megjelenő N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidínil}-[3-fluor-5-(1-pirrolidínil)-fenil]-szulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (600 MHz, CDCl_3 néhány csepp CD_3COOD d_4 hozzáadásával, δ ppm-ben): 2,04 (mt: 4H); 3,20-3,35 (mt: 6H); 3,60 (t, $J=8,5$ Hz: 2H); 4,14 (mt: 1H); 4,57 (s: 1H); 6,31 (d széles, $J=11,5$ Hz: 1H); 6,70 (d széles, $J=8,5$ Hz: 1H); 6,72 (s széles: 1H); 7,20-7,35 (mt: 8H).

24. példa:

20,5 mg 80 % nátrium-hidrid 10 ml tetrahydrofuránnal készült szuszpenziójához szobahőmérsékleten, argonatmoszférában 0,26 g N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidínil}-(4-fluor-fenil)-szulfonamid 5 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát adjuk. A reakcióelegyet 20 °C körüli hőmérsékleten 1 órán át kevertetjük, ezután 60 μl metil-jodidot adunk hozzá. A kapott szuszpenziót további 16 órán keresztül kevertetjük, ezután 30 ml etil-acetátot és 20 ml desztillált vizet adunk hozzá. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot szilikagél oszlopon flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk (ciklohexán és etil-



-acetát 90:10 térfogatarányú elegyével eluálunk). Így 19 mg fehér színű, por alakban megjelenő N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-metil-(4-fluor-fenil)-szulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm-ben): 2,69 (s: 3H); 3,02 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: 2H); 3,35 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: 2H); 3,91 (mt: 1H); 4,27 (s: 1H); 7,15-7,35 (mt: 10H); 7,75 (dd, $J=9$ Hz és 5 Hz: 2H).

25. példa:

A 24. példában leírt módszer szerint járunk el, de 0,25 g N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-8-kinolil-szulfonamidból és 18 mg 80 % nátrium-hidridből indulunk ki. Szilikagél oszlopon flash-kromatográfiás eljárással történő tisztítás (ciklohexán és etil-acetát 80:20 térfogatarányú elegyével eluálva) után 70 mg N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-metil-8-kinolil-szulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm-ben): 3,00-3,10 (mt: 2H); 3,05 (s: 3H); 3,35 (mt: 2H); 4,27 (s: 1H); 4,93 (mt: 1H); 7,15-7,35 (mt: 8H); 7,50 (dd, $J=8,5$ Hz és 4 Hz: 1H); 7,62 (dd, $J=8$ Hz és 8,5 Hz: 1H); 8,03 (dd, $J=8,5$ Hz és 1,5 Hz: 1H); 8,22 (dd, $J=8,5$ Hz és 1,5 Hz: 1H); 8,48 (dd, $J=8,5$ Hz és 1,5 Hz: 1H); 8,98 (dd, $J=4$ Hz és 1,5 Hz: 1H).

26. példa:

A 24. példában leírt módszer szerint járunk el, de 0,21 g N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-fenil-szulfonamidból és 17 mg 80 % nátrium-hidridből indulunk ki, és a metil-jodidot



2 részletben, 3 órás időközben adagoljuk hozzájuk. Így 80 mg fehér színű, lakk formában megjelenő N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-metil-fenil-szulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm-ben): 2,70 (s: 3H); 3,03 (t széles, $J=7,5$ Hz: 2H); 3,37 (t széles, $J=7,5$ Hz: 2H); 3,94 (mt: 1H); 4,28 (s: 1H); 7,20-7,35 (mt: 8H); 7,45-7,65 (mt: 3H); 7,74 (d széles, $J=8$ Hz: 2H).

27. példa:

A 26. példában leírt módszer szerint járunk el, de 0,17 g N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-(fenil-metil)-szulfonamidból és 14 mg 80 % nátrium-hidridből indulunk ki. A reakcióelegyet 48 órán át 20 °C hőmérsékleten kevertetjük. Szilikagél oszlopon flash-kromatográfiás eljárással történő tisztítás (metilén-diklorid és etil-acetát 95:5 térfogatarányú elegyével eluálunk) után 120 mg fehér színű, habos massa alakú N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-metil-(fenil-metil)-szulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm-ben): 2,81 (s: 3H); 2,88 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: 2H); 3,16 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: 2H); 3,16 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: 2H); 4,10-4,25 (mt: 4h); 7,20-7,40 (mt: 13H).

28. példa:

0,412 g 1,3-benzoldiszulfonsav-diklorid és 0,165 ml trietil-amin 20 ml acetonitrillel készült oldatához szobahőmérsékleten 0,307 g 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-amino-azetidin 10 ml ace-



tonitrillel készült oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, ezután 0,28 ml 20% ammóniaoldatot adunk hozzá, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten állni hagyjuk. 18 óra elteltével a reakcióelegyet leszűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,06 mm - 0,200 mm, magasság 35 cm, átmérő 2 cm) kromatográfiásan tisztítjuk, 0,9 bar argonnyomáson metilén-dikloriddal, majd metilén-diklorid és 1% metanol elegyével, ezután metilén-diklorid és 2 térf.% metanol elegyével eluálunk, és 30 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 23-34. frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Így 90 mg fehér színű, szilárd N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-(3-szulfamoil-fenil)-szulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,78 (t széles, $J=7$ Hz: 2H); 3,35 (t széles, $J=7$ Hz: 2H); 4,01 (mt: 1H); 4,24 (s: 1H); 5,27 (mf: 2H); 5,61 (mf: 1); 7,15-7,35 (mt: 8H); 7,67 (t, $J=8$ Hz: 1H); 8,04 (d széles, $J=8$ Hz: 1H); (s: 8H); 8,12 (d széles, $J=8$ Hz: 1H); 8,49 (s széles: 1H).

29. példa:

80,1 mg benzolszulfonil-ecetsav, 27 mg hidroxibenzotriazol 0,5 ml dimetil-formamiddal készült oldatához inert argonatmoszférában, 23 °C körüli hőmérsékleten 0,031 ml diizopropil-karbo-diimidet, 30 mg 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-amino-azetidin 0,5 ml vízmentes metilén-dikloriddal készült oldatát és 3 ml vízmentes metilén-dikloridot adunk. A reakcióelegyet 17 órán át

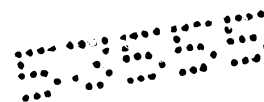


23 °C körüli hőmérsékleten kevertetjük, ezután 3 ml-es SPE oszlopra töltjük, mely metanollal előkezelt 1 g SCX fázist tartalmaz. 2 x 5 ml metanollal, majd 4 ml 0,1 M metanolos ammóniaoldattal történő mosás után a kívánt terméket 4 ml 1 M metanolos ammóniaoldattal eluáljuk. A kívánt vegyületet tartalmazó frakciót levegőáramban 45 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk, ezután csökkentett nyomáson (1 mbar) 40 °C körüli hőmérsékleten szárítjuk. Így fehér színű, szilárd 2-benzolszulfonil-N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-acetamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (500 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,96 (mt: 2H); 3,51 (mt: 2H); 4,00 (s: 2H); 4,34 (mf: 1H); 4,48 (mt: 1H); 7,10 (mf: 1H); 7,20-7,45 (mt: 8H); 7,57 (t, $J=8$ Hz: 2H); 7,70 (t, $J=8$ Hz: 1H); 7,90 (d, $J=8$ Hz: 2H).

30. példa:

85,7 mg toluolszulfonil-ecetsav, 27 mg hidroxibenzo-triazol 0,5 ml dimetil-formamiddal készült oldatához inert argonatmoszférában, 23 °C körüli hőmérsékleten 0,031 ml diizopropil-karbodiimidet, 30 mg 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-amino-azetidin 0,5 ml vízmentes metilén-dikloriddal készült oldatát és 3 ml vízmentes metilén-dikloridot adunk. A reakcióelegyet 17 órán át 23 °C körüli hőmérsékleten kevertetjük, ezután 3 ml-es SPE oszlopra töltjük, mely metanollal előkezelt 1 g SCX fázist tartalmaz. 2 x 5 ml metanollal, majd 4 ml 0,1 M metanolos ammóniaoldattal történő mosás után a kívánt vegyületet 4 ml 1 M metanolos ammóniaoldattal eluáljuk. A kívánt vegyületet tartalmazó frakciót levegőáramban 45 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk, ezután



csökkentett nyomáson (1 mbar) 40 °C körüli hőmérsékleten szárítjuk. Így sárga színű, lakk formában megjelenő N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-2-(4-toluolszulfonil)-acetamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (500 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,85 (t, $J=7$ Hz: 2H); 3,07 (s: 3H); 3,48 (t, $J=7$ Hz: 2H); 4,24 (s: 1H); 4,49 (mt: 1H); 7,19 (d széles, $J=6$ Hz: 1H); 7,20-7,40 (mt: 8H); 8,40 (s: 1H).

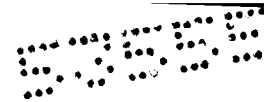
31. példa:

A 30. példában leírt módszer szerint járunk el, de 85,7 mg 3-klór-4-metánszulfonil-2-karboxi-tiofénből, 27 mg hidroxibenzotriazol 0,5 ml dimetil-formamiddal készült oldatából, 0,031 ml diizopropil-karbodiimidből, 30 mg 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-amino-azetidin 0,5 ml vízmentes metilén-dikloriddal készült oldatából és 3 ml vízmentes metilén-dikloridból indulunk ki. Így sárga színű, lakk formában megjelenő (3-klór-4-metánszulfonil-2-tiofén-karbonil)-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-amidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (500 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,44 (s: 3H); 2,96 (mf: 2H); 3,52 (mf: 2H); 3,98 (s: 2H); 4,35 (mf: 1H); 4,49 (mf: 1H); 7,00-7,30 (mf széthúzott: 1H); 7,20-7,45 (mt: 10H); 7,76 (d, $J=8$ Hz: 2H).

32. példa:

A 30. példában leírt módszer szerint járunk el, de 96,1 mg 3-(2-fenil-etilén-szulfonil)-propionsavból, 27 mg hidroxibenzotriazol



-triazol 0,5 ml dimetil-formamiddal készült oldatából, 0,031 ml diizopropil-karbodiimidból, 30 mg 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-amino-azetidin 0,5 ml vízmentes metilén-dikloriddal készült oldatából és 3 ml vízmentes metilén-dikloridból indulunk ki. Így fehér színű, habos massa alakú N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-3-(2-fenil-etilén-szulfonil)-propionamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (500 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,64 (t, $J=7$ Hz: 2H); 2,88 (mf: 2H); 3,33 (t, $J=7$ Hz: 2H); 3,49 (mf: 2H); 4,29 (mf: 1H); 4,48 (mt: 1H); 5,90-6,15 (mf széthúzott: 1H); 6,41 (d, $J=12$ Hz: 1H); 7,17 (d, $J=12$ Hz: 1H); 7,20-7,35 (mt: 8H); 7,41 (mt: 3H); 7,64 (mt: 2H).

33. példa:

A 31. példában leírt módszer szerint járunk el, de 58,5 mg 4-metánszulfonil-benzoészavból, 26,4 mg hidroxibenzo-triazol 0,5 ml dimetil-formamiddal készült oldatából, 0,0302 ml diizopropil-karbodiimidból, 30 mg 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-amino-azetidin 0,5 ml vízmentes metilén-dikloriddal készült oldatából és 3 ml vízmentes metilén-dikloridból indulunk ki. Így fehér színű, kristályos N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-4-metánszulfonil-benzamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 3,03 (mt: 2H); 3,09 (s: 3H); 3,61 (t széles, $J=7,5$ Hz: 2H); 4,35 (s: 1H); 4,73 (mt: 1H); 6,55 (d széles, $J=7,5$ Hz: 1H); 7,20-7,35 (mt: 8H); 7,96 (d, $J=8$ Hz: 2H); 8,03 (d, $J=8$ Hz: 2H).

34. példa:

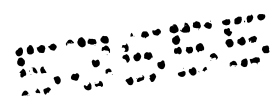
A 31. példában leírt módszer szerint járunk el, de 58,5 mg 3-(fenil-szulfonil)-propionsavból, 26,4 mg hidroxibenzo-triazol 0,5 ml dimetil-formamiddal készült oldatából, 0,0302 ml diizopropil-karbodiimidből, 30 mg 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-amino-azetidin 0,5 ml vízmentes metilén-dikloriddal készült oldatából és 3 ml vízmentes metilén-dikloridból indulunk ki. Így lakk alakban megjelenő N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-4-metánszulfonil-benzamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,71 (t, $J=7,5$ Hz: 2H); 2,86 (mt: 2H); 3,40-3,55 (mt: 4H); 4,26 (s: 1H); 4,45 (mt: 1H); 6,22 (d széles, $J=7,5$ Hz: 1H); 7,20-7,35 (mt: 8H); 7,59 (t széles, $J=7,5$ Hz: 2H); 7,69 (tt, $J=7,5$ Hz és 1,5 Hz: 1H); 7,93 (d széles, $J=7,5$ Hz: 2H).

35. példa:

A 31. példában leírt módszer szerint járunk el, de 60,2 mg 5-metánszulfonil-2-karboxi-tiofénből, 26,4 mg hidroxibenzo-triazol 0,5 ml dimetil-formamiddal készült oldatából, 0,0302 ml diizopropil-karbodiimidből, 30 mg 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-amino-azetidin 0,5 ml vízmentes metilén-dikloriddal készült oldatából és 3 ml vízmentes metilén-dikloridból indulunk ki. Így fehér színű, kristályos (5-metánszulfonil-2-tiofén-karbonil)-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-amidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 3,03 (mt: 2H); 3,21 (s: 3H); 3,57 (dd, $J=8$ Hz és 7,5 Hz: 2H); 4,34 (s: 1H); 4,67 (mt: 1H); 6,40 (d széles, $J=7,5$ Hz: 1H); 7,20-7,35 (mt:



8H); 7,48 (d, J=4 Hz: 1H); 7,67 (d, J=4 Hz: 1H).

36. példa:

A 31. példában leírt módszer szerint járunk el, de 71,9 mg 5-metánszulfonil-3-metil-4-vinil-2-karboxi-tiofénből, 26,4 mg hidroxibenzotriazol 0,5 ml dimetil-formamiddal készült oldatából, 0,0302 ml diizopropil-karbodiimidből, 30 mg 1-[bisz(4-klórfenil)-metil]-3-amino-azetidin 0,5 ml vízmentes metiléndikloriddal készült oldatából és 3 ml vízmentes metiléndikloridból indulunk ki. Így fehér színű, por alakú (5-metánszulfonil-3-metil-4-vinil-2-tiofén-karbonil)-{1-[bisz(4-klórfenil)-metil]-3-azetidinil}-amidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,47 (s: 3H); 2,97 (mt: 2H); 3,14 (s: 3H); 3,57 (dd, J=8 Hz és 7,5 Hz: 2H); 4,32 (s: 1H); 4,65 (mt: 1H); 5,69 (dd, J=18 Hz és 1 Hz: 1H); 5,77 (dd, J=12 Hz és 1 Hz: 1H); 6,30 (d széles, J=7,5 Hz: 1H); 6,96 (dd, J=18 Hz és 12 Hz: 1H); 7,20-7,35 (mt: 8H).

37. példa:

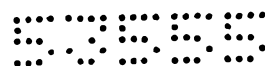
A 31. példában leírt módszer szerint járunk el, de 62,6 mg 3-(metánszulfonil-metil)-benzoesavból, 26,4 mg hidroxibenzotriazol 0,5 ml dimetil-formamiddal készült oldatából, 0,0302 ml diizopropil-karbodiimidből, 30 mg 1-[bisz(4-klórfenil)-metil]-3-amino-azetidin 0,5 ml vízmentes metiléndikloriddal készült oldatából és 3 ml vízmentes metiléndikloridból indulunk ki. Így fehér színű, tűs kristályos N-{1-[bisz(4-klórfenil)-metil]-3-azetidinil}-3-(metánszulfonil-metil)-benzamidot kapunk.



NMR spektrum ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6 CDCl_3 hozzáadásával, δ ppm-ben): 2,84 (s: 3H); 3,02 (t széles, $J=7$ Hz: 2H); 3,48 (t, $J=7$ Hz: 2H); 4,38 (s: 3H); 4,53 (mt: 1H); 7,21 (d, $J=8$ Hz: 4H); 7,34 (d, $J=8$ Hz: 4H); 7,40 (t, $J=7,5$ Hz: 1H); 7,53 (d széles, $J=7,5$ Hz: 1H); 7,84 (d széles, $J=7,5$ Hz: 1H); 7,89 (s széles: 1H); 8,54 (d, $J=7$ Hz: 1H).

38. példa:

Az (R,S)-N-{1-[(4-klór-fenil)-3-piridil-metil]-3-azetidinil}-3,5-difluor-benzolszulfonamidot a következőképpen állíthatjuk elő: 0,3 g (R,S)-3-[bróm-(4-klór-fenil)-metil]-piridin-hidrobromid és 0,28 g N-(azetidin-3-il)-3,5-difluor-benzolszulfonamid-hidroklorid 20 ml acetonitrillel készült elegyéhez 0,46 g kálium-karbonátot és 41 mg kálium-jodidot adunk. Ezután a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt 4 órán keresztül forraljuk. A reakcióelegyet 20 °C körüli hőmérsékletre hűtjük, az oldhatatlan anyagokat szűréssel eltávolítjuk, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A kapott maradékot 100 ml etil-acetáttal oldjuk. A szerves fázist 2 x 50 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton állati eredetű szénpor jelenlétében szárítjuk, Celiten szűrjük, végül csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. Így 230 mg narancs színű szilárd anyagot kapunk, amit ciklohexán és etil-acetát 50:50 térfogatarányú elegyében oldunk, és 10 g szilikagélt tartalmazó oszlopon nyomás alatt kromatográfiásan tisztítunk (eluensként az előbbi eleggyel megegyező összetételű elegyet alkalmazunk, és 6 ml/perc áramlási sebességgel eluálunk). A 22-56 frakciókat egyesítjük, csökkentett nyomáson szá-

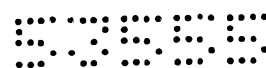


razra pároljuk. Így 100 mg halvány sárga színű habos massa alakú, 70 °C hőmérsékleten olvadó (R,S)-N-{1-[(4-klór-fenil)-3-piridil-metil]-3-azetidinil}-3,5-difluor-benzolszulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm-ben): 2,81 (mt: 2H); 3,41 (mt: 2H); 4,03 (mt: 1H); 4,29 (s: 1H); 5,43 (d, $J=9$ Hz: 1H); 7,01 (tt, $J=9$ Hz és 2,5 Hz: 1H); 7,22 (dd, $J=8$ Hz és 5 Hz: 1H); 7,28 (mt: 4H); 7,36 (mt: 2H); 7,62 (d széles, $J=8$ Hz: 1H); 8,48 (dd, $J=5$ Hz és 1 Hz: 1H); 8,59 (d, $J=1$ Hz: 1H).

Az (R,S)-3-[bróm-(4-klór-fenil)-metil]-piridint a következőképpen állíthatjuk elő: 1,5 g (4-klór-fenil)-3-piridil-metanolhoz 3,5 ml 48 % ecetsavas hidrogén-bromid-oldatot és 1 ml acetil-bromidot adunk. Az így kapott ámbraszínű elegyet visszafolyatós hűtő alatt 4 órán át forraljuk, ezután 20 °C hőmérsékletre hűtjük, csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 40 °C hőmérsékleten szárazra pároljuk. Így 1,53 g (R,S)-3-[bróm-(4-klór-fenil)-metil]-piridint kapunk [$R_f=75/90$, 254 nm, szilikagél lemezek (referenciaszám 1.05719, Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Németország)].

Az N-(azetidin-3-il)-3,5-difluor-benzolszulfonamid-hidrokloridot a következőképpen állíthatjuk elő: egy 2000 ml térfogatú hidrogénező reaktorba 7,5 g N-(1-benzhidril-3-azetidinil)-3,5-difluor-benzolszulfonamid 10 ml koncentrált (36 tömeg%) sósavval készült elegyét, 1,7 ml ecetsavat és 500 ml metanolt öntünk. Az elegyet 4,21 g aktív szénre felvitt palládium-hidroxid (20 tömeg% katalizátor-koncentráció) jelenlétben 1,7 bar hidrogénnyomáson körülbelül 20 órán át hidrogénezzük. A katalizátort Celit-ágyon végzett szűréssel eltávolítjuk, ezután a szűrletet



csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A kapott maradékot 100 ml diizopropil-éterrel körülbelül 16 órán át 20 °C körüli hőmérsékleten kevertetjük. A kapott szuszpenziót szűrjük, a szilárd maradékot 100 ml dietil-éterrel 20 °C körüli hőmérsékleten ismét kevertetjük. A szűrés után kapott pasztát csökkentett nyomáson 40 °C körüli hőmérsékleten szárítjuk. Így 5,52 g fehér színű, por alakú N-(azetidin-3-il)-3,5-difluor-benzolszulfonamid-hidrokloridot kapunk.

Az N-(1-benzhidril-3-azetidínil)-3,5-difluor-benzolszulfonamidot a következőképpen állíthatjuk elő: 5 g (1-benzhidril-3-azetidínil)-amin 80 ml metilén-dikloriddal készült szuszpenziójához 20 °C körüli hőmérsékleten egymás után 5,1 g 3,5-difluor-benzolszulfonil-kloridot, majd 4,2 ml trietil-amint adunk. A reakcióelegyet 20 órán át 20 °C körüli hőmérsékleten kevertetjük, ezután 50 ml vizet adunk hozzá. A szerves fázist dekantáljuk, 2 x 50 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, végül csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. Így 8,99 g sárga színű, olaj formájú anyagot kapunk, ami fokozatosan kikristályosodik. E termék 4,5 g mennyiségét 500 g Amicon szilikagélen (részcsekeátmérő 0,020 mm - 0,045 mm) nyomás alatt kromatográfiásan tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 1:99 térfogatarányú elegyével eluálunk. A kívánt vegyületet tartalmazó frakciókat egyesítjük, ezután csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. Így 3,58 g drapp színű, por alakú N-(1-benzhidril-3-azetidínil)-3,5-difluor-benzolszulfonamidot kapunk. Az előbbi sárga színű olaj fennmaradó részét az előbbiekkal azonos körülmények között tisztítjuk, aminek eredményeként 3,92 g drapp színű, por alakú N-(1-benzhidril-3-azetidínil)-3,5-difluor-benzolszulfonamidot kapunk.



A (1-benzhidril-3-azetidinil)-amint a szakirodalomban [J. Antibiot., 39(9), 1243-1256 (1986)] leírt eljárás szerint állíthatjuk elő.

A 3,5-difluor-benzolszulfonil-kloridot az FR2757509 számú szabadalmi iratban leírt módszer szerint állíthatjuk elő.

39. példa:

Az (R,S)-N-{1-[(4-klór-fenil)-5-pirimidinil-metil]-3-azetidinil}-3,5-difluor-benzolszulfonamidot az (R,S)-N-{1-[(4-klór-fenil)-3-piridil-metil]-3-azetidinil}-3,5-difluor-benzolszulfonamid előállításánál leírtakhoz hasonlóan állíthatjuk elő: 0,64 g (R,S)-5-[bróm-(4-klór-fenil)-metil]-pirimidin-hidrogén-bromidból, 0,5 g N-(azetidin-3-il)-3,5-difluor-benzolszulfonamid-hidroklorid 20 ml acetonitrillel készült oldatából, 1,213 g kálium-karbonátból és 379 mg kálium-jodidból indulunk ki. Így 71 mg sárga színű, habos massa alakú (R,S)-N-{1-[(4-klór-fenil)-5-pirimidinil-metil]-3-azetidinil}-3,5-difluor-benzolszulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm-ben): 2,83 (mt: 2H); 3,46 (mt: 2H); 4,03 (mt: 1H); 4,30 (s: 1H); 5,00 (d, $J=9$ Hz: 1H); 7,04 (tt, $J=9$ Hz és 2,5 Hz: 1H); 7,20-7,35 (mt: 4H); 7,37 (mt: 2H); 8,69 (s: 2H); 9,09 (s: 1H).

Az (R,S)-5-[bróm-(4-klór-fenil)-metil]-pirimidint az (R,S)-3-[bróm-(4-klór-fenil)-metil]-piridin előállításánál leírt módszer szerint állíthatjuk elő, alapanyagként (4-klór-fenil)-5-pirimidinil-metanolt alkalmazva.

A (4-klór-fenil)-5-pirimidinil-metanolt a (4-klór-fenil)-3-piridil-metanolhoz hasonlóan állíthatjuk elő 5-pirimidin-karbaldehidből és (4-klór-fenil)-magnézium-bromidból kiindulva.



A találmány szerinti gyógyszerkészítmények egy (I) általános képletű vegyületből vagy egy ilyen vegyület egy izomerjéből vagy sójából állnak, és a találmány szerinti vegyületet tiszta állapotban vagy más, gyógyszerészetileg kompatibilis inert vagy fiziológiásan aktív vegyülettel együtt képzett asszociátum formájában tartalmazzák. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények orális, parenterális, rectális úton adagolhatók vagy külsőleg alkalmazhatók.

Orális adagolás céljára szolgáló szilárd készítményekként tabletták, pirulák, porok (zselatinkapszulák) vagy granulák alkalmazhatók. Ezekben a készítményekben a találmány szerinti hatóanyagot általában egy vagy több inert hígítószerrel (úgy mint keményítő, cellulóz, szacharóz, laktóz vagy szilícium-dioxid) elegyítjük argonatmoszférában. Ezek a készítmények a hígítószereken kívül más vegyületeket is tartalmazhatnak, például csúsztatószert (úgy mint magnézium-sztearát vagy talkum) vagy színezéket, bevonatot (drazsék) vagy lakk-anyagot.

Orális adagolás céljára szolgáló folyékony készítményekként inert hígítószereket (például víz, etanol, glicerin, növényi olajok vagy paraffinolaj) tartalmazó, gyógyszerészetileg elfogadható oldatok, szuszpenziók, emulziók, szirupok és elixírek alkalmazhatók. Ezek a készítmények a hígítószereken kívül más anyagokat is tartalmazhatnak: például nedvesítő-, édesítő- vagy sűrítőszereket, aromákat vagy stabilizátorokat.

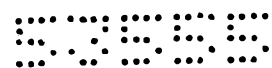
Parenterális adagolás céljára szolgáló steril készítmények előnyösen vizes vagy nem vizes oldatok, szuszpenziók vagy emulziók lehetnek. Oldószerként vagy hordozóanyagként vizet, propilénglikolt, polietilénglikolt, növényi olajokat (különösen

olivaolaj), injektálható szerves észtereket (például etil-oleát) vagy egyéb alkalmas szerves oldószereket alkalmazhatunk. Ezek a készítmények segédanyagokat is tartalmazhatnak, különösen nedvesítő-, izotonizáló-, emulgeáló- vagy diszpergálószereket és stabilizátorokat. A sterilizálás különböző módon történhet, például aszeptikus szűréssel, a készítménybe sterilizáló szerek bevitelével, besugárzással vagy melegítéssel. A készítmények steril szilárd készítmények formájában is előállíthatók, amelyek az alkalmazás pillanatában steril vízben vagy egyéb steril, injektálható közegben feloldhatók.

A rectális adagolás céljára szolgáló készítmények kúpok vagy végbél-kapszulák, amelyek a hatóanyagon kívül töltőanyagokat (például kakaóvaját, fél-szintetikus glicerideket vagy polietilén-glikolokat) tartalmaznak.

Külsőleg alkalmazott készítmények például krémek, lemosószerek, szemöblítő szerek, collutoriumok, orrcseppek vagy aerosolok lehetnek.

Humán terápiában a találmány szerinti vegyületek különösen hasznosak az elmebetegségek (beleértve a skizofréniát), a szorongások, a depresszió, epilepszia, a neurodegeneráció, a cerebelláris és cerebellospinális zavarok, kognitív zavarok, koponyasérülés, pánikrohamok, perifériás neuropátiák, zöldhályog betegségek, migrén, Parkinson-kór, Alzheimer-kór, Huntington-kór, Raynaud-szindróma, remegések, kényszerképzet-zavarok, agykori elmezavar, thymus-zavarok, Tourette-szindróma, késői diszkinézia, bipoláris zavarok, rákbetegségek, gyógyszerek okozta mozgászavarok, disztóniák, endotoxinos sokkok, hemorrágiás sokkok, alacsony vérnyomás, álmatlanság, immunbetegségek, szklerózis



multiplex, hányások, asztma, étvágy-zavarok (bulémia, anorexia), az elhízás, a memóriazavarok, bélműködési zavarok kezelésére és/vagy megelőzésére, a krónikus és túlzott alkohol- és gyógyszerfogyasztás (például ópium-származékok, barbiturátok, hasis, kokain, amfetamin, fenciklid, hallucinogének, benzodiazepinek) kezelése nyomán fellépő elvonási tünetek kezelésében fájdalomcsillapítóként vagy a narkotikus vagy nem narkotikus gyógyszerek fájdalomcsillapító hatásának potencirozóiként.

A dózisok függenek a kívánt hatástól, a kezelés időtartamától és az alkalmazott adagolási úttól: felnőtt esetében általában napi 5 mg és 1000 mg közé esnek, 1 mg és 250 mg közötti egységenkénti hatóanyag-dózisokkal, szájon át történő adagolási mód alkalmazásával.

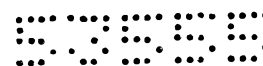
Általában az orvos határozza meg az alkalmas adagolást a kezelendő személy kora, testsúlya és minden egyéb sajátos tulajdonsága alapján.

A következő példák szemléltetik a találmány szerinti készítményeket:

"A" PÉLDA

A szokásos módszerrel elkészítjük a következő összetételű, 50 mg hatóanyag-tartalmú géلكapszulákat:

(I) Általános képletű vegyület	50 mg
Cellulóz	18 mg
Laktóz	55 mg
Kolloidális szilícium-dioxid	1 mg
Nátrium-(karboxi-metil)-keményítő	10 mg
Talkum	10 mg



Magnézium-sztearát

1 mg

"B" PÉLDA

A szokásos módszerrel elkészítjük a következő összetételű, 50 mg hatóanyag-tartalmú tablettákat:

(I) Általános képletű vegyület	50 mg
Laktóz	104 mg
Cellulóz	40 mg
Polyvidon	10 mg
Nátrium-(karboxi-metil)-keményítő	22 mg
Talkum	10 mg
Magnézium-sztearát	2 mg
Kolloidális szilícium-dioxid	2 mg
(Hidroxi-metil)-cellulóz, glicerín, titán-oxid keveréke	
(72-3,5-24,5) ad. 1 db 245 mg-os kész filmtabletta	

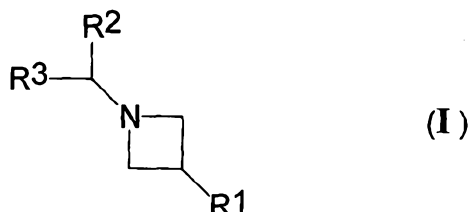
"C" PÉLDA

A következő összetételű, 10 mg hatóanyag-tartalmú injektálható oldatot készítjük el:

(I) Általános képletű vegyület	10 mg
Benzoésav	80 mg
Benzil-alkohol	0,06 ml
Nátrium-benzoát	80 mg
Etanol 95 %	0,4 ml
Nátrium-hidroxid	24 mg
Propilénlikol	1,6 ml
Víz ad.	4 ml

Szabadalmi igénypontok

1. Gyógyszerkészítmény, mely hatóanyagként egy



általános képletű — amely képletben

R^1 jelentése egy $-NHCOR^4$ vagy egy $-N(R^5)-Y-R^6$ általános képletű csoport, ahol

Y jelentése $-CO-$ vagy $-SO_2-$ csoport,

R^2 és R^3 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően vagy

a fenil-, naftil- vagy indenilcsoportok közül választott szubsztituálatlan vagy szubsztituált aromás csoport, amely szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxi-, formil-, hidroxil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-csoportot, $-CO-alk$ általános képletű csoportot, ciano-csoportot, $-COOH$ képletű csoportot, $-COOalk$, $-CONR^7R^8$, $-CO-NH-NR^9R^{10}$ általános képletű csoportot, alkil-szulfanil-, alkilszulfonil-, alkil-szulfonil-, (alkil-szulfanil)-alkil-, (alkil-szulfonil)-alkil-, (alkil-szulfonil)-alkil-, hidroxil-alkil-csoportot vagy egy $-alk-NR^7R^8$ általános képletű csoportot hordozhat; vagy pedig

egy szubsztituálatlan vagy szubsztituált heteroaromás csoport a benzo-furil-, benzo-tiazolil-, benzo-tienil-, benzoxazolil-, kromanil-, 2,3-dihidro-(benzo-furil)-, 2,3-dihidro-(benzo-tienil)-, pirimidinil-, furil-, imidazolil-,

izokromanil-, izokinolil-, pirrolil-, piridil-, kinolil-, 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolil-, tiazolil- vagy a tienil-csoportok közül választva, és amelyek ha szubsztituáltak, akkor szubsztituensként egy halogénatomot, egy alkil-, alkoxi-, hidroxil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, cianocsoportot, -COOH képletű csoportot, egy -COOalk, egy -CO-NH-NR⁹R¹⁰, -CONR⁷R⁸, -alk-NR⁹R¹⁰ általános képletű csoportot, alkil-szulfanil-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonyl-, (alkil-szulfanil)-alkil-, (alkil-szulfinil)-alkil-, (alkil-szulfonyl)-alkil- vagy hidroxil-alkil-csoportot hordozhatnak,

R⁴ jelentése egy -alk-SO₂-R¹¹, -alk-SO₂-CH=CH-R¹¹ általános képletű csoport vagy egy Het jelű csoport (mely szubsztituensként egy -SO₂-R¹¹ általános képletű csoportot hordoz) vagy egy fenilcsoport (mely szubsztituensként egy -SO₂-R¹¹ vagy egy -alk-SO₂-R¹¹ általános képletű csoportot hordoz),

R⁵ jelentése hidrogénatom vagy egy alkilcsoport,

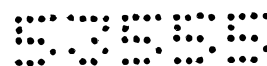
R⁶ jelentése egy fenil-alkil-csoport vagy egy Het vagy Ar jelű csoport,

R⁷ és R⁸ jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, vagy pedig R⁷ és R⁸ a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos, telített, 3-10 tagú heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkilcsoportot szubsztituensként hordoz,

R^9 és R^{10} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, egy $-COOalk$ általános képletű csoport, egy cikloalkil-, alkil-cikloalkil-csoport, $-alk-O-alk$ általános képletű csoport, vagy egy hidroxil-alkil-csoport, vagy pedig R^9 és R^{10} a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos, telített vagy telítetlen, 3-10 tagú heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkilcsoportot, $-CO-alk$, $-COO-alk$, $CO-NH-alk-$, $-CS-NH-alk$ általános képletű csoportot, oxocsoportot, hidroxil-alkil-, $-alk-O-alk$ általános képletű csoportot vagy $-CO-NH_2$ képletű csoportot szubsztituensként hordoz,

R^{11} jelentése egy alkilcsoport, egy Ar vagy Het jelű csoport,

Ar jelentése fenil-, naftil- vagy indenilcsoport, melyek adott esetben szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxi-, cianocsoportot, $-CO-alk$ általános képletű csoportot, $-COOH$ képletű csoportot, egy $-COO-alk$, $-CONR^{12}R^{13}$, $-CO-NH-NR^{14}R^{15}$ általános képletű csoportot, egy alkil-szulfanil-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonil-csoportot, egy $-alk-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}R^{15}$ általános képletű csoportot, egy (alkil-tio)-alkil-, formil-, hidroxil-, hidroxil-alkil-csoportot, egy Het jelű csoportot, egy $-O-alk-NH-cikloalkil-csoportot$, $-OCF_3$ vagy



-CF₃ képletű csoportot, egy -NH-CO-alk általános képletű csoportot, -SO₂NH₂ vagy -NH-COCH₃ képletű csoportot, egy -NH-COOalk általános képletű csoportot vagy egy Het jelű csoportot, vagy pedig 2 szomszédos szénatomon egy dioxi-metilén-csoportot szubsztituensként hordoz,

Het jelentése egy mono- vagy biciklusos telített vagy telítetlen, 3-10 tagú heterociklusos csoport, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott egy vagy több másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkil-, alkoxi-, vinilcsoportot, halogénatomot, alkoxi-karbonil-, oxo-, hidroxycsoportot, -OCF₃ vagy -CF₃ képletű csoportot szubsztituensként hordoz, és a nitrogéntartalmú heterociklusos csoportok adott esetben az N-oxid formájukban vannak jelen,

R¹² és R¹³ jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, vagy pedig R¹² és R¹³ a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos telített, 3-10 tagú heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkilcsoportot szubsztituensként hordoz,

R^{14} és R^{15} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, egy -COOalk általános képletű csoport, egy cikloalkil-, alkil-cikloalkil-csoport, egy -alk-O-alk általános képletű csoport vagy egy hidroxialkil-csoport, vagy pedig R^{14} és R^{15} a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos telített vagy telítetlen, 3-10 tagú heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkilcsoportot, -CO-alk, -COO-alk, -CO-NH-alk, -CS-NH-alk általános képletű csoportot, oxo-, hidroxialkil-csoportot, -alk-O-alk általános képletű csoportot vagy -CO-NH₂ képletű csoportot szubsztituensként hordoz,

alk jelentése egy alkil- vagy egy alkilén-csoport, az alkil- és alkilén-csoportok vagy az alkil- illetve alkilén-részek egyenes vagy elágazó láncúak és 1-6 szénatomot tartalmaznak, a cikloalkil-csoportok pedig 3-10 szénatomosak — vegyületet vagy egy ilyen vegyület egy optikai izomerét vagy egy gyógyszerészetileg elfogadható sóját tartalmazza.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű vegyületben Het jelentése a benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofén, cinnolin, tiofén, kinazolin, kinoxalin, kinolin, pirazol, pirrol, piridin,

imidazolt, indol, izokinolin, pirimidin, tiazol, tiadiazol, piperidin, piperazin, pirrolidin, triazol, furán, tetrahid-roizokinolin vagy a tetrahidrokinolin közül választott hetero-ciklusos gyűrű, melyek adott esetben egy vagy több alkil-, alkoxi-, vinilcsoportot, halogénatomot, alkoxi-karbonil-, oxo-, hidroxics csoportot, $-OCF_3$ vagy $-CF_3$ képletű csoportot szubsztituensként hordoznak.

3. Gyógyszerkészítmény, mely hatóanyagként legalább egy, az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű — amely képletben

R^1 jelentése egy $-N(R^5)-Y-R^6$ általános képletű csoport, ahol

Y jelentése $-SO_2$ -csoport,

R^2 jelentése vagy egy szubsztituálatlan vagy szubsztituált fenilcsoport, amely szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, cianocsoportot, egy $-CONR^7R^8$ általános képletű csoportot, hidroxil-alkil-csoportot vagy egy $-alk-NR^7R^8$ általános képletű csoportot hordozhat; vagy pedig

a piridil-, pirimidinil-, tiazolil- vagy a tienilcsoportok közül választott szubsztituálatlan vagy szubsztituált heteroaromás csoport, amely szubsztituensként egy halogénatomot, egy alkil-, alkoxi-, hidroxil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-csoportot, egy $-CONR^7R^8$, $-alk-NR^9R^{10}$ általános képletű csoportot, alkil-szulfanil-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonil- vagy hidroxil-alkil-csoportot hordozhat,

R^3 jelentése vagy egy szubsztituálatlan vagy szubsztituált fenilcsoport, amely szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-,

cianocsoportot, egy $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ általános képletű csoportot, hidroxil-alkil-csoportot vagy egy $-\text{alk-NR}^7\text{R}^8$ általános képletű csoportot hordozhat; vagy pedig

a piridil-, pirimidinil-, tiazolil- vagy a tienilcsoportok közül választott szubsztituálatlan vagy szubsztituált — szubsztituensként egy halogénatomot, egy alkil-, alkoxi-, hidroxil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-csoportot, egy $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{alk-NR}^9\text{R}^{10}$ általános képletű csoportot, alkil-szulfanil-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonyl- vagy hidroxil-alkil-csoportot hordozó — heteroaromás csoport,

R^5 jelentése hidrogénatom vagy egy alkilcsoport,

R^6 jelentése naftil-, fenil-alkil-csoport vagy egy Het jelű csoport vagy fenilcsoport, mely adott esetben szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxi-, cianocsoportot, $-\text{CO-alk}$, $-\text{COO-alk}$, $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{alk-NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ általános képletű csoportot, hidroxil-, hidroxil-alkil-csoportot, Het jelű csoportot, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH-CO-alk}$ általános képletű csoportot, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ képletű csoportot, $-\text{NH-COOalk}$ általános képletű csoportot vagy pedig 2 szomszédos szénatomon egy dioxi-metilén-csoportot szubsztituensként hordoz,

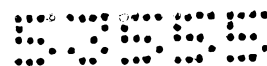
R^7 és R^8 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, vagy pedig R^7 és R^8 a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos telített, 3-10 tagú heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot is

tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkil-csoportot szubsztituensként hordoz,

R^9 és R^{10} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkil-, cikloalkil-, alkil-cikloalkil- vagy egy hidroxil-alkil-csoport, vagy pedig R^9 és R^{10} a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos, telített vagy telítetlen, 3-10 tagú heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkil- vagy oxocsoportot vagy $-CO-NH_2$ képletű csoportot szubsztituensként hordoz,

R^{12} és R^{13} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, vagy pedig R^{12} és R^{13} a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos telített, 3-10 tagú heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkilcsoportot szubsztituensként hordoz,

R^{14} és R^{15} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkil-, cikloalkil-, alkil-cikloalkil- vagy egy hidroxil-alkil-csoport, vagy pedig R^{14} és R^{15} a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos telített vagy telítetlen, 3-10 tagú heterociklusos csoportot ké-



pez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkil-, oxo-, hidroxil-alkil-csoportot vagy $-\text{CO}-\text{NH}_2$ képletű csoportot szubsztituensként hordoz,

Het jelentése egy mono- vagy biciklusos telített vagy telítetlen, 3-10 tagú heterociklusos csoport, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott egy vagy több másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkil-, alkoxi-, vinilcsoportot, halogénatomot, alkoxi-karbonil-, oxo- vagy hidroxil-csoportot szubsztituensként hordoz, és a nitrogéntartalmú heterociklusos gyűrűk adott esetben N-oxid alakjukban vannak jelen; és Het jelentése előnyösen a benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofén, tiofén, kinazolin, kinoxalin, kinolin, pirrol, piridin, imidazol, indol, izokinolin, pirimidin, tiazol, tiadiazol, furán, tetrahidroizokinolin és a tetrahidrokinolin heterociklusos gyűrűk közül választott csoport, amely adott esetben egy vagy több alkil-, alkoxi-, vinilcsoportot, halogénatomot, oxo-, hidroxil-csoportot, $-\text{OCF}_3$ vagy $-\text{CF}_3$ képletű csoportot szubsztituensként hordoz —

vegyületet vagy egy ilyen vegyület egy optikai izomerét vagy egy gyógyszerészetileg elfogadható sóját tartalmazza.



4. Gyógyszerkészítmény, mely hatóanyagként legalább egy, az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű — amely képletben
- R^1 jelentése egy $-N(R^5)-Y-R^6$ általános képletű csoport, ahol
- Y jelentése $-SO_2$ -csoport,
- R^2 jelentése vagy egy szubsztituálatlan vagy szubsztituált fenilcsoport — amely szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi- vagy hidroxil-alkil-csoportot hordozhat —; vagy pedig a piridil-, pirimidinil-csoportok közül választott szubsztituálatlan vagy szubsztituált heteroaromás csoport, amely szubsztituensként egy halogénatomot, egy alkil-, alkoxi-, hidroxil-, trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoportot hordozhat,
- R^3 jelentése vagy egy szubsztituálatlan vagy szubsztituált fenilcsoport, amely szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi- vagy hidroxil-alkil-csoportot hordozhat; vagy pedig a piridil-, pirimidinilcsoportok közül választott szubsztituálatlan vagy szubsztituált — szubsztituensként egy halogénatomot, egy alkil-, alkoxi-, hidroxil-, trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoportot hordozó — heteroaromás csoport,
- R^5 jelentése hidrogénatom vagy egy alkilcsoport,
- R^6 jelentése naftil-, fenil-alkil-csoport vagy egy Het jelű csoport vagy fenilcsoport, mely adott esetben szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxics csoportot, $-NR^{14}R^{15}$ általános képletű csoportot, hidroxil-, hidroxil-alkil-csoportot, $-OCF_3$, $-CF_3$ képletű



csoportot vagy $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ képletű csoportot vagy pedig 2 szomszédos szénatomon egy dioxi-metilén-csoportot szubsztituensként hordoz,

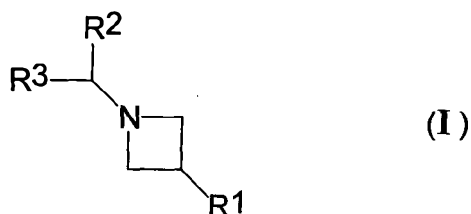
R^{14} és R^{15} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkil-, cikloalkil-, alkil-cikloalkil- vagy egy hidroxil-alkil-csoport, vagy pedig R^{14} és R^{15} a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos telített vagy telítetlen, 3-10 tagú heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkil-, oxo-, hidroxil-alkil-csoportot vagy $-\text{CO}-\text{NH}_2$ képletű csoportot szubsztituensként hordoz,

Het jelentése egy mono- vagy biciklusos telített vagy telítetlen, 3-10 tagú heterociklusos csoport, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott egy vagy több másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkil-, alkoxi-, vinilcsoportot, halogénatomot, alkoxi-karbonil-, oxo- vagy hidroxicssoportot szubsztituensként hordoz, és a nitrogéntartalmú heterociklusos gyűrűk adott esetben N-oxid alakjukban vannak jelen; és Het jelentése előnyösen a benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofén, tiofén, kinolin, pirrol, piridin, pirimidin, tiazol, tiadiazol, furán,

tetrahidroizokinolin és a tetrahidrokinolin heterociklusos gyűrűk közül választott csoport, amely adott esetben egy vagy több alkil-, alkoxi-, vinilcsoportot, halogénatomot, oxo-, hidroxicsoportot, $-\text{OCF}_3$ vagy $-\text{CF}_3$ képletű csoportot szubsztituensként hordoz —

vegyületet vagy egy ilyen vegyület egy optikai izomerét vagy egy gyógyszerészetileg elfogadható sóját tartalmazza.

5. Az



általános képletű vegyületek — amely képletben

R^1 jelentése egy $-\text{NHCOR}^4$ vagy egy $-\text{N}(R^5)-Y-R^6$ általános képletű csoport, ahol

Y jelentése $-\text{CO}-$ vagy $-\text{SO}_2-$ csoport,

R^2 és R^3 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően vagy

a fenil-, naftil- vagy indenilcsoportok közül választott szubsztituálatlan vagy szubsztituált aromás csoport, amely szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxi-, formil-, hidroxil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-csoportot, $-\text{CO}-\text{alk}$ általános képletű csoportot, ciano-csoportot, $-\text{COOH}$ képletű csoportot, $-\text{COOalk}$, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ általános képletű csoportot, alkil-szulfanil-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonil-, (alkil-szulfanil)-alkil-, (alkil-szulfinil)-alkil-, (alkil-szulfonil)-alkil-, hidroxil-

alkil-csoportot vagy egy $-\text{alk}-\text{NR}^7\text{R}^8$ általános képletű csoportot hordozhat; vagy pedig

egy szubsztituálatlan vagy szubsztituált heteroaromás csoport a benzo-furil-, benzo-tiazolil-, benzo-tienil-, benzoxazolil-, kromanil-, 2,3-dihidro-(benzo-furil)-, 2,3-dihidro-(benzo-tienil)-, pirimidinil-, furil-, imidazolil-, izokromanil-, izokinolil-, pirrolil-, piridil-, kinolil-, 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolil-, tiazolil- vagy a tienil-csoportok közül választva, és amelyek ha szubsztituáltak, akkor szubsztituensként egy halogénatomot, egy alkil-, alkoxi-, hidroxil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, cianocsoportot, $-\text{COOH}$ képletű csoportot, egy $-\text{COOalk}$, egy $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{alk}-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ általános képletű csoportot, alkil-szulfanil-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonil-, (alkil-szulfanil)-alkil-, (alkil-szulfinil)-alkil-, (alkil-szulfonil)-alkil- vagy hidroxil-alkil-csoportot hordozhatnak,

R^4 jelentése egy $-\text{alk}-\text{SO}_2-\text{R}^{11}$, $-\text{alk}-\text{SO}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^{11}$ általános képletű csoport vagy egy Het jelű csoport (mely szubsztituensként egy $-\text{SO}_2-\text{R}^{11}$ általános képletű csoportot hordoz) vagy egy fenilcsoport (mely szubsztituensként egy $-\text{SO}_2-\text{R}^{11}$ vagy egy $-\text{alk}-\text{SO}_2-\text{R}^{11}$ általános képletű csoportot hordoz),

R^5 jelentése hidrogénatom vagy egy alkilcsoport,

R^6 jelentése egy fenil-alkil-csoport vagy egy Het vagy Ar jelű csoport,

R^7 és R^8 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, vagy pedig R^7 és R^8 a

hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos, telített, 3-10 tagú heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkilcsoportot szubsztituensként hordoz,

R^9 és R^{10} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, egy $-COOalk$ általános képletű csoport, egy cikloalkil-, alkil-cikloalkil-csoport, $-alk-O-alk$ általános képletű csoport, vagy egy hidroxil-alkil-csoport, vagy pedig R^9 és R^{10} a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos, telített vagy telítetlen, 3-10 tagú heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkilcsoportot, $-CO-alk$, $-COO-alk$, $-CO-NH-alk-$, $-CS-NH-alk$ általános képletű csoportot, oxocsoportot, hidroxil-alkil-, $-alk-O-alk$ általános képletű csoportot vagy $-CO-NH_2$ képletű csoportot szubsztituensként hordoz,

R^{11} jelentése egy alkilcsoport, egy Ar vagy Het jelű csoport,

Ar jelentése fenil-, naftil- vagy indenilcsoport, melyek adott esetben szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxi-, cianocsoportot, $-CO-alk$ általános képletű csoportot, $-COOH$ képletű csoportot, egy $-COO-alk$, $-CONR^{12}R^{13}$, $-CO-NH-NR^{14}R^{15}$

általános képletű csoportot, egy alkil-szulfanil-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonil-csoportot, egy -alk-NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁴R¹⁵ általános képletű csoportot, egy (alkil-tio)-alkil-, formil-, hidroxil-, hidroxil-alkil-csoportot, egy Het jelű csoportot, egy -O-alk-NH-cikloalkil-csoportot, -OCF₃ vagy -CF₃ képletű csoportot, egy -NH-CO-alk általános képletű csoportot, -SO₂NH₂ vagy -NH-COCH₃ képletű csoportot, egy -NH-COOalk általános képletű csoportot vagy egy Het jelű csoportot, vagy pedig 2 szomszédos szénatomon egy dioxil-metilén-csoportot szubsztituensként hordoz,

Het jelentése egy mono- vagy biciklusos telített vagy telítetlen, 3-10 tagú heterociklusos csoport, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott egy vagy több másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkil-, alkoxil-, vinilcsoportot, halogénatomot, alkoxil-karbonil-, oxo-, hidroxilcsoportot, -OCF₃ vagy -CF₃ képletű csoportot szubsztituensként hordoz, és a nitrogéntartalmú heterociklusos csoportok adott esetben az N-oxid formájukban vannak jelen,

R¹² és R¹³ jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, vagy pedig R¹² és R¹³ a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos

telített, 3-10 tagú heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkilcsoportot szubsztituensként hordoz,

R^{14} és R^{15} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, egy -COOalk általános képletű csoport, egy cikloalkil-, alkil-cikloalkil-csoport, egy -alk-O-alk általános képletű csoport vagy egy hidroxil-alkil-csoport, vagy pedig R^{14} és R^{15} a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos telített vagy telítetlen, 3-10 tagú heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkilcsoportot, -CO-alk, -COO-alk, -CO-NH-alk, -CS-NH-alk általános képletű csoportot, oxo-, hidroxil-alkil-csoportot, -alk-O-alk általános képletű csoportot vagy -CO-NH₂ képletű csoportot szubsztituensként hordoz,

alk jelentése egy alkil- vagy egy alkilén-csoport,

az alkil- és alkilén-csoportok vagy az alkil- illetve alkilén-részek egyenes vagy elágazó láncúak és 1-6 szénatomot tartal-

maznak, a cikloalkil-csoportok pedig 3-10 szénatomosak — és optikai izomereik vagy egy gyógyszerészetileg elfogadható sóik; kivéve azokat a vegyületeket, amelyek képletében R^2 és R^3 jelentése fenilcsoport, R^1 jelentése $-N(R^5)-Y-R^6$ általános képletű csoport, Y jelentése $-SO_2$ -csoport, R^5 jelentése metilcsoport és R^6 jelentése fenilcsoport.

6. Az 5. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében a Het jelű csoportot a benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofén, cinnolin, tiofén, kinazolin, kinoxalin, kinolin, pirazol, pirrol, piridin, imidazolt, indol, izokinolin, pirimidin, tiazol, tiadiazol, piperidin, piperazin, pirrolidin, triazol, furán, tetrahidroizokinolin vagy a tetrahidrokinolin heterociklusos gyűrűk közül választjuk ki, melyek adott esetben egy vagy több alkil-, alkoxi-, vinilcsoportot, halogénatomot, alkoxi-karbonil-, oxo-, hidroxicssoportot, $-OCF_3$ vagy $-CF_3$ képletű csoportot szubsztituensként hordoznak; kivéve azt a vegyületet, amelynek képletében R^2 és R^3 jelentése fenilcsoport, R^1 jelentése egy $-N(R^5)-Y-R^6$ általános képletű csoport, Y jelentése $-SO_2$ -csoport, R^5 jelentése metilcsoport és R^6 jelentése fenilcsoport.

7. Az 5. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek — amelyek képletében

R^1 jelentése egy $-N(R^5)-Y-R^6$ általános képletű csoport, ahol

Y jelentése $-SO_2$ -csoport,

R^2 jelentése vagy egy szubsztituálatlan vagy szubsztituált fenilcsoport, amely szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-,

- cianocsoportot, egy $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ általános képletű csoportot, hidroxil-alkil-csoportot vagy egy $-\text{alk-NR}^7\text{R}^8$ általános képletű csoportot hordozhat; vagy pedig
- a piridil-, pirimidinil-, tiazolil- vagy a tienilcsoportok közül választott szubsztituálatlan vagy szubsztituált heteroaromás csoport, amely szubsztituensként egy halogénatomot, egy alkil-, alkoxi-, hidroxil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-csoportot, egy $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{alk-NR}^9\text{R}^{10}$ általános képletű csoportot, alkil-szulfanil-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonil- vagy hidroxil-alkil-csoportot hordozhat,
- R^3 jelentése vagy egy szubsztituálatlan vagy szubsztituált fenilcsoport, amely szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, cianocsoportot, egy $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ általános képletű csoportot, hidroxil-alkil-csoportot vagy egy $-\text{alk-NR}^7\text{R}^8$ általános képletű csoportot hordozhat; vagy pedig
- a piridil-, pirimidinil-, tiazolil- vagy a tienilcsoportok közül választott szubsztituálatlan vagy szubsztituált — szubsztituensként egy halogénatomot, egy alkil-, alkoxi-, hidroxil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-csoportot, egy $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{alk-NR}^9\text{R}^{10}$ általános képletű csoportot, alkil-szulfanil-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonil- vagy hidroxil-alkil-csoportot hordozó — heteroaromás csoport,
- R^5 jelentése hidrogénatom vagy egy alkilcsoport,
- R^6 jelentése naftil-, fenil-alkil-csoport vagy egy Het jelű csoport vagy fenilcsoport, mely adott esetben szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-,

alkoxi-, cianocsoportot, $-\text{CO-alk}$, $-\text{COO-alk}$, $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{alk-NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ általános képletű csoportot, hidroxil-, hidroxil-alkil-csoportot, Het jelű csoportot, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH-CO-alk}$ általános képletű csoportot, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ képletű csoportot, $-\text{NH-COOalk}$ általános képletű csoportot vagy pedig 2 szomszédos szénatomon egy dioxil-metilén-csoportot szubsztituensként hordoz,

R^7 és R^8 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, vagy pedig R^7 és R^8 a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos telített, 3-10 tagú heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkilcsoportot szubsztituensként hordoz,

R^9 és R^{10} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkil-, cikloalkil-, alkil-cikloalkil- vagy egy hidroxil-alkil-csoport, vagy pedig R^9 és R^{10} a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos, telített vagy telítetlen, 3-10 tagú heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkil- vagy oxocsoportot vagy $-\text{CO-NH}_2$ képletű csoportot szubsztituensként hordoz,

R^{12} és R^{13} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, vagy pedig R^{12}

és R^{13} a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos telített, 3-10 tagú heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkilcsoportot szubsztituensként hordoz,

R^{14} és R^{15} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkil-, cikloalkil-, alkil-cikloalkil- vagy egy hidroxil-alkil-csoport, vagy pedig R^{14} és R^{15} a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos telített vagy telítetlen, 3-10 tagú heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkil-, oxo-, hidroxil-alkil-csoportot vagy $-CO-NH_2$ képletű csoportot szubsztituensként hordoz,

Het jelentése egy mono- vagy biciklusos telített vagy telítetlen, 3-10 tagú heterociklusos csoport, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott egy vagy több másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkil-, alkoxi-, vinilcsoportot, halogénatomot, alkoxi-karbonil-, oxo- vagy hidroxicsoporthoz szubsztituensként hordoz, és a nitrogéntartalmú heterociklusos gyűrűk adott esetben N-oxid

alakjukban vannak jelen; és Het jelentése előnyösen a benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofén, tiofén, kinazolin, kinoxalin, kinolin, pirrol, piridin, imidazol, indol, izokinolin, pirimidin, tiazol, tiadiazol, furán, tetrahidroizokinolin és a tetrahidrokinolin heterociklusos gyűrűk közül választott csoport, amely adott esetben egy vagy több alkil-, alkoxi-, vinilcsoportot, halogénatomot, oxo-, hidroxicsoportot, $-OCF_3$ vagy $-CF_3$ képletű csoportot szubsztituensként hordoz — és

optikai izomereik és gyógyszerészetileg elfogadható sóik;

kivéve azokat a vegyületeket, amelyek képletében R^2 és R^3 jelentése fenilcsoport, R^1 jelentése egy $-N(R^5)-Y-R^6$ általános képletű csoport, Y jelentése $-SO_2$ -csoport, R^5 jelentése metilcsoport és R^6 jelentése fenilcsoport.

8. Az 5. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek — amely képletben

R^1 jelentése egy $-N(R^5)-Y-R^6$ általános képletű csoport, ahol

Y jelentése $-SO_2$ -csoport,

R^2 jelentése vagy egy szubsztituálatlan vagy szubsztituált fenilcsoport — amely szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi- vagy hidroxil-alkil-csoportot hordozhat —; vagy pedig a piridil-, pirimidinil-csoportok közül választott szubsztituálatlan vagy szubsztituált heteroaromás csoport, amely szubsztituensként egy halogénatomot, egy alkil-, alkoxi-,

hidroxi-, trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoportot hordozhat,

R^3 jelentése vagy egy szubsztituálatlan vagy szubsztituált fenilcsoport, amely szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi- vagy hidroxi-alkil-csoportot hordozhat; vagy pedig a piridil-, pirimidinilcsoportok közül választott szubsztituálatlan vagy szubsztituált — szubsztituensként egy halogénatomot, egy alkil-, alkoxi-, hidroxi-, trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoportot hordozó — heteroaromás csoport,

R^5 jelentése hidrogénatom vagy egy alkilcsoport,

R^6 jelentése naftil-, fenil-alkil-csoport vagy egy Het jelű csoport vagy fenilcsoport, mely adott esetben szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxics csoportot, egy $-NR^{14}R^{15}$ általános képletű csoportot, hidroxi-, hidroxi-alkil-csoportot, $-OCF_3$, CF_3 képletű csoportot vagy $-SO_2NH_2$ képletű csoportot vagy pedig 2 szomszédos szénatomon egy dioxi-metilén-csoportot szubsztituensként hordoz,

R^{14} és R^{15} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkil-, cikloalkil-, alkil-cikloalkil- vagy egy hidroxi-alkil-csoport, vagy pedig R^{14} és R^{15} a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos telített vagy telítetlen, 3-10 tagú heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot

is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkil-, oxo-, hidroxil-alkil-csoportot vagy $-\text{CO}-\text{NH}_2$ képletű csoportot szubsztituensként hordoz,

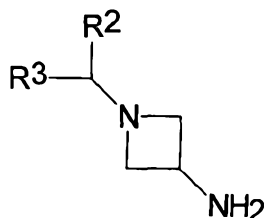
Het jelentése egy mono- vagy biciklusos telített vagy telítetlen, 3-10 tagú heterociklusos csoport, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott egy vagy több másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkil-, alkoxi-, vinilcsoportot, halogénatomot, alkoxi-karbonil-, oxo- vagy hidroxilcsoportot szubsztituensként hordoz, és a nitrogéntartalmú heterociklusos gyűrűk adott esetben N-oxid alakjukban vannak jelen; és Het jelentése előnyösen a benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofén, tiofén, kinolin, pirrol, piridin, pirimidin, tiazol, tiadiazol, furán, tetrahydroizokinolin és a tetrahydrokinolin heterociklusos gyűrűk közül választott csoport, amely adott esetben egy vagy több alkil-, alkoxi-, vinilcsoportot, halogénatomot, oxo-, hidroxilcsoportot, $-\text{OCF}_3$ vagy $-\text{CF}_3$ képletű csoportot szubsztituensként hordoz —

és optikai izomereik és gyógyszerészetileg elfogadható sóik;

kivéve azokat a vegyületeket, amelyek képletében R^2 és R^3 jelentése fenilcsoport, R^1 jelentése egy $-\text{N}(\text{R}^5)-\text{Y}-\text{R}^6$ általános képletű csoport, Y jelentése $-\text{SO}_2$ -csoport, R^5 jelentése metilcsoport és R^6 jelentése fenilcsoport.

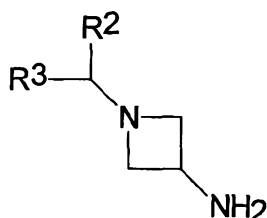
9. Az 5. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyüle-

tek — ahol R^1 jelentése egy $-NHCOR^4$ általános képletű csoport — előállítási eljárása, azzal jellemezve, hogy egy R^4COOH általános képletű savat (ahol R^4 jelentése megegyezik az 5. igénypontban megadott jelentésekkel) egy



általános képletű vegyülettel (ahol R^2 és R^3 jelentései megegyeznek az 5. igénypontban megadottakkal) reagáltatunk, ezután a terméket izoláljuk, és adott esetben gyógyszerészetileg elfogadható sóvá alakítjuk át.

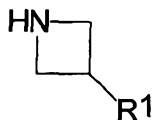
10. Az 5. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek — ahol R^1 jelentése egy $-N(R^5)-Y-R^6$ általános képletű csoport — előállítási eljárása, azzal jellemezve, hogy egy



általános képletű vegyületet (ahol R^2 és R^3 jelentései megegyeznek az 5. igénypontban megadottakkal) egy $Hal-Y-R^6$ általános képletű vegyülettel (amelynek képletében Y és R^6 jelentései megegyeznek az 5. igénypontban megadottakkal, és Hal jelentése egy halogénatom) reagáltatunk, ezután adott esetben egy $Hal-alk$ vegyülettel (ahol Hal jelentése egy halogénatom és alk jelentése egy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport) reagáltatunk, a kapott vegyületeket (amelyek képletében R^5 jelentése

alkilcsoport) izoláljuk, és adott esetben gyógyszerészetileg elfogadható sóvá alakítjuk át.

11. Az 5. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítási eljárása, azzal jellemezve, hogy egy $R^2\text{-CHBr-}R^3$ általános képletű vegyületet (ahol R^2 és R^3 jelentései megegyeznek az 5. igénypontban megadott jelentésekkel) egy



általános képletű vegyülettel (ahol R^1 jelentése megegyezik az 5. igénypontban megadottakkal) reagáltatunk, a kapott terméket elválasztjuk, és adott esetben gyógyszerészetileg elfogadható sóvá alakítjuk át.

12. Az 5. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek — ahol R^1 jelentése egy $\text{-N(R}^5\text{)-Y-R}^6$ általános képletű csoport (ahol R^6 jelentése egy hidroxicsoportot szubsztituensként hordozó fenilcsoport) — előállítási eljárása, azzal jellemezve, hogy egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet — ahol R^1 jelentése egy $\text{-N(R}^5\text{)-Y-R}^6$ általános képletű csoport (ahol R^6 jelentése egy alkoxicsoportot szubsztituensként hordozó fenilcsoport) — hidrolizálunk, a kapott terméket elválasztjuk és adott esetben gyógyszerészetileg elfogadható sóvá alakítjuk át.

13. Az 5. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek — ahol R^1 jelentése egy $\text{-N(R}^5\text{)-Y-R}^6$ általános képletű csoport (ahol R^6 jelentése egy hidroxialkilcsoportot 1-helyzetben szubsztituensként hordozó fenilcsoport) — előállítási eljárása, azzal jellemezve, hogy egy megfelelő (I) általános képletű ve-

gyületet — ahol R^1 jelentése egy $-N(R^5)-Y-R^6$ általános képletű csoport (ahol R^6 jelentése egy alkoxi-karbonil-csoportot szubsztituensként hordozó fenilcsoport) — diizobutil-alumínium-hidriddel reagáltatunk, a kapott terméket elválasztjuk, és adott esetben gyógyszerészetileg elfogadható sóvá alakítjuk át.

14. Az 5. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek — ahol R^1 jelentése egy $-N(R^5)-Y-R^6$ általános képletű csoport (ahol R^6 jelentése egy 1-pirrolidinil-csoportot szubsztituensként hordozó fenilcsoport) — előállítási eljárása, azzal jellemezve, hogy egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet — ahol R^1 jelentése egy $-N(R^5)-Y-R^6$ általános képletű csoport (ahol R^6 jelentése egy fluoratomot szubsztituensként hordozó fenilcsoport) — pirrolidinnel reagáltatunk, a kapott terméket elválasztjuk, és adott esetben gyógyszerészetileg elfogadható sóvá alakítjuk át.

A meghatalmazott:

rajz nélkül
2003. 02. 28. AK

