

P 0 4 0 0 6 3 6

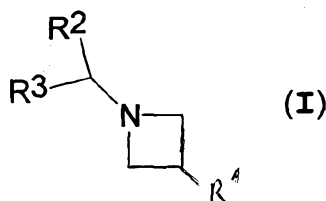
75.251/BE
A2

K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**Azetidinszármazékokat tartalmazó gyógyszerkészítmények,
új azetidinszármazékok és előállításuk**

A találmány tárgyát a hatóanyagként legalább egy



általános képletű vegyületet — amelynek képletében R^1 jelentése $-N(R^4)R^5$, $-N(R^4)-CO-R^5$, $-N(R^4)-SO^2-R^6$ általános képletű csoport, ahol R^4 , R^5 és R^6 különböző, adott esetben összetett szubsztituensek — vagy egy gyógyszerészetileg elfogadható sóját tartalmazó gyógyszerkészítmények, az (I) általános képletű új vegyületek, valamint gyógyszerészetileg elfogadható sóik és előállítási eljárásuk képezik.

PK

P 0 4 0 0 6 3 6

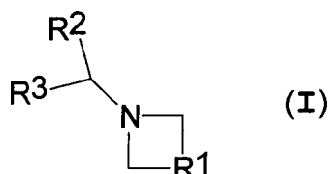
Szabó & K.
Szabó & K. Kft.
H-1062 Budapest, Várdrássy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

75.251/BE
A2

Azetidinszármazékokat tartalmazó gyógyszerkészítmények, új azetidinszármazékok és előállításuk

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát a hatóanyagként legalább egy



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

Az (I) általános képletű vegyületet — melynek képletében R^2 és R^3 jelentése fenilcsoport,

R^1 jelentése egy $-N(R^4)-SO_2-R^6$ általános képletű csoport, ahol

R^4 jelentése fenilcsoport, és

R^6 jelentése metilcsoport —

mint szintézis-intermediert a WO99/01451 szabadalmi irat írja le. A többi vegyület és gyógyszerésztileg elfogadható sói újak, és mint ilyenek a találmány tárgyát képezik.

Az (I) általános képletben

R^1 jelentése $-N(R^4)R^5$, $-N(R^4)-CO-R^5$ vagy $-N(R^4)-SO_2-R^6$ általános képletű csoport; és

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

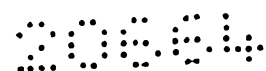
egy szubsztituálatlan vagy szubsztituált aromás csoport a fenil-, naftil- vagy indenilcsoportok közül választva, amelyek ha szubsztituáltak, akkor szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxi-, formil-, hidrox-,



trifluor-metil-, trifluor-metoxi-csoportot, egy $-CO-alk$ általános képletű csoportot, cianocsoportot, $-COOH$ képletű csoportot, egy $-COOalk$, $-CONR^7R^8$, $-CO-NH-NR^9R^{10}$ általános képletű csoportot, alkil-tio-, alkil-szulfinil-, alkilszulfonil-, (alkil-tio)-alkil-, (alkil-szulfinil)-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-, furil-, imidazolil-, izokromanil-, izokinolil-, pirrolil-, piridil-, pirimidinil-, kinolil-, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolil-, tiazolil- vagy a tienil-csoportok közül választva, és amely heteroaromás csoportok ha szubsztituáltak, akkor szubsztituensként egy halogénatomot, egy alkil-, alkoxi-, hidroxil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, cianocsoportot, $-COOH$ képletű csoportot, egy $-COOalk$, $-CO-NH-NR^9R^{10}$, $-CONR^7R^8$, $-alk-NR^9R^{10}$ általános képletű csoportot, alkil-tio-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonil-, (alkil-tio)-alkil-, (alkil-szulfinil)-alkil-, (alkil-szulfonil)-alkil- vagy hidroxil-alkil-csoportot hordozhatnak,

R^4 jelentése egy $-C(R^{11})(R^{12})-Het$ általános képletű csoport, egy Het jelű csoport, egy $-C(R^{11})(R^{12})-Ar$ általános képletű csoport, egy Ar, egy cikloalkil- vagy norbornil-csoport,

R^5 jelentése hidrogénatom vagy egy hidroxil-alkil-csoport, egy $-alk-COOalk$, $-alk-CONR^7R^8$, $-alk-NR^7R^8$ általános kép-



letű csoport, egy alkoxics csoport, egy Ar, egy Het jelű csoport, egy $-\text{CH}_2\text{-Ar}$, $-\text{CH}_2\text{Het}$ általános képletű csoport vagy pedig egy alkilcsoport, mely adott esetben egy vagy több halogénatomot szubsztituensként hordoz,

R^6 jelentése egy hidroxil-alkil-csoport, egy $-\text{alk-COOalk}$, $-\text{alk-CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{alk-NR}^7\text{R}^8$ általános képletű csoport, egy alkoxics csoport, egy Ar, egy Het jelű csoport, egy $-\text{CH}_2\text{-Ar}$, $-\text{CH}_2\text{Het}$ általános képletű csoport vagy pedig egy alkilcsoport, mely adott esetben egy vagy több halogénatomot 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-, egy $-\text{COOalk}$ általános képletű csoport, egy cikloalkil-, alkil-cikloalkil-csoport, egy $-\text{alk-O-alk}$ 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 szubsztituensként egy vagy több alkilcsoportot, $-\text{CO-alk}$, $-\text{COO-alk}$, $-\text{CO-NH-alk-}$, $-\text{CS-NH-alk}$ általános képletű csoportot, oxocsoportot, hidroxil-alkil-, $-\text{alk-O-alk}$ általános képletű csoportot vagy $-\text{CO-NH}_2$ képletű csoportot hordoz,

R^{11} jelentése hidrogénatom vagy egy hidroxil-alkil-csoport, egy $-\text{alk-COOalk}$, $-\text{alk-CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{alk-NR}^7\text{R}^8$ általános képletű csoport, egy alkoxil-alkil-csoport, egy Ar, Het jelű csoport, egy $\text{CH}_2\text{-Ar}$, $-\text{CH}_2\text{Het}$ általános képletű csoport vagy pedig egy alkilcsoport, mely adott esetben egy vagy több halogénatomot szubsztituensként hordoz,

R^{12} jelentése hidrogénatom vagy egy hidroxil-alkil-csoport, egy $-\text{alk-COOalk}$, $-\text{alk-CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{alk-NR}^7\text{R}^8$ általános képletű csoport, egy alkoxil-alkil-csoport vagy egy alkilcsoport, mely adott esetben egy vagy több halogénatomot szubsztituensként hordoz, vagy pedig

R^{11} és R^{12} a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos, telített, 3-10 tagú gyűrűt képez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben szubsztituensként egy vagy több alkilcsoportot hordoz,

Ar jelentése fenil-, naftil- vagy indenilcsoport, melyek adott esetben szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxics csoportot, $-\text{CO-alk}$

általános képletű csoportot, cianocsoportot, -COOH-csoportot, -COO-alk, -CONR¹³R¹⁴, -CO-NH-NR¹⁵R¹⁶ általános képletű csoportot, egy alkil-tio-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonil-csoportot, egy -alk-NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵R¹⁶ általános képletű csoportot, egy (alkil-tio)-alkil-, formil-, -CF₃ vagy -OCF₃ képletű csoportot, egy Het jelű csoportot, egy -O-alk-NH-cikloalkil-csoportot, -SO₂NH₂, hidroxil-, hidroxil-alkil-csoportot, egy -NH-CO-alk általános képletű csoportot, -NH-COOalk általános képletű 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 az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott egy vagy több heteroatomot tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkil-, alkoxi-csoportot, halogénatomot, alkoxi-karbonil-, oxo-, hidroxics csoportot szubsztituensként hordoz, és a nitrogéntartalmú heterociklusos csoportok adott esetben az N-oxid formájukban vannak jelen,

R¹³ és R¹⁴ jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, vagy pedig R¹³ és R¹⁴ 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^{15} és R^{16} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, vagy pedig R^{15} és R^{16} 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,

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-butyl-, izobutil-, terc-butyl-, 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-, ciklohexil-csoportokat említhetjük meg.

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

A Het elnevezéssel jelölt heterociklusos csoportot a benzimidazol, benzoxazol, benzo-tiazol, benzo-tiofén, cinnolin, tiofén, kinazolin, kinoxalin, kinolin, pirazol, pirrol, piridin, imidazol, indol, izokinolin, pirimidin, tiazol, tiadiazol, piperidin, piperazin, triazol, furán, tetrahydroizokinolin vagy a tetrahydrokinolin heterociklusos vegyületek közül választhatjuk ki, melyek adott esetben szubsztituensként egy vagy több alkil-, alkoxicsoportot, halogénatomot, alkoxi-karbonil-, oxo-, hidroxicsoportot, $-OCF_3$ vagy $-CF_3$ képletű csoportot hordoznak.

Az (I) általános képletű vegyületek enantiomerek és diasztereoizomerek formájában is megjelenhetnek. Ezek az izomerek és elegyeik szintén a találmány tárgyát képezik.

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

R^1 jelentése $-N(R^4)(R^5)$, $-N(R^4)-SO_2-R^6$ általános képletű csoport,

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

vagy pedig a piridil-, pirimidinil-, tiazolil- vagy a tienil-csoportok közül választott szubsztituálatlan vagy szubsztituált heteroaromás csoport, amely szubsztituensként egy halogénatomot, egy alkil-, alkoxi-, hidroxil-, trifluor-

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

R^4 jelentése egy $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})\text{-Het}$ általános képletű csoport, egy Het jelű csoport, egy $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})\text{-Ar}$ általános képletű csoport, egy Ar jelű csoport vagy norbornil-csoport,

R^5 jelentése hidrogénatom vagy egy hidroxil-alkil-csoport, egy $-\text{alk-COOalk}$, $-\text{alk-CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{alk-NR}^7\text{R}^8$ általános képletű csoport, egy alkoxics csoport, egy $-\text{CH}_2\text{-Ar}$, $-\text{CH}_2\text{Het}$ általános képletű csoport vagy pedig egy alkilcsoport,

R^6 jelentése egy hidroxil-alkil-csoport, egy $-\text{alk-COOalk}$, $-\text{alk-CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{alk-NR}^7\text{R}^8$ általános képletű csoport, egy

alkoxicsoport, egy $-\text{CH}_2\text{-Ar}$, $-\text{CH}_2\text{Het}$ általános képletű csoport vagy egy alkilcsoport,

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-csoport, egy $-\text{alk-O-alk}$ 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 szubsztituensként egy vagy több alkilcsoportot, $-\text{CO-alk}$, $-\text{COO-alk}$, $-\text{CO-NH-alk}$ általános képletű csoportot, oxocsoportot, hidroxil-alkil-csoportot vagy $-\text{CO-NH}_2$ képletű csoportot hordoz,

R^{11} jelentése hidrogénatom vagy egy hidroxil-alkil-csoport, egy $-\text{alk-COOalk}$, $-\text{alk-CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{alk-NR}^7\text{R}^8$ általános képletű csoport, egy alkoxil-alkil-csoport, egy Ar , Het jelű csoport, egy $-\text{CH}_2\text{-Ar}$,

-CH₂Het általános képletű csoport vagy pedig egy alkilcsoport, mely adott esetben egy vagy több halogénatomot szubsztituensként hordoz,

R¹² jelentése hidrogénatom vagy egy hidroxil-alkil-csoport, egy -alk-COOalk, -alk-CONR⁷R⁸, -alk-NR⁷R⁸ általános képletű csoport, egy alkoxil-alkil-csoport vagy adott esetben egy vagy több halogénatomot szubsztituensként hordozó alkilcsoport, vagy pedig

R¹¹ és R¹² a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos, telített, 3-10 tagú gyűrűt képez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben szubsztituensként egy vagy több alkilcsoportot hordoz,

Ar jelentése fenil- vagy naftilcsoport, melyek adott esetben szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxycsoportot, -CO-alk általános képletű csoportot, cianocsoportot, -CONR¹³R¹⁴ általános képletű csoportot, alkil-szulfonil-csoportot, egy -alk-NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵R¹⁶ általános képletű csoportot, -CF₃ vagy -OCF₃ képletű csoportot, hidroxil-, hidroxil-alkil-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 az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott egy vagy több heteroatomot tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkil-, alkoxi-csoportot, halogénatomot, oxo-, hidroxicsoportot szubsztituensként hordoz, és a nitrogéntartalmú heterociklusos csoportok adott esetben az N-oxid formájukban vannak jelen, és

Het jelentése különösen előnyös módon egy heterociklusos csoport a benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzo-tiofén, tiofén, kinazolin, kinoxalin, kinolin, pirrol, piridin, imidazol, indol, izokinolin, pirimidin, tiazol, tiadiazol, furán, tetrahydroizokinolin, tetrahydrokinolin közül választva, és ezek a heterociklusos vegyületek adott esetben szubsztituensként egy vagy több alkil-, alkoxicsoportot, halogénatomot, alkoxi-karbonil-, oxo-, hidroxicsoportot, $-OCF_3$ vagy $-CF_3$ képletű csoportot hordoznak,

R^{13} és R^{14} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, vagy pedig R^{13} és R^{14} 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 szubsztituens-



ként hordoz,

R^{15} és R^{16} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, vagy pedig R^{15} és R^{16} 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.

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

- R^1 jelentése egy $-N(R^4)-SO_2-R^6$ általános képletű 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 egy $-alk-NR^7R^8$ általános képletű csoportot hordozhat —; vagy pedig a piridil-, pirimidinil-, tiazolil- és tienilcsoportok közül választott szubsztituálatlan vagy szubsztituált heteroaromás csoport, amely szubsztituensként egy halogénatomot, egy alkil-, alkoxi-, hidroxil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-csoportot, egy $-CONR^7R^8$ általános képletű csoportot vagy egy hidroxialkil-csoportot hordozhat,
- R^3 jelentése vagy egy szubsztituálatlan vagy szubsztituált fe-



nilcsoport, amely szubsztituensként egy vagy több halogén-atomot, alkil-, alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-csoportot, cianocsoportot, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 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 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ általános képletű csoportot vagy egy hidroxil-alkil-csoportot hordozó — heteroaromás csoport,

R^4 jelentése egy Het vagy egy Ar jelű csoport

R^6 jelentése egy hidroxil-alkil- vagy egy alkilcsoport,

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,

Ar jelentése fenil- vagy naftilcsoport, melyek adott esetben szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxics csoportot, $-\text{CO-alk}$ általános képletű csoportot, cianocsoportot, egy $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{alk-NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ általános képletű csoportot, $-\text{CF}_3$ vagy $-\text{OCF}_3$ képletű csoportot, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ képletű

csoportot, hidrox-, hidrox-alkil-csoportot szubsztituensként hordoz,

Het jelentése egy mono- vagy biciklusos telített vagy telítetlen, 3-10 tagú heterociklusos csoport, amely az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott egy vagy több heteroatomot tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkil-, alkoxics csoportot, halogénatomot, oxo-, hidrox-csoportot szubsztituensként hordoz, és Het jelentése különösen előnyös módon egy heterociklusos csoport a benzimidazol, benzoxazol, benzo-tiazol, benzo-tiofén, tiofén, kinazolin, kinoxalin, kinolin, pirrol, piridin, imidazol, indol, izokinolin, tiazol, tiadiazol, furán, tetrahydroizokinolin és tetrahydrokinolin közül választva, és ezek a heterociklusos vegyületek adott esetben szubsztituensként egy vagy több alkil-, alkoxics csoportot, halogénatomot, alkoxi-karbonil-, oxo-, hidrox-csoportot, $-OCF_3$ vagy $-CF_3$ képletű csoportot hordoznak,

R^{13} és R^{14} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, vagy pedig R^{13} és R^{14} 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^{15} és R^{16} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, vagy pedig R^{15} és R^{16} 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.

Az előnyös vegyületek közül az

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(6-klór-2-piridil)-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(6-etil-2-piridil)-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(6-kinolil)-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(5-kinolil)-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(5-izokinolil)-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3-piridil)-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(1-oxo-3-

-piridil)-metánszulfonamid,

N-(1R,2S,4S)-biciklo[2.2.1]hept-2-il-N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-metánszulfonamid,

N-(1R,2R,4S)-biciklo[2.2.1]hept-2-il-N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(2-tiazolil)-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3-metoxi-fenil)-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3-hidroxi-fenil)-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-[3-(hidroxi-metil)-fenil]-metánszulfonamid,

3-[[1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil]-mezil-amino]-benzoesav-etil-észter,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(1-izobutil-4-piperidil)-metánszulfonamid,

benzil-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-amin,

{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-(3,5-difluor-benzil)-amin,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-benzil)-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-[(3-piridil)-metil]-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-fluor-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-



-fenil)-metánszulfonamid,

(RS)-N-{1-[(4-klór-fenil)-(3-piridil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid,

(R)-N-{1-[(4-klór-fenil)-(3-piridil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid,

(S)-N-{1-[(4-klór-fenil)-(3-piridil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid,

(RS)-N-{1-[(4-klór-fenil)-(4-piridil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid,

(R)-N-{1-[(4-klór-fenil)-(4-piridil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid,

(S)-N-{1-[(4-klór-fenil)-(4-piridil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid,

(RS)-N-{1-[(4-klór-fenil)-(5-pirimidinil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid,

(R)-N-{1-[(4-klór-fenil)-(5-pirimidinil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid,

(S)-N-{1-[(4-klór-fenil)-(5-pirimidinil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid,

N-{1-[bis(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-fenil)-benzolszulfonamid

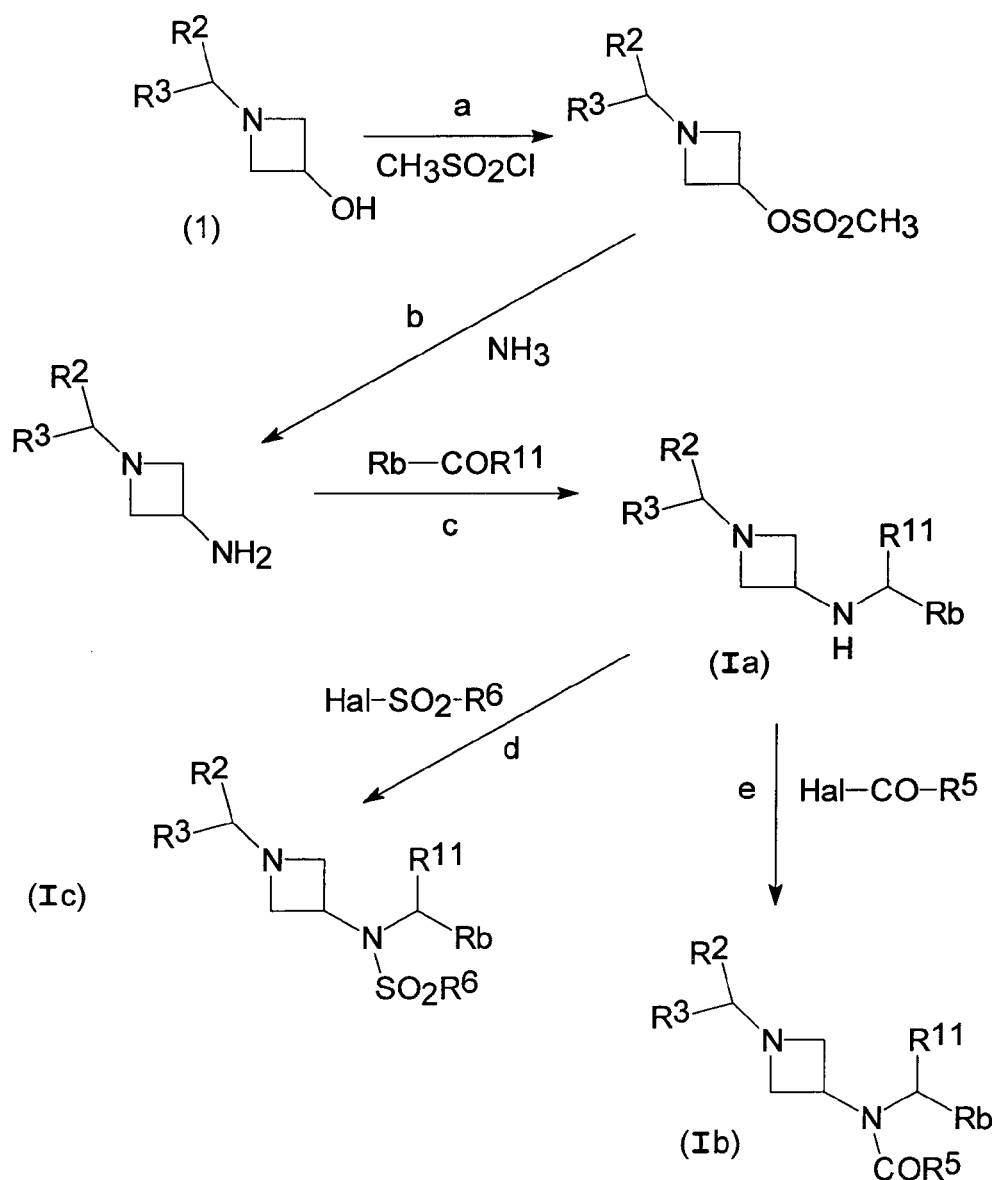
vegyületeket, optikai izomerjeiket és gyógyszerészetileg elfogadható sóikat említhetjük meg.

Az (I) általános képletű vegyületeket — melyek képletében R^1 jelentése egy $-N(R^4)R^5$ általános képletű csoport, ahol

R^5 jelentése hidrogénatom, egy $-N(R^4)-CO-R^5$, $N(R^4)-SO_2-R^6$ általános képletű csoport,

R^4 jelentése egy $-C(R^{11})(R^{12})-Ar$ vagy egy $-C(R^{11})(R^{12})-Het$ általános képletű csoport, és
 R^{12} jelentése hidrogénatom —

a



reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő.

Ezekben a képletekben R^2 , R^3 , R^6 és R^{11} jelenései megegyeznek az (I) általános képletnél megadott jelentésekkel, Rb jelentése egy Ar vagy egy Het jelű csoport — Ar és Het jelentései megegyeznek az (I) általános képletnél megadottakkal — és Hal je-

lentése egy halogénatom (előnyösen klór- vagy brómatom).

Az **a** reakciólépést általában inert oldószerben — például tetrahidrofurán, dioxán, egy klórozott oldószer (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, vagy pedig piridinben 0 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A **b** reakciólépést előnyösen metanolban, autoklávban, 50 °C és 70 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

A **c** reakciólépést általában inert oldószerben — például egy klórozott oldószer (úgy mint metilén-diklorid) —, nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát] és ecetsav jelenlétében 20 °C körüli hőmérsékleten valósítjuk meg.

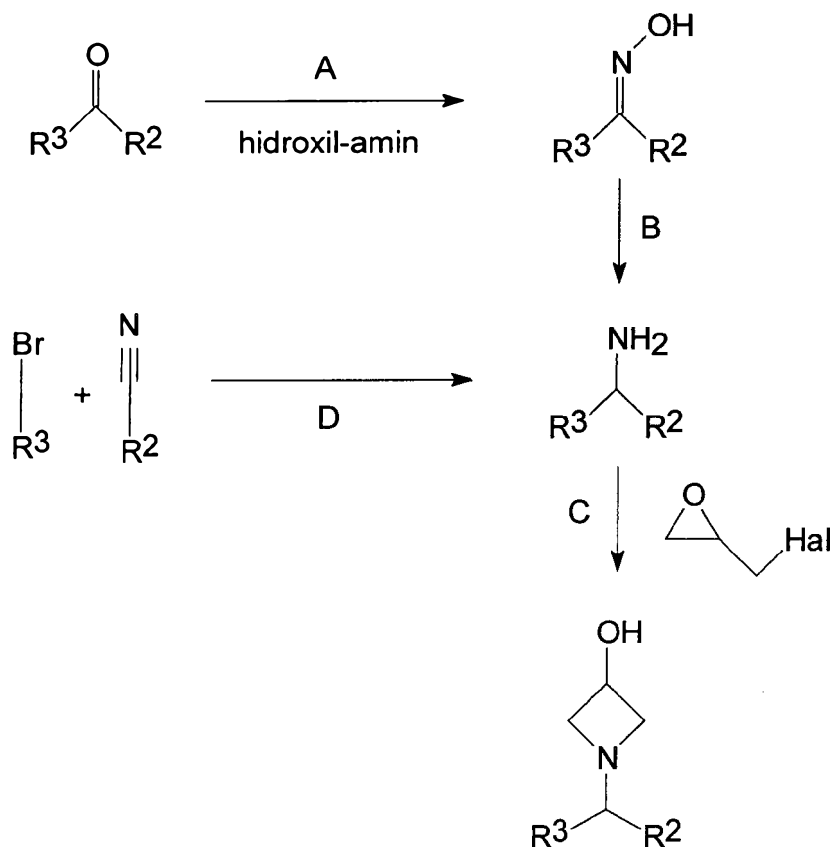
A **d** és **e** reakciólépést általában inert oldószerben — például tetrahidrofurán, dioxán, egy klórozott oldószer (például metilén-diklorid, kloroform) —, egy amin — például egy trialkil-amin (úgy mint trietil-amin) — jelenlétében 5 °C és 20 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

Az Rb-COR^{11} általános képletű vegyületek a kereskedelmi forgalomban kaphatók vagy a szakirodalomban [R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor] leírt módszerek segítségével előállíthatók.

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^5 általános képletű vegyületek a kereskedelmi forgalomban kaphatók vagy a megfelelő karbonsavak halogénezésével — nevezetesen szulfinil-klorid jelenlétében, egy halogénezett oldószerben (például metilén-diklorid, kloroform) — *in situ* előállíthatók.

Az (1) általános képletű azetidinolokat 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



reakcióvázlat szerint dolgozunk. A reakcióvázlaton szereplő képletekben R^2 és R^3 jelentései megegyeznek az (I) általános képlet-nél 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 azt 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.

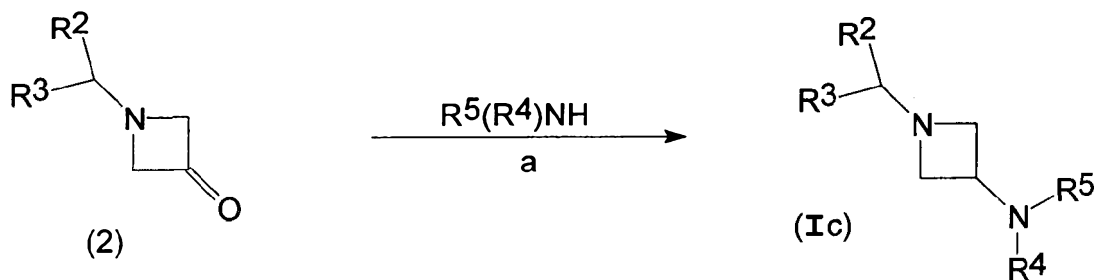
Az R^2-CO-R^3 általános képletű vegyületek a kereskedelembe kaphatók vagy a szakirodalomban [KUNDER N. G. et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans, 1, 2815 (1997); MORENO-MARRAS M., Eur. J. Med. Chem., 23 (5), 477 (1988); SKINNER et al., J. Med. Chem., 14 (6), 546 (1971); HURN N.K., Tet. Lett., 36 (52), 9453 (1995); MEDICI A. et al., Tet. Lett., 24 (28), 2901 (1983); RIECKE R.D. 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 számú szabadalmi iratokban leírt módszerek alkalmazásával vagy adaptá-

lásával 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 $-N(R^4)R^5$ általános képletű csoport — az



reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő. A reakcióvázlatban szereplő képletekben R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentései megegyeznek az (I) általános képletnél megadottakkal.

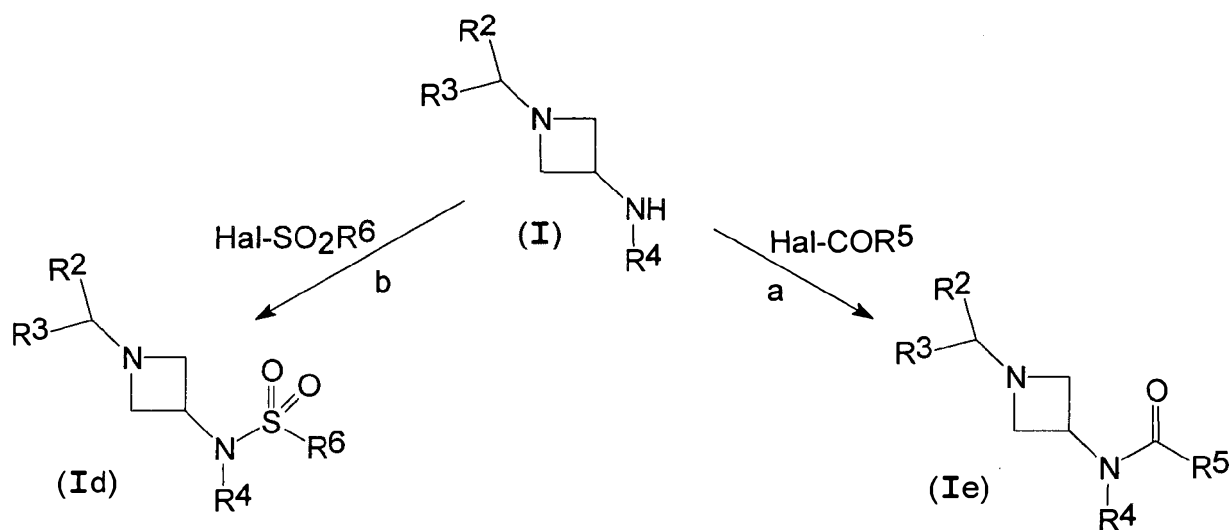
A reakciót általában inert oldószerben — például egy klórozott oldószerben (úgy mint metilén-diklorid) — nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát(III)] és ecetsav jelenlétében, 20 °C körüli hőmérsékleten hajtjuk végre.

A $\text{HN}(\text{R}^4)\text{R}^5$ általános képletű vegyületek kereskedelmi forga-

lomban beszerezhetők, vagy a szakemberek által ismert klasszikus módszerek illetve a szakirodalomban [Park K.K. et al., J.Org. Chem., 60(19) 6202 (1995); Kalir A. et al., J. Med. Chem., 12 (3) 473 (1969); Sarges R., J. Org. Chem., 40 (9) 1216 (1975); Zaugg H.E., J. Org. Chem., 33 (5) 2167 (1968); Med. Chem., 10 128 (1967); J. Am. Chem. Soc., 2244 (1955); Chem. Ber., 106, 2890 (1973); Chem. Pharm. Bull., 16 (10) 1953 (1968); Bull. Soc. Chim. Fr., 835 (1962)] leírt eljárások segítségével előállíthatók.

A (2) általános képletű azetidinonokat a megfelelő azetidinelok oxidációjával, előnyösen dimetil-szulfoxidban, kén-trioxid és piridin alkotta komplex segítségével 20 °C körüli hőmérsékleten, vagy pedig dimetil-szulfoxid segítségével, oxalilklorid és trietil-amin jelenlétében -70 °C és -50 °C közötti hőmérsékleten állíthatjuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületeket — amelyek képletében R^1 jelentése egy $-N(R^4)COR^5$ vagy egy $-N(R^4)SO_2R^6$ általános képletű csoport — a

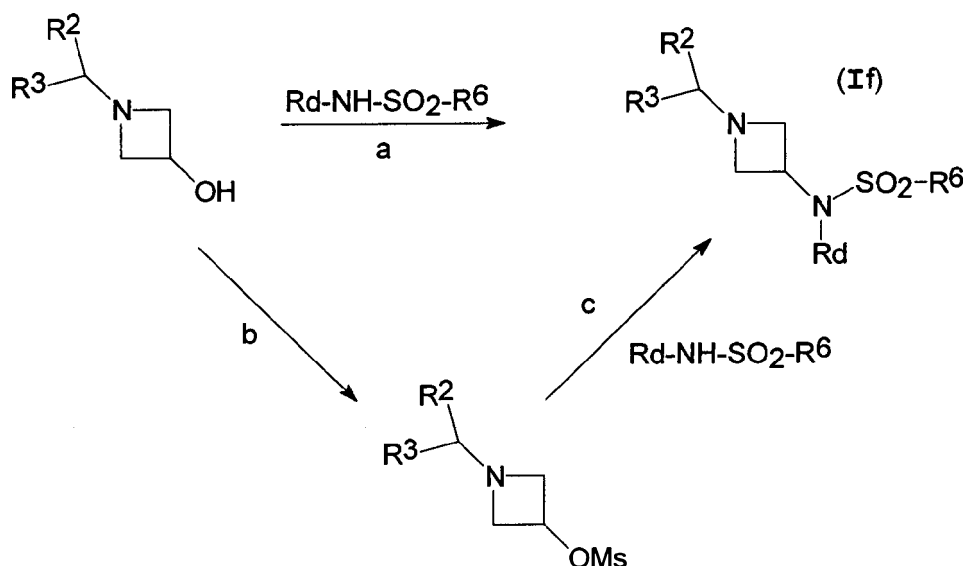


reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő. A reakcióvázlatban szereplő képletekben R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és R^6 jelentései megegyeznek az

(I) általános képletnél megadottakkal és Hal jelentése egy halogénatom (előnyösen klóratom).

Az **a** és **b** reakciólépést általában inert oldószerben — például tetrahydrofurán, dioxán, egy klórozott oldószer (úgy mint metilén-diklorid, kloroform) —, egy amin — például egy trialkil-amin (úgy mint trietil-amin) — jelenlétében 5 °C és 20 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

Az (I) általános képletű vegyületeket — amelyek képletében R^1 jelentése egy $-N(R^4)SO_2R^6$ általános képletű csoport (ahol R^4 jelentése egy Het vagy egy Ar jelű csoport) — a



reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő. A reakcióvázlatban szereplő képletekben R^2 , R^3 és R^6 jelentései megegyeznek az (I) általános képletnél megadottakkal, Rd jelentése egy Ar vagy egy Het jelű csoport — ahol Het és Ar jelentései megegyeznek az (I) általános képletnél megadottakkal — és Ms jelentése metil-oxi-csoport.

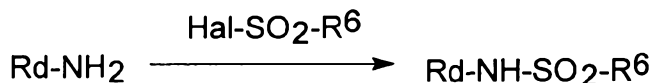
Az **a** reakciólépést általában egy inert oldószerben (például tetrahydrofurán), trifenil-foszfín és dietil-(azo-dikarboxilát) jelenlétében 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A **b** reakciólépést általában inert oldószerben — például tetrahidrofurán, dioxán, egy klórozott oldószer (úgy mint metilén-diklorid, kloroform) —, 15 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten egy bázis — például egy trialkil-amin (úgy mint trietil-amin, dipropil-etil-amin) — jelenlétében, vagy pedig piridinben 0 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A **c** reakciólépést előnyösen egy inert oldószerben (például dioxán), CsCO₃ jelenlétében, a reakcióelegy forrásponti hőmérsékletén valósíthatjuk meg.

Azokat a vegyületeket, amelyek képletében Rd jelentése egy nitrogéntartalmú N-oxidált heterociklusos csoport, a SANGHANEL E. és munkatársai által leírt [Synthesis, 1375 (1996)] eljárás szerint redukálhatjuk nem oxidált vegyületté.

Az Rd-NH-SO₂R⁶ általános képletű vegyületeket a

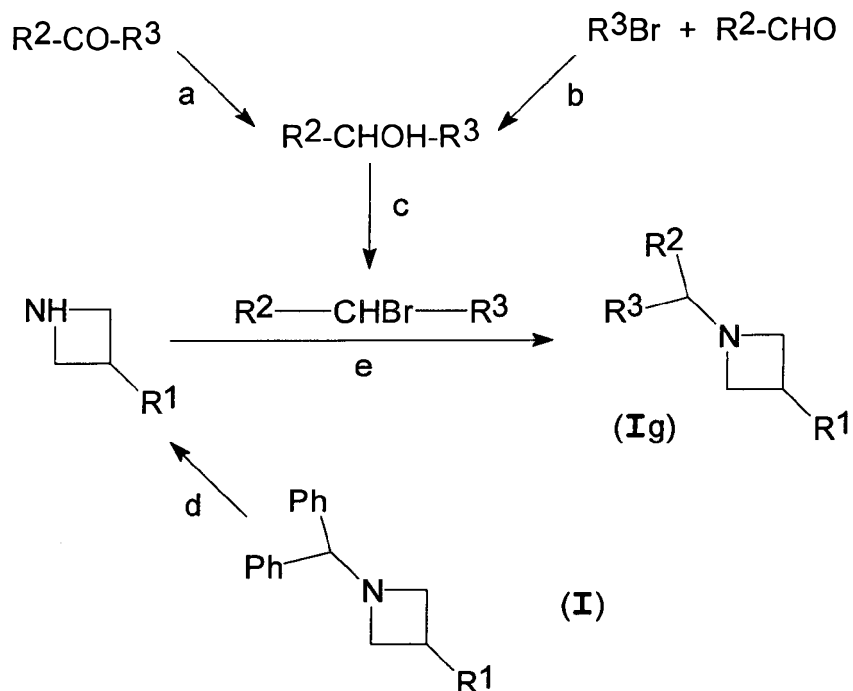


reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő. Ezekben a képletekben Hal jelentése egy halogénatom és Rd jelentése egy Het vagy egy Ar jelű csoport.

A reakciót egy inert oldószerben — például tetrahidrofurán, dioxán, egy klórozott oldószer (úgy mint metilén-diklorid, kloroform) —, 15 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten egy bázis — például egy trialkil-amin (úgy mint trietil-amin, diizopropil-etil-amin) — jelenlétében, vagy pedig piridinben 0 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

Azokat a vegyületeket, amelyek képletében Rd jelentése egy nitrogéntartalmú N-oxidált heterociklusos csoport, a RHIE R. által leírt [Heterocycles, 41 (2), 323 (1995)] eljárás szerint állíthatjuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületeket a



reakcióvázlat szerint is előállíthatjuk. A reakcióvázlatban szereplő képletekben R^1 , R^2 és R^3 jelentései megegyeznek az (I) általános képletnél megadottakkal és Ph jelentése fenilcsoport.

Az **a** reakciólépést általában egy alkoholban (például metanol), nátrium-[tetrahydrido-borát(III)] jelenlétében, 20 °C körüli hőmérsékleten állíthatjuk elő.

A **b** reakciólépésben a brómozott származék magnéziumvegyületét állítjuk elő, majd azt egy inert oldószerben (például dietil-éter vagy tetrahidrofuran) 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten reagáltatjuk.

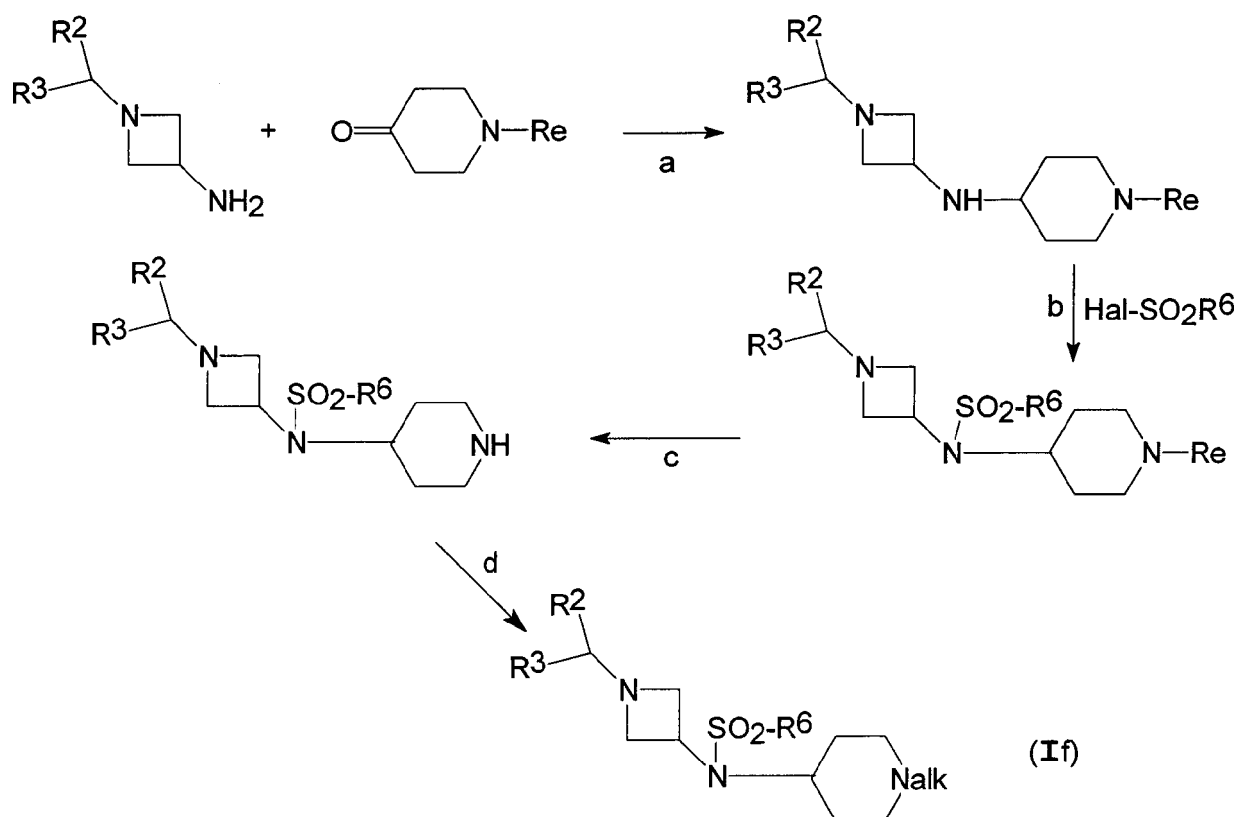
A **c** reakciólépést egy halogénező szer (például hidrogén-bromid, szulfinil-bromid, szulfinil-klorid vagy trifenil-foszfin és szén-tetrabromid illetve szén-tetraklorid elegye) segítségével, ecetsavban vagy egy inert oldószerben (például metilén-diklorid, kloroform, szén-tetraklorid vagy toluol) 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten valósítjuk meg.

A **d** reakciólépést hidrogén segítségével, aktív szénre felvitt palládium jelenlétében, egy alkoholban (például metanol) 20 °C körüli hőmérsékleten végezzük el.

Az **e** reakciólépést egy inert oldószerben (például acetonitril), egy alkálifém-karbonát (például kálium-karbonát) és kálium-jodid jelenlétében 20 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten valósítjuk meg.

Az R^3Br és az R^2-CHO általános képletű vegyületek a kereskedelmi forgalomban beszerezhetők vagy például az R.C. LAROCK [Comprehensive Organic Transformations, VCH editor] által leírt eljárások szerint előállíthatók.

Az (I) általános képletű vegyületeket — amelyek képletében R^1 jelentése egy $-N(R^4)SO_2R^6$ általános képletű csoport (ahol R^4 jelentése 4-piperidil-csoport, mely adott esetben a nitrogénatomon szubsztituensként egy alkilcsoportot hordoz) — a



reakcióvázlat szerint is előállíthatjuk. A reakcióvázlatban szereplő képletekben R^2 , R^3 és R^6 jelentései megegyeznek az (I) általános képletnél megadottakkal, alk jelentése egy alkilcsoport és Re jelentése *terc*-butil-karbonil-oxi-csoport.

Az **a** reakciólépést egy inert oldószerben — például egy klórozott oldószer (úgy mint metilén-diklorid) —, egy hidrid (például nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát]) és ecetsav jelenlétében 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten valósítjuk meg.

A **b** reakciólépést általában egy inert oldószerben — például tetrahidrofurán, dioxán, egy klórozott oldószer (úgy mint metilén-diklorid, kloroform) —, egy amin — például egy trialkilamin (úgy mint trietil-amin) — jelenlétében, 5 °C és 20 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A **c** reakciólépést sósav segítségével dioxánban, 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten valósítjuk meg.

A **d** reakciólépést a szakemberek által ismert — és egy amin alkilezését a molekula maradék részének érintése nélkül megvalósító — bármely módszer szerint végrehajthatjuk. Alkalmazhatunk például egy alkil-halogenidet egy szerves bázis (például trietil-amin) vagy egy alkálifém-hidroxid (nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid) jelenlétében, adott esetben tetrabutil-ammónium-bromid jelenlétében, egy inert oldószerben (például dimetil-szulfoxid, dimetil-formamid vagy piridin) 20 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten.

Az (I) általános képletű vegyületeket — amelyek képletében R^1 jelentése egy $-N(R^4)SO_2R^6$ általános képletű csoport (ahol R^4

jelentése fenilcsoport, mely szubsztituensként 1-pirrolidinil-csoportot hordoz) — egy megfelelő (I) általános képletű vegyület — amelynek képletében R^1 jelentése egy $-N(R^4)SO_2R^6$ általános képletű csoport (ahol R^4 jelentése fenilcsoport, mely szubsztituensként egy halogénatomot hordoz) — és pirrolidin reakciójával is előállíthatjuk.

Ezt a reakciót előnyösen dimetil-szulfoxidban 50 °C és 95 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

A szakemberek előtt ismert, hogy az előzőekben leírt, találmány szerinti eljárások végrehajtásakor a szekunder reakciók elkerülése érdekében szükség lehet az amino-, hidroxil- és karboxi funkciós csoportok védelmét 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 hidroxil funkciós csoportok védőcsoportjaiként megemlíthetjük a trietil-szilil-, *terc*-butil-dimetil-szilil-csoportokat, amelyeket tetrabutil-ammónium-fluoriddal regenerálhatunk, vagy a disszimmetrikus acetálokat — például (metoxi-metil)-acetál, tetrahidropiránil-acetál —, amelyeket sósavval regenerálhatunk. A karboxi funkciós csoportok védőcsoportjaiként megemlíthetjük az észtercsoportokat (például *allil*-, *benzil*-észterek), az oxazolokat 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 PIRCKLE W.H. és munkartársai 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, hidrobromid, hidroklorid, citrát, etánszulfonát, fumarát, glükonát, jodát, izetionát, 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 CBI

típusú) receptorokkal szemben. Ezek a vegyületek a CB1 receptor antagonistái, és ezáltal hasznosak a központi idegrendszert, az immunrendszert, a szív- és érrendszert, endokrin rendszert, a légzési rendszert, a gyomor- és bélrendszert illetve a szaporodást érintő zavarok [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)] kezelésében és megelőzésében.

Ily módon ezek a vegyületek alkalmazhatók az elmebetegségek (beleértve a skizofréniát), a szorongások, a depresszió, epilepszia, neurodegeneráció, cerebelláris és cerebellospinalis 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, endotoxinos sokkok, hemorrágiás sokkok, alacsony vérnyomás, álmatlanság, immunbetegségek, lemezes szklerózis, hányások, asztma, étvágyzavarok (bulémia, anorexia), az elhízás, a memóriazavarok kezelésére vagy megelőzésére, a krónikus és túlzott alkohol- és gyógyszerfogyasztás (például ópium-származékok, barbiturátok, hashis, kokain, amfetamin, fenciklid, hallucinogének, benzodiazepinek) kezelése nyomán fellépő elvonási tünetek kezelésében fájdalomcsillapítóként vagy a narkotikus vagy nem narkotikus gyógyszerek fájdalomcsillapító hatásának potencirozóiként. Ezek a vegyü-

letek 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:

Az N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(6-klór-2-piridil)-metánszulfonamidot a következő eljárás szerint állíthatjuk elő: 1,54 g 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-ol és 1,22 g N-(6-klór-2-piridil)-metánszulfonamid 120 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához argonatmoszférában 2,4 ml dietil-azo-diakarboxilátot és 1,44 g trifenil-foszfint adunk. A reakcióelegyet 20 órán át 20 °C hőmérsékleten kevertet-

jük, ezután csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,040 - 0,063 mm, magasság 30 cm, átmérő 4,5 cm) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, ciklohexán és etil-acetát 80:20 térfogatarányú eleggyével 0,5 bar argonnyomáson eluálunk, és 60 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 6-9 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Így 1,75 g fehér színű habos massa alakú N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(6-klór-2-piridil)-metánszulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm-ben): 2,85-3,00 (mt: 2H); 2,91 (s: 3H); 3,57 (t felhasadó, $J=9$ Hz és 2 Hz: 2H); 4,25 (s: 1H); 4,64 (mt: 1H); 7,20-7,35 (mt: 9H); 7,36 (dd, $J=8$ Hz és 1 Hz: 1H); 7,71 (t, $J=8$ Hz: 1H).

Az 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-olt 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]-azetidin-3-olt 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.

Az N-(6-klór-2-piridil)-metánszulfonamidot a következő eljárás szerint állíthatjuk elő: 2-amino-6-klór-piridin 12,5 ml piridinnel készült és +5 °C hőmérsékletre lehűtött oldatához 1 óra alatt 7,8 ml mezil-kloridot csepegtetünk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, 20 órán át kevertetjük, majd az így ka-

pott fekete színű reakcióelegyhez 140 ml vizet adunk, és 200 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves fázist dekantáljuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott olajszerű maradékot szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,063 mm - 0,200 mm, magasság 30 cm, átmérő 4 cm) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, ciklohexán és etil-acetát 70:30 térfogatarányú elegyével 0,5 bar argonnyomáson eluálunk, és 60 ml térfogatú frakciókat szedünk. Az 5-11 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Így 17 g sárga színű olaj formájú N-(6-klór-2-piridil)-metánszulfonamidot kapunk.

2. példa:

Az N-(1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil)-N-(6-etil-2-piridil)-metánszulfonamidot az 1. példában leírt eljárás szerint állíthatjuk elő: 0,61 g 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidin-3-olból, 0,40 g N-(6-etil-2-piridil)-metánszulfonamidból, 50 ml vízmentes tetrahidrofuránból, 0,96 ml dietil-(azodiakarboxilát)-ból és 0,577 g trifenil-foszfinból indulunk ki. A nyersterméket szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,040 - 0,063 mm, magasság 20 cm, átmérő 2 cm) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, ciklohexán és etil-acetát 70:30 térfogatarányú elegyével 0,5 bar argonnyomáson eluálunk, és 30 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 6-9 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Így 0,3 g olajat kapunk, amit 5 ml dietil-éter és 5 ml diizopropil-éter elegyével eldörzsölünk. A kapott szuszpenziót szűrjük, a szilárd részt centrifugáljuk, ez-

után csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárítjuk. Így 0,11 g fehér színű szilárd N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(6-etil-2-piridil)-metánszulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 1,26 (t, $J=7,5$ Hz: 3H); 2,76 (q, $J=7,5$ Hz: 2H); 2,85-2,95 (mt: 2H); 2,90 (s: 3H); 3,53 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: 2H); 4,22 (s: 1H); 4,69 (mt: 1H); 7,07 (d, $J=7,5$ Hz: 1H); 7,15-7,30 (mt: 9H); 7,64 (t, $J=7,5$ Hz: 1H).

Az N-(6-etil-2-piridil)-metánszulfonamidot a következő eljárás szerint állíthatjuk elő: 2,50 g 2-amino-6-etil-piridin 2,50 ml piridinnel készült és +5 °C hőmérsékletre lehűtött oldatához 1,56 ml mezil-kloridot csepegtetünk. A reakcióelegyet 20 órán át kevertetjük, ezután 8 ml vizet adunk hozzá, majd szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 50 °C hőmérsékleten szárazra pároljuk. A kapott maradékot szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,040 - 0,063 mm, magasság 30 cm, átmérő 4 cm) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 0,5 bar argonnyomáson 1500 ml metilén-dikloriddal, ezután metilén-diklorid és metanol 98:2 térfogatarányú elegyével eluálunk, és 60 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 8-12 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Így 2,8 g sárga színű olaj formájú N-(6-etil-2-piridil)-metánszulfonamidot kapunk.

3. példa:

Az N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(6-kinolil)-metánszulfonamidot a következő eljárás szerint állíthatjuk elő: 0,50 g N-(6-kinolil)-metánszulfonamid 50 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához argonatmoszférában 0,70 g 1-[bisz(4-



-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-olt, 0,597 g trifenil-foszfint és végül 0,40 ml dietil-azo-dikarboxilátot adunk. A reakcióelegyet 20 órán át 20 °C hőmérsékleten kevertetjük, ezután 4 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd 2,98 g trifenil-foszfint és 2,0 ml dietil-(azo-dikarboxilát)-ot adunk hozzá. A reakcióelegyet 48 órán át 20 °C hőmérsékleten kevertetjük, ezután csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot 30 ml dietil-éterrel oldjuk, a kapott szuszpenziót szűrjük, és a szűrletet szárazra pároljuk. A kapott maradék 0,90 g tömegű részét Bond Elut SCX szulfonsav kationcserélő gyanta oszlopon (szemcseméret 0,054 mm, magasság 4 cm, átmérő 3 cm) tisztítjuk. A kívánt termék leválasztásához először metanollal majd 2 M metanolos ammóniaoldattal 0,5 bar argonnyomáson eluálunk, és 5 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 16-19 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Így 0,33 g olajat kapunk, amit 10 ml diizopropil-éterben kevertetünk. A kapott szuszpenziót szűrjük. A szűrletet még egyszer szűrjük, és 15 perc múlva szilárd anyagot kapunk, amit csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 50 °C hőmérsékleten szárítunk. Így 83 mg fehér színű szilárd N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(6-kinolil)-metánszulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,87 (s: 3H); 2,89 (mt: 2H); 3,55 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 1 Hz: 2H); 4,18 (s: 1H); 4,69 (mt: 1H); 7,15-7,30 (mt: 8H); 7,47 (dd, $J=8,5$ Hz és 4 Hz: 1H); 7,58 (dd, $J=9$ Hz és 2,5 Hz: 1H); 7,73 (d, $J=2,5$ Hz: 1H); 8,10-8,20 (mt: 2H); 8,97 (dd, $J=4$ Hz és 1,5 Hz: 1H).

Az N-(6-kinolil)-metánszulfonamidot a következő eljárás sze-

rint állíthatjuk elő: 1,98 g 6-amino-kinolein 1,75 ml piridinnel készült és +3 °C hőmérsékletre lehűtött oldatához 1 óra alatt 1,1 ml mezil-kloridot csepegtetünk. A reakcióelegyet 20 órán át 20 °C hőmérsékleten kevertetjük, ezután 10 ml vizet és 50 ml metilén-dikloridot adunk hozzá, majd szűrjük. A szűrletet dekantáljuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, ezután szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Így 1,15 g sárga-krémszínű szilárd N-(6-kinolil)-metánszulfonamidot kapunk.

4. példa:

Az N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(5-kinolil)-metánszulfonamidot a következő eljárás szerint állíthatjuk elő: 0,50 g N-(5-kinolil)-metánszulfonamid 70 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához argonatmoszférában 0,70 g 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-olt, 0,597 g trifenil-foszfint, 0,40 ml dietil-azo-diakarboxilátot és 0,45 g 1,2-bisz(difenil-foszfino)-etánt adunk. A reakcióelegyet 20 órán át 20 °C hőmérsékleten kevertetjük, ezután csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot 70 ml etil-acetáttal oldjuk, és a kapott oldatot 30 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 50 °C hőmérsékleten szárazra pároljuk. Az így kapott ibolyaszínű olajat szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,063 mm - 0,200 mm, magasság 35 cm, átmérő 3,9 cm) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 0,5 bar argonnyomáson ciklohexán és etil-acetát 40:60, majd 30:70 és 20:80 térfogatarányú elegyével eluálunk, és 50 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 6-12 frakciókat egyesítjük

és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot 15 ml metanollal oldjuk, és a kapott fehér színű szuszpenziót szűrjük. A szilárd részt centrifugáljuk, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 50 °C hőmérsékleten szárazra pároljuk. Így 0,35 g fehér színű szilárd N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(5-kinolil)-metánszulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,60 (t, $J=7$ Hz: 1H); 2,84 (t, $J=7$ Hz: 1H); 2,99 (s: 3H); 3,36 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2,5 Hz: 1H); 3,56 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2,5 Hz: 1H); 4,01 (s: 1H); 4,85 (mt: 1H); 7,10-7,25 (mt: 8H); 7,40 (dd, $J=7,5$ Hz és 1 Hz: 1H); 7,54 (dd, $J=8,5$ Hz és 4 Hz: 1H); 7,74 (dd, $J=8$ Hz és 7,5 Hz: 1H); 8,20 (d széles, $J=8$ Hz: 1H); 8,54 (d széles, $J=9$ Hz: 1H); 8,99 (dd, $J=4$ Hz és 1,5 Hz: 1H).

Az N-(5-kinolil)-metánszulfonamidot a 3. példában leírt eljárás szerint állíthatjuk elő 2,0 g 5-amino-kinoleinből, 3,0 ml piridinből és 1,1 ml mezil-kloridból kiindulva. Így 2,47 g barnás-sárga színű szilárd N-(5-kinolil)-metánszulfonamidot kapunk.

5. példa:

Az N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(5-izokinolil)-metánszulfonamidot a 4. példában leírt eljárás szerint állíthatjuk elő, 0,497 g N-(5-izokinolil)-metánszulfonamidból, 70 ml vízmentes tetrahidrofuránból, 0,712 g 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-olból, 0,597 g trifenil-foszfinból, 0,40 ml dietil-(azo-diakarboxilát)-ból és 0,45 g 1,2-bisz(difenil-foszfino)-etánból kiindulva. Az így kapott barna színű nyers olajat szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,063 - 0,200 mm, magasság 38

cm, átmérő 3 cm) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 0,5 bar argonnyomáson ciklohexán és etil-acetát 30:70 térfogatarányú elegyével eluálunk, és 40 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 8-23 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot 15 ml dietil-éterrel kevertetjük, és a kapott szuszpenziót szűrjük. Az oldhatatlan részt SCX gyantával töltött oszlopon (magasság 4 cm, átmérő 3 cm) kromatografáljuk. Az oszlopot először metanol és metilén-diklorid 50:50 térfogatarányú elegyével mossuk, majd 2 M metanolos ammóniaoldattal eluálunk, és 20 ml térfogatú frakciókat szedünk. Az 1-6 frakciókat egyesítjük, és a megjelenő fehér oldhatatlan részt szűrjük, a szilárd részt centrifugáljuk, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 50 °C hőmérsékleten szárítjuk. Így 0,169 g fehér színű szilárd N-(1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil)-N-(5-izokinolil)-metánszulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,64 (t, $J=7$ Hz: 1H); 2,81 (t, $J=7$ Hz: 1H); 2,98 (s: 3H); 3,36 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: 1H); 3,55 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: 1H); 4,02 (s: 1H); 4,86 (mt: 1H); 7,10-7,25 (mt: 8H); 7,60 (dd, $J=8$ Hz és 1 Hz: 1H); 7,66 (t, $J=8$ Hz: 1H); 7,93 (d széles, $J=6$ Hz: 1H); 8,06 (d széles, $J=8$ Hz: 1H); 8,66 (d, $J=6$ Hz: 1H); 9,32 (s széles: 1H).

Az N-(5-izokinolil)-metánszulfonamidot a 4. példában leírt eljárás szerint állíthatjuk elő 2,0 g 5-amino-izokinoleinből, 3,0 ml piridinből és 1,1 ml mezil-kloridból kiindulva. Így 2,3 g drapp színű szilárd N-(5-izokinolil)-metánszulfonamidot kapunk.

6. példa:

Az N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3-piridil)-metánszulfonamidot a következő eljárás szerint állíthatjuk elő: 0,144 g N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(1-oxo-3-piridil)-metánszulfonamid 5 ml kloroformmal készült oldatához 0,042 ml foszfor-trikloridot folytatunk, majd a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet 1 óra 30 percig kevertetjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és 5 ml 0,1 M sósavoldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet kevertetjük, ezután dekantáljuk. A szerves fázist 20 ml kloroformmal hígítjuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,063 – 0,200 mm, magasság 9 cm, átmérő 1,8 cm) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 0,1 bar argonnyomáson metilén-diklorid és metanol 95:5 térfogatarányú eleggyével eluálunk és 15 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 2-4 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot 15 ml dietil-éterrel kevertetjük, a kapott szuszpenziót szűrjük, a szilárd részt centrifugáljuk, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Így 35 mg krémszínű szilárd N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3-piridil)-metánszulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,80-2,95 (mt: 2H); 2,87 (s: 3H); 3,51 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 1,5 Hz: 2H); 4,18 (s: 1H); 4,65 (mt: 1H); 7,15-7,35 (mt: 8H); 7,37 (dd széles, $J=8$ Hz és 5 Hz: 1H); 7,64 (d széthasadó, $J=8$ Hz: 1H); 8,52 (d széles, $J=2$ Hz: 1H); 8,61 (d széles, $J=5$ Hz: 1H).

7. példa:

Az N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(1-oxo-3-piridil)-metánszulfonamidot a következő eljárás szerint állíthatjuk elő: 0,265 g 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-ol és 0,162 g N-(1-oxo-3-piridil)-metánszulfonamid 25 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához argonatmoszférában 0,16 ml dietil-azo-dikarboxilátot és 0,226 g trifenil-foszfint adunk. A reakcióelegyet 20 órán át 20 °C hőmérsékleten, majd 24 órán át forrásponti hőmérsékleten kevertetjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,063 mm - 0,200 mm, magasság 20 cm, átmérő 1,5 cm) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 0,5 bar argonnyomáson metilén-diklorid és metanol 98:2 térfogatarányú eleggyel eluálunk és 40 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 26-64 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot 10 ml dietil-éterrel kevertetjük, a kapott szuszpenziót szűrjük, a szilárd részt centrifugáljuk, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárítjuk. Így 0,10 g fehér színű szilárd N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(1-oxo-3-piridil)-metánszulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ ppm-ben): 2,78 (t, $J=7$ Hz: 2H); 3,06 (s: 3H); 3,37 (t, $J=7$ Hz: 2H); 4,45 (s: 1H); 4,71 (mt: 1H); 7,30-7,50 (mt: 10H); 8,21 (d széles, $J=6,5$ Hz: 1H); 8,27 (s széles: 1H).

Az N-(1-oxo-3-piridil)-metánszulfonamidot a következő eljárás szerint állíthatjuk elő: 1,81 g N-(3-piridil)-metánszulfonamid 71 ml dimetil-formamiddal és 3 ml metanollal készült ol-

datához részletekben 7,1 g 50%-55% 3-klór-perbenzoesavat, majd 0,56 ml 40 % hidrogén-fluoridot adagolunk. A reakcióelegyet 1 órán át 20 °C hőmérsékleten kevertetjük, ezután 500 g jég közé öntjük, kevertetjük, végül szűrjük. A szűrletet 60 °C hőmérsékleten, csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot metilén-diklorid és metanol 98:2 térfogatarányú, 50 ml térfogatú elegyével oldjuk, majd szűrjük. A szűrletet szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,063 mm - 0,2 mm, magasság 27 cm, átmérő 4 cm) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 0,5 bar argonnyomáson metilén-diklorid és metanol 98:2. 97:3 majd 50:50 térfogatarányú elegyével eluálunk és 60 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 62. frakciót csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Így 0,96 g sárgás színű szilárd N-(1-oxo-3-piridil)-metánszulfonamidot kapunk.

Az N-(3-piridil)-metánszulfonamidot az 1. példában leírt eljárás szerint 2 g 3-amino-piridinből, 5 ml piridinből és 1,8 ml mezil-kloridból kiindulva állíthatjuk elő. Az így kapott nyers-terméket 40 ml dietil-éterben kevertetjük, a kapott szuszpenziót szűrjük, majd a szilárdrészt centrifugáljuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárítjuk. Így 2,47 g rózsaszínű szilárd N-(3-piridil)-metánszulfonamidot kapunk.

8. példa:

Az N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-ciklohexil-metánszulfonamidot a következő eljárás szerint állíthatjuk elő: 1,8 g N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-ciklohexil-amin, 0,7 ml trietil-amin és 20 mg 4-(dimetil-amino)-piridin 25

ml metilén-dikloriddal készült oldatához kevertetés közben 0,4 ml mezil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 48 órán át 20 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd 20 ml metilén-dikloridot és 20 ml vizet adunk hozzá, majd kevertetjük és dekantáljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 50 °C hőmérsékleten bepároljuk. A kapott barna színű olajszerű maradékot szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,063 - 0,2 mm, magasság 20 cm, átmérő 2,0 cm) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 0,1 bar argonnyomáson metilén-diklorid és metanol 96:4 térfogatarányú elegyével eluálunk és 10 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 2-4 és az 5-10 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,063 - 0,2 mm, magasság 30 cm, átmérő 1,5 cm) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 0,1 bar argonnyomáson ciklohexán és etil-acetát 70:30 térfogatarányú elegyével eluálunk és 5 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 7-10 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Így 0,10 g krémszínű, habos massa alakú N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-ciklohexil-metánszulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm-ben): 0,80-1,90 (mt: 10H); 2,82 (s: 3H); 3,36 (t széles, $J=7,5$ Hz: 2H); 3,46 (t széles, $J=7,5$ Hz: 2H); 3,59 (mt: 1H); 4,08 (mt: 1H); 4,42 (s: 1H) 7,20-7,40 (mt: 8H).

Az N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-ciklohexil-amint a következő eljárás szerint állíthatjuk elő: 1,5 g 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-on 25 ml 1,2-diklór-etán-

nal készült oldatához 0,5 g ciklohexil-amint, 1 g nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát(III)]-ot és 0,3 ml 100 % ecetsavat adunk. A reakcióelegyet 20 órán át 20 °C hőmérsékleten kevertetjük, ezután kevertetés közben 20 ml metilén-dikloridot és 10 ml vizet adunk hozzá. Ekkor a reakcióelegyet 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal pH=7-8-ig semlegesítjük. A reakcióelegyet dekantáljuk, és a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 50 °C hőmérsékleten szárazra pároljuk. Így 1,8 g krémszínű, pasztaszerű N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-ciklohexil-amint kapunk, amelyet ebben a formájában használunk fel a következő reakciólépésben.

Az 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-ont a következő módon állíthatjuk elő: 5,0 ml oxalil-klorid 73 ml térfogatú és -78 °C hőmérsékletű metilén-dikloriddal készült oldatához 8,1 ml dimetil-szulfoxid 17,6 ml metilén-dikloriddal készült oldatát adjuk. A reakcióelegyet 0,5 órán át -78 °C hőmérsékleten tartjuk, majd 16,0 g 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-ol 50 ml metilén-dikloriddal készült oldatát folytatjuk hozzá. A reakcióelegyet 5 órán át -78 °C hőmérsékleten tartjuk, majd 26,6 ml trietil-amint csepegtetünk hozzá, és hagyjuk a reakcióelegy hőmérsékletét szobahőmérsékletre emelkedni. 16 óra elteltével a reakcióelegyet 4 x 200 ml vízzel, majd 200 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,04 mm - 0,06 mm, átmérő 9,2 cm, magasság 21 cm) kromatográfiásan tisztítjuk. Az eluálást 0,5 bar argonnyomásban végezzük, eluensként etil-

-acetát és ciklohexán 40:60 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk és 200 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 15-25 frakciókat egyesítjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Így 8,9 g halvány sárga színű, kristályos 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-ont kapunk, amelynek olvadáspontja 111 °C.

9. példa:

Az N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-ciklopropil-metánszulfonamidot a 8. példában leírt eljárás szerint 1,6 g N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-ciklopropil-aminból, 25 ml metilén-dikloridból, 0,7 ml trietil-aminból, 20 mg 4-(dimetil-amino)-piridinből és 0,4 ml mezil-kloridból kiindulva állíthatjuk elő. A reakcióelegyet 20 órán át 20 °C hőmérsékleten kevertetjük. A kapott nyersterméket szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,063 mm - 0,2 mm, magasság 30 cm, átmérő 2,0 cm) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 0,1 bar argonnyomáson metilén-diklorid és metanol 97:3 térfogatarányú elegyével eluálunk, és 10 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 6-9 és a 10-20 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,063 - 0,2 mm, magasság 30 cm, átmérő 2,0 cm) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 0,1 bar argonnyomáson ciklohexán és etil-acetát 70:30 térfogatarányú elegyével eluálunk, és 10 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 6-11 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Így 0,14 g krémszínű, habos massa alakú N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-ciklopropil-metánszulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm-ben): 0,79 (mt: 2H); 0,95 (mt: 2H); 2,11 (mt: 1H); 2,84 (s: 3H); 3,17 (t széles, $J=7$ Hz: 2H); 3,50 (mt: 2H); 4,18 (mt: 1H); 4,29 (s: 1H) 7,20-7,40 (mt: 8H).

Az N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-ciklopropil-amint a 8. példában leírt eljárás szerint 1,5 g 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-onból, 25 ml 1,2-diklór-etánból, 0,37 ml ciklopropil-aminból, 1 g nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát]-ból és 0,3 ml 100 % ecetsavból kiindulva állíthatjuk elő. Így 1,6 g barna színű, olajszerű N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-ciklopropil-amint kapunk, amelyet ebben a formájában használunk fel a következő reakciólépésben.

10. példa:

Az N-(1R,2S,4S)-biciklo[2.2.1]hept-2-il-N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-metánszulfonamidot a 8. példában leírt eljárás szerint 2,0 g N-(1R,2S,4S)-biciklo[2.2.1]hept-2-il-N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-aminból, 25 ml metilén-dikloridból, 0,7 ml trietil-aminból, 20 mg 4-(dimetil-amino)-piridinből és 0,4 ml mezil-kloridból kiindulva állíthatjuk elő. A reakcióelegyet 20 órán át kevertetjük. A kapott barna színű, olajszerű terméket szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,063 - 0,2 mm, magasság 30 cm, átmérő 2,0 cm) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 0,1 bar argonnyomáson metilén-diklorid és metanol 97:3 térfogatarányú elegyével eluálunk és 10 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 6-18 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,063 - 0,2 mm, magasság 30 cm, átmérő

2,0 cm) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 0,1 bar argonnyomáson ciklohexán és etil-acetát 70:30 térfogatarányú elegyével eluálunk és 10 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 8-14 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Így 0,70 g krémszínű, habos massa alakú N-(1R,2S,4S)-biciklo[2.2.1]hept-2-il-N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-metánszulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm-ben): 1,20-1,75 (mt: 7H); 1,84 (t széles, $J=12,5$ Hz: 1H); 2,29 (mt: 1H); 2,35 (mt: 1H); 2,82 (s: 3H); 3,35-3,55 (mt: 3H); 3,66 (mt: 1H); 3,90-4,05 (mt: 2H); 4,51 (s: 1H); 7,20-7,45 (mt: 8H).

Az N-(1R,2S,4S)-biciklo[2.2.1]hept-2-il-N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-amint a 8. példában leírt eljárás szerint 1,5 g 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-onból, 25 ml 1,2-diklór-etánból, 1,5 g (1R,2S,4S)-biciklo[2.2.1]hept-2-il-aminból, 1 g nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát]-ból és 0,3 ml 100 % ecetsavból kiindulva állíthatjuk elő. Így 2 g barna színű, olajszerű N-(1R,2S,4S)-biciklo[2.2.1]hept-2-il-N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-amint kapunk, amelyet ebben a formájában használunk fel a következő reakciólépésben.

11. példa:

Az N-(1R,2R,4S)-biciklo[2.2.1]hept-2-il-N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-metánszulfonamidot a 8. példában leírt eljárás szerint 1,8 g N-(1R,2R,4S)-biciklo[2.2.1]hept-2-il-N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-aminból, 25 ml metilén-dikloridból, 0,7 ml trietil-aminból, 20 mg 4-(dimetil-amino)-

-piridinből és 0,4 ml mezil-kloridból kiindulva állíthatjuk elő. A reakcióelegyet 20 órán át kevertetjük. A kapott barna színű, olajszerű terméket szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,063 - 0,2 mm, magasság 30 cm, átmérő 2,0 cm) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 0,1 bar argonnyomáson ciklohexán és etil-acetát 70:30 térfogatarányú elegyével eluálunk és 10 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 4-10 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,063 mm - 0,2 mm, magasság 30 cm, átmérő 2,0 cm) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 0,1 bar argonnyomáson ciklohexán és etil-acetát 70:30 térfogatarányú elegyével eluálunk és 10 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 8-14 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Így 0,10 g sárga színű, habos massa alakú N-(1R,2R,4S)-biciklo[2.2.1]hept-2-il-N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-metánszulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm-ben): 1,00-1,85 (mt: 8H); 2,14 (mt: 1H); 2,33 (mt: 1H); 2,82 (s: 3H); 3,40-3,60 (mt: 4H); 3,71 (dd széles, $J=8$ Hz és 6 Hz: 1H); 4,10 (mt: 1H); 4,47 (s: 1H); 7,20-7,40 (mt: 8H).

Az N-(1R,2R,4S)-biciklo[2.2.1]hept-2-il-N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-amint a 8. példában leírt eljárás szerint 1,5 g 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-onból, 25 ml 1,2-diklór-etánból, 0,6 g (1R,2R,4S)-biciklo[2.2.1]hept-2-il-aminból, 1,0 g nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát]-ból és 0,3 ml 100 % ecetsavból kiindulva állíthatjuk elő. Így 1,8 g krémszínű, pasztaszerű N-(1R,2R,4S)-biciklo[2.2.1]hept-2-il-N-{1-[bisz(4-klór-

-fenil)-metil]-3-azetidinil}-amint kapunk, amelyet ebben a formájában használunk fel a következő reakciólépésben.

12. példa:

Az N-(1-benzhidril-3-azetidinil)-N-fenil-metánszulfonamidot a következő eljárás szerint állíthatjuk elő: 2 g 1-benzhidril-3-anilino-azetidin 40 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 0,7 ml mezil-kloridot folytatunk, majd 1,34 trietil-amint adunk hozzá. A reakcióelegyet 4 óra 15 percen át 20 °C hőmérsékleten kevertetjük, ezután 2 x 20 ml vízzel mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 50 °C hőmérsékleten szárazra pároljuk. A kapott barna színű olajat szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,063 mm - 0,2 mm, magasság 26 cm, átmérő 3,6 cm) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 0,5 bar argonnyomáson ciklohexán és etil-acetát 70:30 térfogatarányú elegyével eluálunk és 50 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 10-15 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük. Az így nyert szuszpenziót szűrjük, a szilárd részt centrifugáljuk, ezután csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárítjuk. Így 35 mg fehér színű szilárd N-(1-benzhidril-3-azetidinil)-N-fenil-metánszulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6 néhány csepp CD_3COOD d4 hozzáadásával, δ ppm-ben): 2,72 (mt: 2H); 2,92 (s: 3H); 3,36 (mt: 2H); 4,32 (s: 1H); 4,73 (mt: 1H); 7,10-7,45 (mt: 15H).

Az 1-benzhidril-3-anilino-azetidint a 8. példában leírt eljárás szerint 5 g 1-benzhidril-azetidin-3-onból, 1,92 ml anilinból,



74 ml 1,2-diklór-etánból, 6,3 g nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát]-ból és 1,2 ml 100 % ecetsavból kiindulva állíthatjuk elő. Így 8,81 g barna színű, gumyszerű 1-benzhidril-3-anilino-azetidint kapunk, amelyet ebben a formájában használunk fel a következő reakciólépésben.

13. példa:

Az N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamidot a következő eljárás szerint állíthatjuk elő: 1,23 g {1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-metánszulfonát és 0,66 g N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid 25 ml dioxánnal készült oldatához 1,0 g cézium-karbonátot adunk. A reakcióelegyet 5 órán át forrásponti hőmérsékleten, majd 20 órán át 20 °C hőmérsékleten kevertetjük, ezután 50 ml dietil-étert és 30 ml nátrium-klorid-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet kevertetjük, majd dekantáljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 50 °C hőmérsékleten szárazra pároljuk. A kapott narancs színű olajat szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,040 - 0,063 mm, magasság 25 cm, átmérő 2,0 cm) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, ciklohexán és etil-acetát 65:35 térfogatarányú eleggyével 0,5 bar argonnyomáson eluálunk és 10 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 6-10 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,040 mm - 0,063 mm, magasság 15 cm, átmérő 1,0 cm) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, ciklohexán és etil-acetát 65:35 térfogatarányú eleggyével 0,5 bar argonnyomáson



eluálunk és 5 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 7. frakciót csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Így 0,11 g fehér színű, por alakú N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,82 (s: 3H); 2,85 (mt: 2H); 3,52 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 2 Hz: 2H); 4,22 (s: 1H); 4,47 (mt: 1H); 6,75-6,90 (mt: 3H); 7,20-7,35 (mt: 8H).

2. módszer:

1,41 g 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-ol és 0,95 g N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid 100 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához argonatmoszférában 0,78 ml dietil-(azo-diakarboxilát)-ot és 1,31 g trifenil-foszfint adunk. A reakcióelegyet 16 órán át 20 °C hőmérsékleten kevertetjük, ezután 300 ml etil-acetátot adunk hozzá. A reakcióelegyet 2 x 100 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,20 mm - 0,063 mm, magasság 50 cm, átmérő 4 cm) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, ciklohexán és etil-acetát 75:25 térfogatarányú elegyével 0,6 bar argonnyomáson eluálunk és 125 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 6-12 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Így 1,8 g szilárd anyagot kapunk, amit etil-acetát és diizopropil-éter 15:2 térfogatarányú elegyében melegen oldunk. Az oldatot lehűtjük, majd a kristályosodás gyorsítására 100 ml pentánnal hígítjuk. Szűrés és szárítás után 1,0 g fehér színű kristályos, 154 °C hőmérsékleten olvadó N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamidot kapunk.



Az N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamidot a következő módszer szerint állíthatjuk elő: 3,5 g 3,5-difluor-anilin 75 ml metilén-dikloriddal készült oldatához lassan 2,0 ml mezil-kloridot, 3,8 ml trietil-amint és 20 mg 4-(dimetil-amino)-piridint adunk. A reakcióelegyet 20 órán át 20 °C hőmérsékleten kevertetjük, ezután 20 ml metilén-dikloridot és 20 ml vizet adunk hozzá, végül kevertetjük és dekantáljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,063 mm - 0,200 mm, magasság 20 cm, átmérő 2,0 cm) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 0,6 bar argonnyomáson metilén-dikloriddal eluálunk és 25 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 14-20 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Így 0,66 g fehér színű, por alakú N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamidot kapunk.

Az {1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-metánszulfonátot a következőképpen állíthatjuk elő: 12 g 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-ol 200 ml metilén-dikloriddal készült oldatához argonatmoszférában 10 perc alatt 3,5 ml mezil-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 - 0,200 mm, magasság 40

cm, átmérő 3,0 cm) kromatográfiásan tisztítjuk, 0,5 bar argonnyomáson ciklohexán és etil-acetát 70:30 térfogatarányú eleggyel 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]-3-azetidinil}-metánszulfonátot kapunk.

Az 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-olt 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]-azetidin-3-olt 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.

14. példa:

Az N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)-metánszulfonamidot a 13. példa 2. módszere szerint 0,20 g N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)-metánszulfonamidból és 0,308 g 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-olból kiindulva állíthatjuk elő. A kapott maradékot szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,06 mm - 0,04 mm, magasság 50 cm, átmérő 2 cm) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 0,6 bar argonnyomáson metilén-dikloriddal, majd metilén-diklorid és 1 % metanol eleggyével, majd metilén-diklorid és 2 % metanol eleggyével eluálunk, és 200 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 4-7 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A maradékot

diizopropil-éterből átkristályosítjuk, a kristályokat szűrjük és szárítjuk. Így 0,20 g fehér színű szilárd N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)-metánszulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,39 (s: 6H); 2,89 (t széles, $J=7,5$ Hz: 2H); 3,51 (s: 3H); 3,77 (mt: 2H); 4,27 (s: 1H); 4,77 (mt: 1H); 6,73 (s: 1H); 7,20-7,35 (mt: 8H).

Az N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)-metánszulfonamidot a következő eljárás szerint állíthatjuk elő: 1,23 g 2-amino-4,6-dimetil-pirimidint, 0,77 ml mezil-kloridot és 50 mg 4-(dimetil-amino)-piridint 50 ml metilén-dikloridban oldunk. Az oldathoz 0 °C hőmérsékleten 1,4 ml trietil-amint adunk. A reakcióelegyet 16 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd 2 x 100 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. 1,0 g sárga színű port kapunk, amit 15 ml 100 °C hőmérsékletű 10 % nátrium-hidroxid-oldattal 1 órán át kezelünk. Ekkor a reakcióelegyet lehűtjük, és 2 x 50 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. A vizes fázist 5 ml 10 M sósavoldattal pH=1-ig savanyítjuk, és 2 x 50 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az így nyert szerves fázisokat egysítjük, 50 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így 0,20 g sárga színű, por alakú N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)-metánszulfonamidot kapunk.

15. példa:

Az N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-metánszulfonamidot a 13. példa 2. módszere sze-

rint 0,10 g N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-metánszulfonamidból és 0,215 g 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-olból kiindulva állíthatjuk elő. A kapott maradékot szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,06 mm - 0,04 mm, magasság 25 cm, átmérő 1 cm) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 0,8 bar argonnyomáson etil-acetát és ciklohexán 20:80, majd 40:60 térfogatarányú elegyével eluálunk és 60 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 26-31 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A maradékot diizopropil-éterből átkristályosítjuk, a kristályokat szűrjük és szárítjuk. Így 40 mg fehér színű szilárd N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-metánszulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 3,01 (s: 3H); 3,09 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 1,5 Hz: 2H); 3,70 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 1,5 Hz: 2H); 4,28 (s: 1H); 4,76 (mt: 1H); 7,20-7,35 (mt: 8H); 9,01 (s: 1H).

Az N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-metánszulfonamidot a következő eljárás szerint állíthatjuk elő: 2,02 g 2-amino-1,3,4-tiadiazol 10 ml piridinnel készített elegyéhez 1,5 ml mezil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd 60 ml vizet adunk hozzá, és szűrjük. Az összegyűjtött vizes fázist 1 M sósavoldattal pH=2-ig savanyítjuk, ezután 2 x 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist 2 x 50 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, végül csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. 0,1 g sárga színű port kapunk.

16. példa:

Az N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(2-tiazolil)-metánszulfonamidot a 15. példában leírt módszer szerint 0,50 g N-(2-tiazolil)-metánszulfonamidból és 0,5 g 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-olból kiindulva állíthatjuk elő. A kapott maradékot szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,06 mm – 0,04 mm, magasság 60 cm, átmérő 2 cm) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 0,9 bar argonnyomáson etil-acetát és ciklohexán 20:80, majd 40:60 térfogatarányú elegyével eluálunk, és 30 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 9-21. frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A maradékot diizopropil-éterből átkristályosítjuk, a kristályokat szűrjük és szárítjuk. Így 0,21 g fehér színű szilárd N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(2-tiazolil)-metánszulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,95-3,10 (mt: 2H); 3,00 (s: 3H); 3,59 (mt: 2H); 4,22 (s: 1H); 4,69 (mt: 1H); 7,20-7,35 (mt: 9H); 7,60 (mt: 1H).

Az N-(2-tiazolil)-metánszulfonamidot a következő eljárás szerint állíthatjuk elő: 1,0 g 2-amino-tiazol 5 ml piridinnel készített elegyéhez 1,15 g mezil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd 20 ml vizet adunk hozzá, szűrjük, és az így kapott 0,35 g szilárd terméket félretesszük. Az összegyűjtött vizes fázist 1 M sósavoldattal pH=2-ig savanyítjuk, ezután 2 x 40 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist 2 x 30 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, végül csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Így 0,15 g fehér színű szilárd anyagot —

N-(2-tiazolil)-metánszulfonamid és N-(2-tiazolil)-di(metánszulfonil)-imid elegye — kapunk, amelynek spektrális jellemzői közel állnak a leszűrt szilárd termékéhez.

17. példa:

Az N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3-hidroxifenil)-metánszulfonamidot a következő módszer szerint állíthatjuk elő: 0,5 g N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3-metoxifenil)-metánszulfonamid 20 ml metilén-dikloriddal készített elegyéhez 2 °C hőmérsékleten 7,63 ml 1 M bór-tribromid-oldatot csepegtetünk. A reakcióelegyet 20 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, ezután jég közé öntjük és 60 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves fázist 3 x 80 ml vízzel, majd 2 x 80 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. Így 0,20 g fehér színű szilárd terméket kapunk. NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,81 (s: 3H); 2,88 (t széles, $J=7,5$ Hz: 2H); 3,50 (t széles, $J=7,5$ Hz: 2H); 4,20 (s: 1H); 4,53 (mt: 1H); 5,36 (mf: 1H); 6,70–6,65 (mt: 3H); 7,15–7,35 (mt: 9H).

18. példa:

Az N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3-metoxifenil)-metánszulfonamidot a 15. példában leírt módszer szerint 1,58 g N-(3-metoxifenil)-metánszulfonamidból és 2,0 g 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidin-3-olból kiindulva állíthatjuk elő. A kapott maradékot szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,06 – 0,04

mm, magasság 24 cm, átmérő 7,8 cm) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 0,7 bar argonnyomáson etil-acetát és ciklohexán 50:50, majd 40:60 térfogatarányú elegyével eluálunk és 100 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 7-10 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. 2,05 g terméket kapunk, amit diizopropil-éterből átkristályosítunk, a kristályokat szűrjük és szárítjuk. Így 0,21 g N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3-metoxi-fenil)-metánszulfonamidot kapunk.

Az N-(3-metoxi-fenil)-metánszulfonamidot a következő eljárás szerint állíthatjuk elő: 5,0 g 3-metoxi-anilin 150 ml piridinnel készült elegyéhez 3 °C hőmérsékleten 3,14 ml mezil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 20 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, ezután 200 ml vizet és 400 ml etil-acetátot adunk hozzá, és az elegyet dekantáljuk. A szerves fázist 3 x 400 ml vízzel és 400 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,06 mm - 0,04 mm, magasság 23 cm, átmérő 7,8 cm) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 0,7 bar argonnyomáson etil-acetát és ciklohexán 25:75 térfogatarányú elegyével eluálunk és 100 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 24-36 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Így 6,21 g narancssárga színű, olaj formájú N-(3-metoxi-fenil)-metánszulfonamidot kapunk.

19. példa:

Az N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-[3-(hidroxi-metil)-fenil]-metánszulfonamidot a következő módszer szerint állíthatjuk elő: 0,5 g 3-[[1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil]-metil-amino]-benzoesav-etil-észter 20 ml toluollal készített elegyéhez -50 °C hőmérsékleten 1,46 ml 20 % toluolos diizopropil-alumínium-hidrid-oldatot csepegtetünk. A reakcióelegyet 1,5 órán keresztül 0 °C hőmérsékleten, majd 1,5 órán keresztül 10 °C hőmérsékleten kevertetjük, ezután a 0 °C hőmérsékletre hűtjük és 20 ml vizet adunk lassan hozzá. A képződött csapadékot szűrjük, majd etil-acetáttal extrahálunk. A szerves fázist 2 x 80 ml vízzel, majd 80 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Így 0,46 g olajat kapunk, amit szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,06 - 0,04 mm, magasság 16 cm átmérő 4 cm) kromatográfiásan tisztítunk. Az eluálást 0,7 bar argonnyomáson végezzük, eluensként etil-acetát és ciklohexán 40:60 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk, és 20 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 72-76 frakciókat egyesítjük, ezután csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Így 0,20 g fehér színű szilárd N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-[3-(hidroxi-metil)-fenil]-metánszulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 1,80 (mt: 1H); 2,83 (s: 3H); 2,87 (mt: 2H); 3,52 (mt: 2H); 4,21 (s széles: 1H); 4,60 (mt: 1H); 4,74 (d széles, $J=4$ Hz: 2H); 7,10-7,45 (mt: 12H).

20. példa:

A 3-[[1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidínil]-mezil-amino]-benzoesav-etil-észtert a 15. példában leírt eljárás szerint 1,58 g 3-(mezil-amino)-benzoesav-etil-észterből és 2,0 g 1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-azetidín-3-olból állíthatjuk elő. A kapott maradékot szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,06 - 0,04 mm, magasság 24 cm átmérő 7,8 cm) kromatográfiásan tisztítjuk. Az eluálást 0,7 bar argonnyomáson végezzük, eluensként etil-acetát és ciklohexán 50:50, majd 40:60 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk, és 100 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 7-10 frakciókat egyesítjük, ezután csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Így 2,0 g sárga színű olajat kapunk.

A 3-(mezil-amino)-benzoesav-etil-észtert a következő eljárás szerint állíthatjuk elő: 5,0 g 3-amino-benzoesav-etil-észter 150 ml piridinnel készült elegyéhez 3 °C hőmérsékleten 2,35 ml mezil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 20 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, ezután 200 ml vizet és 400 ml etil-acetátot adunk hozzá, és az elegyet dekantáljuk. A szerves fázist 3 x 400 ml vízzel és 400 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,06 - 0,04 mm, magasság 25 cm, átmérő 7,8 cm) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 0,7 bar argonnyomáson etil-acetát és ciklohexán 25:75 térfogatarányú elegyével eluálunk és 100 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 27-36 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Így 5,24 g narancssárga színű, olaj formájú 3-(mezil-amino)-benzoesav-etil-észtert kapunk.

21. példa:

Az N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(1-izobutil-4-piperidil)-metánszulfonamidot a következő eljárás szerint állíthatjuk elő: 0,47 g N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(4-piperidil)-metánszulfonamid 20 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 0,11 ml izobutiraldehidet, 0,057 ml 100 % ecetsavat és 320 mg nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát(III)]-ot adunk. A reakcióelegyet 20 órán keresztül 20 °C hőmérsékleten kevertetjük, ezután 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá, és az elegyet dekantáljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,063 - 0,200 mm, magasság 20 cm, átmérő 2 cm) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 0,5 bar argonnyomáson ciklohexán és etil-acetát 40:60 térfogatarányú eleggyével eluálunk, és 30 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 3-15 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Így 0,22 g fehér színű, habos massa formájú N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(1-izobutil-4-piperidil)-metánszulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 0,87 (d, $J=7$ Hz: 6H); 1,60-1,90 (mt: 5H); 1,93 (t széles, $J=11,5$ Hz: 2H); 2,03 (d, $J=7,5$ Hz: 2H); 2,84 (s: 3H); 2,89 (d széles, $J=11,5$ Hz: 2H); 3,38 (d széles, $J=7$ Hz: 2H); 3,47 (d széles, $J=7$ Hz: 2H); 3,62 (mt: 1H); 4,08 (mt: 1H); 4,43 (s: 1H); 7,20-7,40 (mt: 8H).

Az N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(4-piperidil)-metánszulfonamidot a következő módszer szerint állíthatjuk elő:

19 g N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidínil}-N-[1-(*terc*-butoxi-karbonil)-4-piperidil]-metánszulfonamid 100 ml dioxánnal készült oldatához lassan 50 ml 6 M dioxános sósavoldatot folytunk. A reakcióelegyet 20 órán keresztül 20 °C hőmérsékleten kevertetjük, ezután csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 50 °C hőmérsékleten bepároljuk. A kapott maradékot 200 ml etil-acetáttal és 200 ml vízzel oldjuk. A vizes fázist 4 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal lúgosítjuk, ezután 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. Ezt a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Így 15,5 g krém-színű, habos massa alakú N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidínil}-N-(4-piperidil)-metánszulfonamidot kapunk.

Az N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidínil}-N-[1-(*terc*-butoxi-karbonil)-4-piperidil]-metánszulfonamidot a következő eljárás szerint állíthatjuk elő: 14,7 g 4-[[1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidínil]-amino]-1-(*terc*-butoxi-karbonil)-piperidin 250 ml metilén-dikloriddal készült oldatához lassan 4,60 ml mezil-kloridot, majd 4,60 ml trietil-amint és 100 mg 4-(dimetil-amino)-piridint adunk. A reakcióelegyet 20 órán keresztül 20 °C hőmérsékleten kevertetjük, ezután 200 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet 30 percig kevertetjük, majd dekantáljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott habos masszát 250 ml metilén-dikloriddal oldjuk, ezután ismét lassan 4,60 ml mezil-kloridot, majd 4,60 ml trietil-amint és 100 mg 4-(dimetil-amino)-piridint adunk hozzá. A reakcióelegyet 20 órán keresztül 20 °C hőmérsékle-

ten kevertetjük, majd 200 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá, és az elegyet 30 percig tovább kevertetjük, majd dekantáljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot szilikagél oszlopon (szemcseméret 0,063 mm - 0,200 mm, magasság 35 cm, átmérő 5 cm) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 0,5 bar argonnyomáson ciklohexán és etil-acetát 70:30 térfogatarányú elegyével eluálunk, és 250 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 4-18 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Így 19 g krémszínű, habos massa formájú N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-[1-(terc-butoxi-karbonil)-4-piperidil]-metánszulfonamidot kapunk, amit ebben a formájában használunk fel a következő reakciólépésben.

A 4-[{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-amino]-1-(terc-butoxi-karbonil)-piperidint a következő eljárás szerint állíthatjuk elő: 9,22 g {1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-amin 300 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 6,58 g 1-(terc-butoxi-karbonil)-piridin-4-ont adunk. A reakcióelegyet +5 °C hőmérsékletre hűtjük, és két részletben 9,54 g nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát(III)]-ot adagolunk be, majd 1,72 ml 100 % ecetsavat folytatunk hozzá. A reakcióelegyet 20 órán keresztül 20 °C hőmérsékleten kevertetjük, ezután 500 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk lassan hozzá. Az elegyet kevertetjük, majd dekantáljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 50 °C hőmérsékleten szárazra pároljuk. Így 15 g krémszínű,

habos massa formájú 4-[[1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil]-amino]-1-(terc-butoxi-karbonil)-piperidint kapunk, amit ebben a formájában használunk fel a következő reakciólépésben.

22. példa:

Benzil-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-amin: 369 mg {1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-amin 15 ml metilén-dikloriddal készült oldatához szobahőmérsékleten argonatmoszférában 0,134 ml benzaldehydet adunk. Az elegyet 0 °C körüli hőmérsékletre hűtjük, ezután fokozatosan 382 mg nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát(III)]-ot, majd 70 ml ecetsavat adunk hozzá. A reakcióelegyet 16 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, ezután 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldathoz öntjük, majd 2 x 25 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, metilén-diklorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével eluálunk. Így 0,29 g színtelen olaj formájú benzil-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-amint kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,71 (t széles, $J=7$ Hz: 2H); 3,42 (mt: 2H); 3,49 (mt: 1H); 3,70 (s: 2H); 4,25 (s: 1H); 7,20-7,40 (mt: 13H).

Az {1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-amint a következő eljárás szerint állíthatjuk elő: előzetesen -60 °C hőmérsékletre lehűtött autoklávba 27 g {1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-metánszulfonátot töltünk, amihez metanol és folyé-



kony ammónia 50:50 % térfogatarányú, 400 ml térfogatú elegyét adjuk. A reakcióelegyet 24 órán át 60 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd az ammónia kiűzéséhez szabad levegőre tesszük, és végül csökkentett nyomáson (2,7 kPa) bepároljuk. A kapott maradékot 500 ml 0,37 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal oldjuk és 4 x 500 ml dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, egymás után 2 x 100 ml desztillált vízzel és 100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A kapott maradékot flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, metilén-diklorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével eluálunk. Így 14,2 g olaj formájú {1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-amint kapunk, ami krémszínű szilárd termék formájában válik ki.

23. példa:

N-Benzil-N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-metánszulfonamid: 120 mg benzil-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-amin 5 ml metilén-dikloriddal készült oldatához szobahőmérsékleten argonatmoszférában 0,104 ml trietil-amint adunk. A reakcióelegyet 0 °C körüli hőmérsékletre hűtjük, ezután 0,0464 ml metilén-kloridot adunk hozzá, majd 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Az elegyet 20 ml metilén-dikloriddal hígítjuk, ezután 2 x 15 ml desztillált vízzel mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Lakkszerű anyagot kapunk, amit metanolban való eldörzsöléssel kristályosítunk. Így 42 mg krémszínű,

por alakú, 171 °C hőmérsékleten olvadó N-benzil-N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-metánszulfonamidot kapunk.

24. példa:

Az {1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-(3,5-difluor-benzil)-amint a 22. példában leírt módszer szerint állíthatjuk elő 188 mg 3,5-difluor-benzaldehyd, 369 mg {1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-amin és 382 mg nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát(III)] felhasználásával, flash-kromatográf tisztítási lépés nélkül. Így 0,48 g színtelen olaj formájú {1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-(3,5-difluor-benzil)-amint kapunk. NMR spektrum ¹H (300 MHz, CDCl₃ δ ppm-ben): 2,73 (mt: 2H); 3,40-3,55 (mt: 3H); 3,70 (s: 2H); 4,26 (s: 1H); 6,69 (tt, J=9 Hz és 2 Hz; 1H); 6,83 (mt: 2H); 7,20-7,35 (mt: 8H).

25. példa:

N-{1-[bisz(4-Klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-benzil)-metánszulfonamid:

433 mg {1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-(3,5-difluor-benzil)-amin 30 ml metilén-dikloriddal készített oldathoz szobahőmérsékleten argonatmoszférában 347 ml trietil-amint adunk. A reakcióelegyet 0 °C körüli hőmérsékletre hűtjük, és 0,0464 ml mezil-klorid 5 ml metilén-diklorddal készült elegyét adjuk hozzá, majd 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet 20 ml metilén-dikloriddal hígítjuk, ezután 2 x 20 ml desztillált vízzel mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson

(2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradék metanolos oldatát Bond Elut® SCX oszlopra (10 g) öntjük, és egymás után metanolal, majd 1 M metanolos ammóniaoldattal eluálunk. Az ammóniás frakciókat egyesítjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Így 0,44 g krémszínű, habos massa alakú N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-benzil)-metánszulfonamid kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,81 (s: 3H); 3,02 (t széles, $J=7,5$ Hz: 2H); 3,38 (t széles, $J=7,5$ Hz: 2H); 4,23 (s: 1H); 4,40 (mt: 1H); 4,54 (s: 2H); 6,75 (tt, $J=9$ Hz és 2 Hz: 1H); 6,95 (mt: 2H); 7,25 (mt: 8H).

26. példa:

N-{1-[bisz(4-Klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-benzil)-acetamid:

2 g {1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-(3,5-difluor-benzil)-amin 75 ml metilén-dikloriddal készített oldatához szobahőmérsékleten argonatmoszférában 1,6 ml trietil-amint adunk. A reakcióelegyet 0 °C körüli hőmérsékletre hűtjük, és 0,66 ml acetil-kloridot csepegtetünk hozzá, majd 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet 50 ml metilén-dikloriddal hígítjuk, ezután 2 x 20 ml desztillált vízzel mosuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, metilén-diklorid és metanol 98:2 térfogatarányú elegyével eluálunk. Így 1,2 g színtelen olaj formájú N-{1-[bisz(4-klór-

-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-benzil)-acetamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben). Rotamerek elegyét észleljük. 2,06 és 2,14 (2s: 3H összesen); 2,97 (mt: 2H); 3,43 (mt: 2H); 4,20 és 4,25 (2s: 1H összesen); 4,54 és 4,75-4,80 (mt: 1H összesen); 4,68 és 4,78 (2s széles: 2H összesen); 6,70 (mt: 3H); 7,24 (s széles: 8H).

27. példa:

N-{1-[bisz(4-Klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-[(4-piridil)-metil]-metánszulfonamid:

398 mg {1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-[(4-piridil)-metil]-amin 8 ml metilén-dikloriddal készített oldatához szobahőmérsékleten argonatmoszférában 346 ml trietil-amint adunk. A reakcióelegyet 0 °C körüli hőmérsékletre hűtjük és 0,155 ml mezil-kloridot adunk hozzá, majd 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet 35 ml metilén-dikloriddal hígítjuk, ezután 2 x 20 ml desztillált vízzel mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, metilén-diklorid és metanol 97:3 térfogatarányú elegyével eluálunk. Így 288 mg krémszínű, habos massa formájú N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-[(4-piridil)-metil]-metánszulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,83 (2s: 3H); 3,02 (t széles, $J=7,5$ Hz: 2H); 3,40 (t széles, $J=7,5$ Hz: 2H); 4,23

(s: 1H); 4,43 (mt: 1H); 4,57 (s: 2H); 7,20-7,35 (mt: 8H); 7,32 (d széles, J=5,5 Hz; 2H); 8,60 (d széles, J=5,5 Hz; 2H).

28. példa:

Az {1-[bisz(4-Klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-[(4-piridil)-metil]-amint a következő eljárás szerint állíthatjuk elő: 369 mg {1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-amin 15 ml metilén-dikloriddal készített oldatához szobahőmérsékleten argonatmoszférában 0,126 ml 4-piridinkarbaldehydet adunk. A reakcióelegyet 0 °C körüli hőmérsékletre hűtjük, és fokozatosan 382 mg nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát(III)]-ot, majd 0,070 ml ecetsavat adunk hozzá. A reakcióelegyet 72 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, ezután 100 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük, és végül 2 x 100 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük és 50 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, végül csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradék 5 ml metanollal készült oldatát Bond Elut® SCX oszlopra (10 g) öntjük, és egymás után 50 ml metanollal, majd 60 ml 1M metanolos ammóniaoldattal eluálunk. Az ammóniás frakciókat egyesítjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Így 0,48 g szintelen, olajszerű {1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-[(4-piridil)-metil]-amint kapunk.

29. példa:

N-{1-[bisz(4-Klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-[(3-piridil)-metil]-metánszulfonamid:

A 27. példában leírt eljárás szerint dolgozunk, de 300 mg {1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-[(3-piridil)-metil]-aminból indulunk ki, és így 319 mg krémszínű, habos massa alakú N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-[(3-piridil)-metil]-metánszulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 δ ppm-ben): 2,80 (2s: 3H); 3,02 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 1,5 Hz: 2H); 3,38 (t felhasadó, $J=7$ Hz és 1,5 Hz: 2H); 4,22 (s: 1H); 4,35 (mt: 1H); 4,56 (s: 2H); 7,23 (s széles: 8H); 7,31 (dd, $J=8$ Hz és 5 Hz: 1H); 7,80 (d széles, $J=8$ Hz: 1H); 8,57 (dd, $J=5$ Hz és 1,5 Hz: 1H); 8,63 (d széles, $J=1,5$ Hz: 1H).

30. példa:

Az {1-[bisz(4-Klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-[(3-piridil)-metil]-amint a 28. példában leírt eljárás szerint, 0,124 ml (3-piridil)-karbaldehidből, 0,36 g {1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-aminból és 0,38 g nátrium-[triacetoxi-hidridoborát(III)]-ból kiindulva állíthatjuk elő. Így 0,44 g színtelen olaj formájú {1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-[(3-piridil)-metil]-amint kapunk.

31. példa:

N-{1-[bisz(4-Klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-(1,1-dioxo-1H- λ^6 -benzo[d]izotiazol-3-il)-amin:

386 mg {1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-metánszulfonát 10 ml dimetil-formamiddal készült oldatához 182 mg 1,1-dioxo-3-amino-1,2-benzo-izotiazolt és 326 mg cézium-karbonátot

adunk. Ezután a reakcióelegyet 9 órán át 100 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) bepároljuk. A kapott maradékot 4 x 5 ml forró desztillált vízzel mossuk, majd 5 ml desztillált vízben szobahőmérsékleten kevertetve szétdörzsöljük, végül szűrőssel elválasztjuk és flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk (eluens: metilén-diklorid és metanol 98:2 térfogatarányú elegye). Így 53 mg pasztaszerű {1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-(1,1-dioxo-1H-1λ⁶-benzo-[d]izotiazol-3-il)-amint kapunk.

NMR spektrum ¹H (300 MHz, CDCl₃ δ ppm-ben): 3,17 (mt: 2H); 3,61 (t széles, J=7,5 Hz: 2H); 4,37 (s: 1H); 4,75 (mt: 1H); 6,30-6,40 (mf: 1H); 7,20-7,35 (mt: 8H); 7,62 (d széles, J=7,5 Hz: 1H); 7,69 (t széles, J=7,5 Hz: 1H); 7,76 (t széles, J=7,5 Hz: 1H); 7,93 (d széles, J=7,5 Hz: 1H).

Az 1,1-dioxo-3-amino-1,2-benzo-izotiazolt a Stoss P. és munkatársai által leírt [Chem. Ber., 108(12), 3855-63 (1975)] eljárás szerint állíthatjuk elő.

32. példa:

Az N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-fenil)-N'-(terc-butoxi-karbonil)-szulfamidot a következő módon állíthatjuk elő: 0,095 ml terc-butil-alkohol 2 ml vízmentes metilén-dikloriddal készült oldatához 0,048 ml (klór-szulfonil)-izocianátot adunk, majd 2 perc kevertetés után fokozatosan 0,21 g {1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-(3,5-difluor-fenil)-amin 1,25 ml vízmentes metilén-dikloriddal készült oldatát, ezután 0,084 ml trietil-amint adunk hozzá. A reakcióelegyet 1 órán

át 20 °C körüli hőmérsékleten kevertetjük, ezután erős kevertetés mellett 2 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet dekantáljuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot 3 g finom (0,040 - 0,063 mm) szilikagéllal töltött 6 ml térfogatú Varian oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, kondicionáljuk, majd petroléter és etil-acetát elegyével Duramat pumpa segítségével eluáljuk, 2 ml térfogatú frakciókat szedünk. A 6-17 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 40 °C hőmérsékleten 2 órán át szárazra pároljuk. Így 61 mg fehér színű, habos massa alakú N-{1-[bis(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-fenil)-N'-(*terc*-butoxi-karbonil)-szulfamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm-ben): 1,47 (s: 9H); 2,77 (t széles, $J=8$ Hz: 2H); 3,52 (mt: 2H); 4,19 (s: 1H); 5,06 (mt: 1H); 6,75-6,90 (mt; 3H); 7,15-7,35 (mt: 8H).

33. példa:

Az (R,S)-N-{1-[(4-klór-fenil)-3-piridil-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamidot a következő módon állíthatjuk elő: 0,2 g 3-[bróm-(4-klór-fenil)-metil]-piridin és 0,22 g N-(3-azetidinil)-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid-hidroklorid 10 ml acetonitrillel készült elegyéhez 0,2 g kálium-karbonátot és 23 mg kálium-jodidot adunk, majd a reakcióelegyet 3 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Ekkor a reakcióelegyhez további 0,2 g kálium-karbonátot adunk, még 15 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet

21 °C hőmérsékletre hűtjük, az oldhatatlan anyagokat szűréssel elválasztjuk, majd csökkenetett nyomáson (2,7 kPa) 40 °C hőmérsékleten szárazra pároljuk. Így 170 mg szintelen lakkot kapunk, amit szilikagél oszlopon (referencia: SIL-020-005, FlashPack, Jones Chromatography Limited, New Road, Hengoed, Mid Glamorgan, CF82 8AU, Royaume Uni) kromatográfiásan tisztítunk, ciklohexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével eluálunk (6 ml/perc, 5 ml térfogatú frakciók). Az $R_f=5/57$ vegyületet tartalmazó frakciókat — ciklohexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegye, Merck 1.05719 referenciaszámú szilikagél lemez (Merck KGaA, 64271 Darmstadt Németország) — egyesítjük, és 40 °C hőmérsékleten 2,7 kPa nyomáson bepároljuk. Így 100 mg (R,S)-N-{1-[(4-klór-fenil)-3-piridil-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamidot kapunk, melynek olvadáspontja 110 °C.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ ppm-ben): 2,77 (mt: 2H); 2,98 (s: 3H); 3,38 (mt: 2H); 4,50 (s: 1H); 4,70 (mt: 1H); 7,11 (mt: 2H); 7,20-7,40 (mt: 2H); 7,34 (d, $J=8$ Hz: 2H); 7,41 (d, $J=8$ Hz: 2H); 7,72 (d széles, $J=8$ Hz: 1H); 8,40 (dd, $J=5$ Hz és 1,5 Hz: 1H); 8,58 (d, $J=1,5$ Hz: 1H).

A két (R,S)-N-{1-[(4-klór-fenil)-3-piridil-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid izomert CHIRACEL OD. királis stacioner fázison választhatjuk szét.

Első izomer: NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm-ben): 2,82 (s: 3H); 2,87 (mt: 2H); 3,53 (mt: 2H); 4,29 (s: 1H); 4,47 (mt: 1H); 6,80 (mt: 3H); 7,19 (dd, $J=8$ Hz és 5 Hz: 1H); 7,20-7,35 (mt: 4H); 7,62 (d széles, $J=8$ Hz: 1H); 8,45 (d széles, $J=8$ Hz: 1H); 8,59 (s széles: 1H).



Második izomer: NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm-ben): 2,82 (s: 3H); 2,87 (mt: 2H); 3,54 (mt: 2H); 4,29 (s: 1H); 4,48 (mt: 1H); 6,80 (mt: 3H); 7,19 (dd széles, $J=8$ Hz és 5 Hz; 1H); 7,25–7,35 (mt: 4H); 7,62 (dt, $J=8$ Hz és 2 Hz: 1H); 8,46 (dd, $J=5$ Hz és 2 Hz: 1H); 8,59 (d széles, $J=2$ Hz: 1H).

Az N-(3-azetidinil)-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid-hidrokloridot a következő módszer segítségével állíthatjuk elő: egy 500 ml térfogatú hidrogénező reaktorban 1 g N-(1-benzhidril-3-azetidinil)-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid 2,5 ml 1M sósav és 0,41 ml ecetsav elegyével készült oldatát 0,161 g palládium-hidroxid jelenlétében 30 bar hidrogénnyomáson 4 órán át hidrogénezzük. A katalizátort Celit-ágyon végzett szűréssel eltávolítjuk, ezután a szűrletet csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 40 °C hőmérsékleten szárazra pároljuk. Így 630 mg N-(3-azetidinil)-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid-hidrokloridot kapunk, melynek olvadáspontja 216 °C.

Az N-(1-benzhidril-3-azetidinil)-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamidot a 13. példa 2. módszerében leírt eljárás szerint állíthatjuk elő: 2 g 1-benzhidril-azetidin-3-ol 100 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához egymás után 0,86 g N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamidot, 3,28 g trifenil-foszfint, majd 2 ml dietil-(azo-dikarboxilát)-ot adunk. A dietil-(azo-dikarboxilát) hozzáadásának befejezése után a reakcióelegy hőmérsékletének 22 °C-ról 29 °C-ra való emelkedését és csapadékképződést észlelünk. A reakcióelegyet 20 órán át 20 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd a csapadékot szűréssel elválasztjuk és a szűrletet csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 40 °C hőmérsékleten szárazra pároljuk. A ka-

pott maradékot 5 ml metanollal 21 °C hőmérsékleten 20 percig dörzsöljük, így 1,07 g fehér színű amorf szilárd N-(1-benzhidril-3-azetidil)-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamidot kapunk.

Az 1-benzhidril-azetidil-3-olt az A.R. KATRITZKY és munkatársai által leírt [J. Heterocycl. Chem., 271 (1994)] módszer szerint állíthatjuk elő.

A 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 acetyl-bromidot adunk. Az így kapott ámbrazsínű 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 3-[bróm-(4-klór-fenil)-metil]-piridint kapunk [R_f=75/90, 254 nm, szilikagél lemezek (referenciaszám 1.05719, Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Németország)].

A (4-klór-fenil)-(3-piridil)-metanolt a következő eljárás szerint állíthatjuk elő: 3 g 3-piridinkarbaldehid tetrahidrofuránnal készült oldatához 5 °C hőmérsékleten 20 ml 1 M dietil-éteres (4-klór-fenil)-magnézium-bromid-oldatot adunk. A reakcióelegyet 20 °C hőmérsékletre melegítjük, és kevertetés mellett 15 órán át hagyjuk a reakciót végbemenni. Ekkor a reakcióelegyhez 20 ml telített ammónium-klorid-oldatot, majd 20 ml etil-acetátot adunk. A reakcióelegyet dekantáljuk, és a szerves fázisokat további 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 40 °C hőmérsékleten bepároljuk. A kapott maradékot szilikagél oszlopon — 500 g szilikagél, Amicon, szem-

cseméret 20 μ m-45 μ m, oszlopátmérő 5 cm — kromatográfiásan tisztítjuk. Eluensként ciklohexán és etil-acetát 80:20-50:50 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk, az eluálást 0,4 bar argonnyomáson végezzük. Az $R_f=13/53$ vegyületet tartalmazó frakciókat — 1.05719 referenciaszámú szilikagél lemez (Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Németország) — egyesítjük és 40 °C hőmérsékleten 2,7 kPa nyomáson bepároljuk. Így 2,53 g (4-klór-fenil)-(3-piridil)-metanolt kapunk.

34. példa:

Az N-{1-[bisz(4-fluor-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamidot a következő módon állíthatjuk elő: 0,2 g 4,4'-difluor-benzhidril-klorid és 0,26 g N-(3-azetidinil)-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid-hidroklorid 10 ml acetonitrillel készült elegyéhez 0,36 g kálium-karbonátot és 27 mg kálium-jodidot adunk, majd a reakcióelegyet 3 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet 21 °C hőmérsékletre hűtjük, az oldhatatlan anyagokat szűréssel elválasztjuk, majd csökkenetett nyomáson (2,7 kPa) 40 °C hőmérsékleten szárazra pároljuk. A kapott maradékot 30 ml etil-acetáttal eldörzsöljük, majd a szilárd részt szűréssel eltávolítjuk. A szűrletet 2,7 kPa nyomáson 40 °C hőmérsékleten szárazra pároljuk. Így 90 mg halvány sárga színű szilárd anyagot kapunk, amit 2 g ojtott szilikagélt tartalmazó BondElut SCX oszlopon (referencia: 1225-6019, Varian Associates, Inc. 24201 Frampton Avenue, Harbor City, CA90710, USA) kromatográfiásan tisztítunk, 2M metanos ammóniaoldattal eluálunk. Az $R_f=16/82$ vegyületet tartalmazó frakciókat — ciklo-

hexán és etil-acetát 7:3 térfogatarányú elegye, Merck 1.05719 referenciaszámú szilikagél lemez (Merck KGaA, 64271 Darmstadt Németország) — egyesítjük és 40 °C hőmérsékleten 2,7 kPa nyomáson bepároljuk. Így 243 mg N-{1-[bisz(4-fluor-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamidot kapunk, melynek olvadáspontja 98 °C.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d₆, δ ppm-ben): 2,74 (t: széles, $J=7$ Hz: 2H); 3,00 (s: 3H); 3,37 (t széles, $J=7$ Hz: 2H); 4,43 (s: 1H); 4,69 (mt: 1H); 7,05–7,20 (mt: 6H); 7,28 (tt, $J=9$ Hz és 2,5 Hz: 1H); 7,40 (mt: 4H).

35. példa:

Az (R,S)-N-{1-[(4-klór-fenil)-(4-piridil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamidot a következő módon állíthatjuk elő: körülbelül 100 mg (4-piridil)-(4-klór-fenil)-metil-klorid, 143 mg N-(3-azetidinil)-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid-hidroklorid, 17 mg kálium-jodid és 200 mg kálium-karbonát 5 ml acetonitrillel készült elegyét körülbelül 18 órán át 20 °C körüli hőmérsékleten kevertetjük. Ezután a reakcióelegyet forrásponti hőmérsékletre melegítjük, és 3 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Ekkor a reakcióelegyhez további 17 mg kálium-jodidot adunk és még 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet 20 °C körüli hőmérsékletre hűtjük és az oldhatatlan anyagokat üvegszűrőn való szűréssel elválasztjuk. A szilárd részt acetonitrillel majd 2 x 3 ml etil-acetáttal öblítjük. A szűrleteket csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. Így 230 mg halvány sárga pasztát kapunk, amit szili-

kagél vékonyréteg-lapon — 4 darab Merck Kieselgel 60F254 típusú, 20 cm x 20 cm méretű, 0,5 mm vastagságú preparatív lemez — preparatív kromatográfiás eljárással, metanol és metilén-diklorid 5:95 térfogatarányú elegyével eluálva tisztítunk. A kívánt vegyületnek megfelelő zónát eluáljuk, üvegszűrőn szűrjük, majd az oldószereket csökkentett nyomáson 40 °C körüli hőmérsékleten elpárologtatjuk. Így 12 mg (R,S)-N-{1-[(4-klór-fenil)-(4-piridil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm-ben): 2,82 (s: 3H); 2,96 (mf: 2H); 3,50-3,80 (mt: 2H); 4,33 (mf: 1H); 4,54 (mt: 1H); 6,82 (mt: 3H); 7,20-7,45 (mt: 6H); 8,53 (d széles, $J=5,5$ Hz; 2H).

A két (R,S)-N-{1-[(4-klór-fenil)-(4-piridil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid izomert CHIRACEL OJ. királis stacioner fázison választhatjuk szét.

Első izomer: NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm-ben): 2,83 (s: 3H); 2,87 (t széles, $J=7,5$ Hz: 2H); 3,51 (mt: 1H); 3,60 (mt: 1H); 4,24 (s: 1H); 4,50 (mt: 1H); 6,82 (mt: 3H); 7,20-7,35 (mt: 6H); 8,50 (d széles, $J=5,5$ Hz: 2H).

Második izomer: NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm-ben): 2,83 (s: 3H); 2,88 (t, $J=7,5$ Hz: 2H); 3,51 (mt: 1H); 3,61 (mt: 1H); 4,25 (s: 1H); 4,51 (mt: 1H); 6,81 (mt: 3H); 7,20-7,35 (mt: 6H); 8,50 (d széles, $J=5,5$ Hz: 2H).

A (4-piridil)-(4-klór-fenil)-metil-kloridot a következő módon állíthatjuk elő: 100 mg (4-piridil)-(4-klór-fenil)-metanol 2 ml toluollal készült és 0 °C körüli hőmérsékletre lehűtött szuszpenziójához 0,0598 ml szulfinil-kloridot adunk. A reakcióelegyet

2 órán keresztül 0 °C körüli hőmérsékleten, majd 1 órán át 20 °C körüli hőmérsékleten tartjuk, ezután csökkentett nyomáson bepároljuk. Így körülbelül 100 mg fehér színű, szilárd (4-piridil)-(4-klór-fenil)-metil-kloridot kapunk.

A (4-piridil)-(4-klór-fenil)-metanolt a következő eljárás szerint állíthatjuk elő: 2 g 4-(4-klór-benzoil)-piridin 160 ml etanollal készült oldatához 20 °C körüli hőmérsékleten 348 mg nátrium-[tetrahydrido-borát]-ot adunk. A reakcióelegyet 2 órán át 20 °C körüli hőmérsékleten kevertetjük, ezután 90 mg nátrium-[tetrahydrido-borát]-ot adunk hozzá, majd körülbelül 1,5 órán át ugyanezen a hőmérsékleten tovább kevertetjük. Ekkor a reakcióelegyet 200 ml metilén-dikloriddal és 200 ml vízzel hígítjuk. A vizes fázis pH-ját körülbelül 13 ml 1 M vizes sósavoldat segítségével körülbelül 5-re állítjuk be. Az elegyet dekantáljuk, a vizes fázist 3 x 100 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. Így 2 g fehér színű, por alakú (4-piridil)-(4-klór-fenil)-metanolt kapunk.

36. példa:

330 mg {1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidínil}-(3,5-difluor-benzil)-amin 25 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához szobahőmérsékleten argonatmoszférában 24,4 mg 75 % nátrium-hidrid ásványi olajjal készült szuszpenzióját adjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át kevertetjük, ezután 0,059 ml metil-(klór-formiát)-ot adunk hozzá, és az előbbivel azonos körülmények között még 18 órán át folytatjuk a kevertetést. Ekkor a re-

akcióelegyhez 0,3 ml desztillált vizet adunk, és a tetrahidrofuránt rotációs bepárló segítségével kiűzzük. A kapott maradékot metilén-dikloriddal extraháljuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. A kapott maradékot flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, eluensként metilén-diklorid és metanol 97,5:2,5 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Így 328 mg színtelen olaj formájú {1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-(3,5-difluor-benzil)-karbamidsav-metil-észtert kapunk.

NMR spektrum ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm-ben): 2,97 (mt: 2H); 3,39 (mt: 2H); 3,71 (s: 3H); 4,24 (s széles: 1H); 4,45 (mf: 1H); 4,57 (s: 2H); 6,65-6,80 (mt: 3H); 7,15-7,30 (mt: 8H).

37. példa:

Az (R,S)-N-{1-[(4-klór-fenil)-5-pirimidinil-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamidot a 33. példában leírt módon 0,16 g (RS)-5-[bróm-(4-klór-fenil)-metil]-pirimidinből, 0,131 g N-(3-azetidinil)-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid-hidroklorid 5 ml acetonitrillel készült elegyéből, 303 mg kálium-karbonátból és 95 mg kálium-jodidból kiindulva állíthatjuk elő. Így 26 mg sárga színű, habos massa alakú (RS)-N-{1-[(4-klór-fenil)-5-pirimidinil-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamidot kapunk.

NMR spektrum ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm-ben): 2,83 (s: 3H); 2,91 (mt: 2H); 3,57 (mt: 2H); 4,31 (s: 1H); 4,50 (mt: 1H); 6,75-6,90 (mt: 3H); 7,29 (s: 4H); 8,71 (s: 2H); 9,08 (s: 1H).

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények legalább egy (I) általános képletű vegyületből vagy egy ilyen vegyület egy izomerjéből vagy egy 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) argonatmoszférában elegyítjük. 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, propi-

lénглиkolt, polietilénглиkolt, növényi olajokat (különösen olivaj), 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 polietilénглиkoloikat) tartalmaznak.

Külsőleg alkalmazott készítmények például krémek, lemosószerek, szemöblítő szerk, collutoriumok, orrcseppek vagy aeroszolok lehetnek.

Humán terápiában a találmány szerinti vegyületek különösen hasznosak az elmebetegségek (beleértve a skizofréniát), a szorongások, a depresszió, epilepszia, a 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, 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, a bélműködési zavarok kezelésére és/vagy megelőzésére, a krónikus és túlzott alkohol- és gyógyszer-fogyasztás (például ópium-származékok, barbiturátok, hasis, koka-in, amfetamin, fenciklid, hallucinogének, benzodiazepinek) kezelése nyomán fellépő elvonási tünetek kezelésében fájdalomcsillapítókként vagy a narkotikus vagy nem narkotikus gyógyszerek fájdalomcsillapító hatásának potencirozóiként való alkalmazásra.

A dózisok függnnek 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 gélkapszulákat:

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

20864

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, glicerin, titán-oxid keveréke	
(72-3,5-24,5) ad. 1 db 245 mg-os kész filmtabletta	

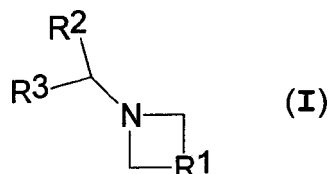
"C" példa:

A következő összetételű, 10 mg hatóanyag-tartalmú injekciós 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
Propilénglikol	1,6 ml
Víz ad.	4 ml

Szabadalmi igénypontok

1. Gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként legalább egy



általános képletű vegyületet — amely képletben

R^1 jelentése $-N(R^4)R^5$, $-N(R^4)-CO-R^5$ vagy $-N(R^4)-SO_2-R^6$ általános képletű csoport; és

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

egy szubsztituálatlan vagy szubsztituált aromás csoport a fenil-, naftil- vagy indenilcsoportok közül választva, amelyek ha szubsztituáltak, akkor 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 $-COOalk$, $-CONR^7R^8$, $-CO-NH-NR^9R^{10}$ általános képletű csoportot, alkil-tio-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonyl-, (alkil-tio)-alkil-, (alkil-szulfinil)-alkil-, (alkil-szulfonyl)-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)-, furil-, imidazolil-, izokromanil-, izokinolil-, pirrolil-, piridil-, pirimidinil-, kinolil-, 1,2,3,4-

- tetrahydro-izokinolil-, tiazolil- vagy a tienil-csoportok közül választva, és amely heteroaromás csoportok ha szubsztituáltak, akkor szubsztituensként egy halogénatomot, egy alkil-, alkoxi-, hidroxil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, cianocsoportot, $-\text{COOH}$ képletű csoportot, egy $-\text{COOalk}$, $-\text{CO-NH-NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{alk-NR}^9\text{R}^{10}$ általános képletű csoportot, alkil-tio-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonil-, (alkil-tio)-alkil-, (alkil-szulfinil)-alkil-, (alkil-szulfonil)-alkil- vagy hidroxil-alkil-csoportot hordozhatnak,
- R^4 jelentése $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})\text{-Het}$ általános képletű csoport, Het jelű csoport, $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})\text{-Ar}$ általános képletű csoport, Ar jelű csoport, cikloalkil- vagy norbornil-csoport,
- R^5 jelentése hidrogénatom vagy egy hidroxil-alkil-csoport, egy $-\text{alk-COOalk}$, $-\text{alk-CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{alk-NR}^7\text{R}^8$ általános képletű csoport, egy alkoxics csoport, egy Ar, egy Het jelű csoport, egy $-\text{CH}_2\text{-Ar}$, $-\text{CH}_2\text{Het}$ általános képletű csoport vagy pedig egy alkilcsoport, mely adott esetben egy vagy több halogénatomot szubsztituensként hordoz,
- R^6 jelentése egy hidroxil-alkil-csoport, egy $-\text{alk-COOalk}$, $-\text{alk-CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{alk-NR}^7\text{R}^8$ általános képletű csoport, egy alkoxics csoport, egy Ar, egy Het jelű csoport, egy $-\text{CH}_2\text{-Ar}$, $-\text{CH}_2\text{Het}$ általános képletű csoport vagy pedig adott esetben egy vagy több halogénatomot szubsztituensként hordozó alkilcsoport,
- 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, egy $-alk-O-alk$ 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 szubsztituensként 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 $-CO-NH_2$ képletű csoportot hordoz,

R^{11} jelentése hidrogénatom vagy egy hidroxialkilcsoport, egy $-alk-COOalk$, $-alk-CONR^7R^8$, $-alk-NR^7R^8$ általános képletű csoport, egy alkoxialkilcsoport, egy Ar, egy Het jelű csoport, egy $-CH_2-Ar$, $-CH_2Het$ általános képletű csoport vagy pedig egy alkilcsoport, mely adott esetben egy vagy több halogénatomot szubsztituensként hordoz,

R^{12} jelentése hidrogénatom vagy egy hidroxil-alkil-csoport, egy $-alk-COOalk$, $-alk-CONR^7R^8$, $-alk-NR^7R^8$ általános képletű csoport, egy alkoxi-alkil-csoport vagy egy alkilcsoport, mely adott esetben egy vagy több halogénatomot szubsztituensként hordoz, vagy pedig

R^{11} és R^{12} a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos, telített, 3-10 tagú gyűrűt képez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben szubsztituensként egy vagy több alkilcsoportot hordoz,

Ar jelentése fenil-, naftil- vagy indenilcsoport, melyek adott esetben szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxics csoportot, $-CO-alk$ általános képletű csoportot, cianocsoportot, $-COOH$ csoportot, $-COO-alk$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-CO-NH-NR^{15}R^{16}$ általános képletű csoportot, egy alkil-tio-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonil-csoportot, egy $-alk-NR^{15}R^{16}$, $-NR^{15}R^{16}$ általános képletű csoportot, egy (alkil-tio)-alkil-, formil-, $-CF_3$ vagy $-OCF_3$ képletű csoportot, egy Het jelű csoportot, egy $-O-alk-NH-cikloalkil$ -csoportot, $-SO_2NH_2$, hidroxil-, hidroxil-alkil-csoportot, $-NH-CO-alk$, $-NH-COOalk$ általános képletű 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 az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott egy vagy több heteroatomot tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkil-, alkoxi-csoportot, halogénatomot, alkoxi-karbonil-, oxo-, hidroxics csoportot szubsztituensként hordoz, és a nitrogéntartalmú heterociklusos csoportok adott esetben az N-oxid formájukban vannak jelen,

R^{13} és R^{14} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, vagy pedig R^{13} és R^{14} 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^{15} és R^{16} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, vagy pedig R^{15} és R^{16} 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,

alk jelentése egy alkil- vagy egy alkilén-csoport, és az alkil- és alkilén-csoportok valamint az alkil- és alkilén-részek, továbbá az alkoxics csoportok és az alkoxi-részek egyenes vagy elágazó láncúak és 1-6 szénatomot tartalmaznak, a cikloalkil-csoportok pedig 3-10 szénatomosak —

vagy e vegyületek optikai izomerjeit illetve szervetlen vagy szerves savakkal képzett gyógyszerészetileg elfogadható sóit tartalmazza.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben az (I) általános képletű vegyületben szereplő Het jelű csoport a benzimidazol, benzoxazol, benzo-tiazol, benzo-tiofén, cinnolin, tiofén, kinazolin, kinoxalin, kinolin, pirazol, pirrol, piridin, imidazol, indol, izokinolin, pirimidin, tiazol, tiadiazol, piperidin, piperazin, triazol, furán, tetrahydroizokinolin vagy a tetrahydrokinolin heterociklusos vegyületek közül kiválasztott, melyek adott esetben szubsztituensként egy vagy több alkil-, alkoxi-csoportot, halogénatomot, alkoxi-karbonil-, oxo-, hidroxics csoportot, $-\text{OCF}_3$ vagy $-\text{CF}_3$ képletű csoportot hordoznak.

3. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely egy olyan (I) általános képletű vegyületet — amelynek képletében R^1 jelentése $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$, $-\text{N}(\text{R}^4)-\text{SO}_2-\text{R}^6$ általános képletű csoport, R^2 jelentése vagy egy szubsztituálatlan vagy szubsztituált fenilcsoport, amely szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-,

- cianocsoportot, $-\text{CO-alk}$ általános képletű csoportot, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 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, egy alkil-tio-, alkil-szulfonil-, 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-csoportot, $-\text{CO-alk}$ általános képletű csoportot, cianocsoportot, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 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, egy alkil-tio-, alkil-szulfonil-, alkil-szulfonil- vagy egy hidroxil-alkil-csoportot hordozó — heteroaromás csoport,
- R^4 jelentése egy $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})\text{-Het}$ általános képletű csoport, egy Het jelű csoport, egy $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})\text{-Ar}$ általános képletű csoport, Ar jelű csoport vagy norbornil-

-csoport,

R^5 jelentése hidrogénatom vagy egy hidroxil-alkil-csoport, egy $-alk-COOalk$, $-alk-CONR^7R^8$, $-alk-NR^7R^8$ általános képletű csoport, egy alkoxics csoport, egy $-CH_2-Ar$, $-CH_2Het$ általános képletű csoport vagy pedig egy alkilcsoport,

R^6 jelentése egy hidroxil-alkil-csoport, egy $-alk-COOalk$, $-alk-CONR^7R^8$, $-alk-NR^7R^8$ általános képletű csoport, egy alkoxics csoport, egy $-CH_2-Ar$, $-CH_2Het$ általános képletű csoport vagy egy alkilcsoport,

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-csoport, egy $-alk-O-alk$ 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 szubsztituensként hordoz,

tituensként egy vagy több alkilcsoportot, $-\text{CO-alk}$, $-\text{COO-alk}$, $-\text{CO-NH-alk}$ általános képletű csoportot, oxocsoportot, hidroxil-alkil-csoportot vagy $-\text{CO-NH}_2$ képletű csoportot hordoz,

R^{11} jelentése hidrogénatom vagy egy hidroxil-alkil-csoport, egy $-\text{alk-COOalk}$, $-\text{alk-CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{alk-NR}^7\text{R}^8$ általános képletű csoport, egy alkoxil-alkil-csoport, egy Ar, egy Het jelű csoport, egy $-\text{CH}_2\text{-Ar}$, $-\text{CH}_2\text{Het}$ általános képletű csoport vagy pedig egy alkilcsoport, mely adott esetben egy vagy több halogénatomot szubsztituensként hordoz,

R^{12} jelentése hidrogénatom vagy egy hidroxil-alkil-csoport, egy $-\text{alk-COOalk}$, $-\text{alk-CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{alk-NR}^7\text{R}^8$ általános képletű csoport, egy alkoxil-alkil-csoport vagy adott esetben egy vagy több halogénatomot szubsztituensként hordozó alkilcsoport, vagy pedig

R^{11} és R^{12} a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos, telített, 3-10 tagú gyűrűt képez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben szubsztituensként egy vagy több alkilcsoportot hordoz,

Ar jelentése fenil- vagy naftilcsoport, melyek adott esetben szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxics csoportot, $-\text{CO-alk}$ általános képletű csoportot, cianocsoportot, egy $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$

általános képletű csoportot, egy alkilszulfonil-csoportot, egy $-\text{alk}-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ általános képletű csoportot, $-\text{CF}_3$ vagy $-\text{OCF}_3$ képletű csoportot, hidroxil-, hidroxil-alkil-csoportot vagy pedig 2 szomszédos szénatomon egy dioximetilén-csoportot szubsztituensként hordoz,

Het jelentése egy heterociklusos csoport a benzimidazol, benzoxazol, benzo-tiazol, benzo-tiofén, tiofén, kinazolin, kinoxalin, kinolin, pirrol, piridin, imidazol, indol, izokinolin, pirimidin, tiazol, tiadiazol, furán, tetrahydroizokinolin, tetrahydrokinolin közül választva, és ezek a heterociklusos vegyületek adott esetben szubsztituensként egy vagy több alkil-, alkoxil-csoportot, halogénatomot, alkoxil-karbonil-, oxo-, hidroxil-csoportot, $-\text{OCF}_3$ vagy $-\text{CF}_3$ képletű csoportot hordoznak,

R^{13} és R^{14} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, vagy pedig R^{13} és R^{14} 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^{15} és R^{16} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, vagy pedig R^{15} és R^{16} 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 —

vagy e vegyületek optikai izomerjeit és szervetlen vagy szerves savakkal képzett gyógyszerészetileg elfogadható sóit tartalmazza.

4. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, mely egy olyan (I) általános képletű vegyületet — amelynek képletében R^1 jelentése egy $-N(R^4)-SO_2-R^6$ általános képletű 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, hidroxialkilcsoportot vagy egy $-alk-NR^7R^8$ általános képletű csoportot hordozhat —; vagy pedig a piridil-, pirimidinil-, tiazolil- és tienilcsoportok közül választott szubsztituálatlan vagy szubsztituált heteroaromás csoport, amely szubsztituensként egy halogénatomot, egy alkil-, alkoxi-, hidroxil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-csoportot, egy $-CONR^7R^8$ általános képletű csoportot vagy egy hidroxialkilcsoportot hordozhat,

- R^3 jelentése vagy egy szubsztituálatlan vagy szubsztituált fenilcsoport, amely szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-csoportot, cianocsoportot, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ általános képletű csoportot, hidroxil-alkil-csoportot vagy egy $-\text{alk}-\text{NR}^7\text{R}^8$ 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 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ általános képletű csoportot vagy hidroxil-alkil-csoportot hordozó — heteroaromás csoport,
- R^4 jelentése egy Het vagy egy Ar jelű csoport,
- R^6 jelentése egy hidroxil-alkil- vagy egy alkilcsoport,
- 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,
- Ar jelentése fenil- vagy naftilcsoport, melyek adott esetben szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxics csoportot, $-\text{CO}-\text{alk}$ általános képletű csoportot, cianocsoportot, egy $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{alk}-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ általános képletű csoportot,

-CF₃ vagy -OCF₃ képletű csoportot, -SO₂NH₂ képletű csoportot, hidroxil- vagy hidroxil-alkil-csoportot szubsztituensként hordoz,

Het jelentése egy heterociklusos csoport a benzimidazol, benzoxazol, benzo-tiazol, benzo-tiofén, tiofén, kinazolin, kinoxalin, kinolin, pirrol, piridin, imidazol, indol, izokinolin, tiazol, tiadiazol, furán, tetrahydroizokinolin és tetrahydrokinolin közül választva, és ezek a heterociklusos csoportok adott esetben szubsztituensként egy vagy több alkil-, alkoxycsoportot, halogénatomot, alkoxi-karbonil-, oxo-, hidroxil-csoportot, -OCF₃ vagy -CF₃ képletű csoportot hordoznak,

R¹³ és R¹⁴ jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, vagy pedig R¹³ és R¹⁴ 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,

R¹⁵ és R¹⁶ jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, vagy pedig R¹⁵ és R¹⁶ a hozzájuk kapcsolódó nitro-



génatommal 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 —

vagy e vegyületek optikai izomerjeit illetve szervetlen vagy szerves savakkal képzett gyógyszerészetileg elfogadható sóit tartalmazza.

5. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, melyben az (I) általános képletű vegyület az

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(6-klór-2-piridil)-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(6-etil-2-piridil)-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(6-kinolil)-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(5-kinolil)-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(5-izokinolil)-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3-piridil)-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(1-oxo-3-piridil)-metánszulfonamid,

N-(1R,2S,4S)-biciklo[2.2.1]hept-2-il-N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-



-metil]-3-azetidinil}-metánszulfonamid,

N-(1R,2R,4S)-biciklo[2.2.1]hept-2-il-N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-
-metil]-3-azetidinil}-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-
-fenil)-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(2-tiazolil)-
-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3-metoxi-
-fenil)-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3-hidroxi-
-fenil)-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-[3-(hidroxi-
-metil)-fenil]-metánszulfonamid,

3-[(1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil)-mezil-amino]-
-benzoesav-etil-észter,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(1-izobutil-
-4-piperidil)-metánszulfonamid,

benzil-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-amin,

{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-(3,5-difluor-
-benzil)-amin,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-
-benzil)-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-[(3-piridil)-
-metil]-metánszulfonamid,

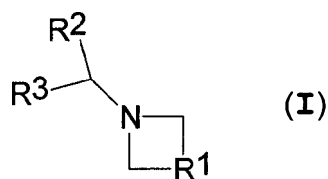
N-{1-[bisz(4-fluor-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-
-fenil)-metánszulfonamid,

(RS)-N-{1-[(4-klór-fenil)-(3-piridil)-metil]-3-azetidinil}-N-

- (3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid,
 (R)-N-{1-[(4-klór-fenil)-(3-piridil)-metil]-3-azetidinil}-N-
 - (3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid,
 (S)-N-{1-[(4-klór-fenil)-(3-piridil)-metil]-3-azetidinil}-N-
 - (3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid,
 (RS)-N-{1-[(4-klór-fenil)-(4-piridil)-metil]-3-azetidinil}-N-
 - (3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid,
 (R)-N-{1-[(4-klór-fenil)-(4-piridil)-metil]-3-azetidinil}-N-
 - (3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid,
 (S)-N-{1-[(4-klór-fenil)-(4-piridil)-metil]-3-azetidinil}-N-
 - (3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid,
 (RS)-N-{1-[(4-klór-fenil)-(5-pirimidinil)-metil]-3-azetidinil}-
 -N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid,
 (R)-N-{1-[(4-klór-fenil)-(5-pirimidinil)-metil]-3-azetidinil}-
 -N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid,
 (S)-N-{1-[(4-klór-fenil)-(5-pirimidinil)-metil]-3-azetidinil}-
 -N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid,
 N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-
 -fenil)-benzolszulfonamid

vegyületek vagy optikai izomerjeik illetve szervesetlen vagy szerves savakkal képzett gyógyszerészetileg elfogadható sóik közül kiválasztott.

6. Az



általános képletű vegyületek — amely képletben

R^1 jelentése $-N(R^4)R^5$, $-N(R^4)-CO-R^5$ vagy $-N(R^4)-SO_2-R^6$ általános képletű csoport; és

R^2 és R^3 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően vagy egy szubsztituálatlan vagy szubsztituált aromás csoport a fenil-, naftil- vagy indenilcsoportok közül választva, amelyek ha szubsztituáltak, akkor 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 $-COOalk$, $-CONR^7R^8$, $-CO-NH-NR^9R^{10}$ általános képletű csoportot, egy alkil-tio-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonyl-, (alkil-tio)-alkil-, (alkil-szulfinil)-alkil-, (alkil-szulfonyl)-alkil-, hidroxil-alkil-csoportot vagy $-alk-NR^7R^8$ 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)-, furil-, imidazolil-, izokromanil-, izokinolil-, pirrolil-, piridil-, pirimidinil-, kinolil-, 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolil-, tiazolil- vagy a tienil-csoportok közül választva, és amely heteroaromás csoportok ha szubsztituáltak, akkor szubsztituensként egy halogénatomot, egy alkil-, alkoxi-, hidroxil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, ciano-csoportot, $-COOH$ képletű csoportot, egy $-COOalk$, $-CO-NH-NR^9R^{10}$, $-CONR^7R^8$, $-alk-NR^9R^{10}$ általános képletű csoportot, alkil-tio-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonyl-, (alkil-tio)-alkil-, (alkil-szulfinil)-alkil-, (alkil-szulfonyl)-

-alkil- vagy hidroxil-alkil-csoportot hordozhatnak,

R^4 jelentése egy $-C(R^{11})(R^{12})-$ Het általános képletű csoport, egy Het jelű csoport, egy $-C(R^{11})(R^{12})-$ Ar általános képletű csoport, egy Ar jelű csoport, egy cikloalkil- vagy norbornil-csoport,

R^5 jelentése hidrogénatom vagy egy hidroxil-alkil-csoport, egy -alk-COOalk, -alk-CONR⁷R⁸, -alk-NR⁷R⁸ általános képletű csoport, egy alkoxics csoport, egy Ar, egy Het jelű csoport, egy -CH₂-Ar, -CH₂Het általános képletű csoport vagy pedig adott esetben egy vagy több halogénatomot szubsztituensként hordozó alkilcsoport,

R^6 jelentése egy hidroxil-alkil-csoport, egy -alk-COOalk, -alk-CONR⁷R⁸, -alk-NR⁷R⁸ általános képletű csoport, egy alkoxics csoport, egy Ar, egy Het jelű csoport, egy -CH₂-Ar, -CH₂Het általános képletű csoport vagy pedig adott esetben egy vagy több halogénatomot szubsztituensként hordozó alkilcsoport,

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, egy -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 szubsztituensként egy vagy több alkilcsoportot, -CO-alk, -COO-alk, -CO-NH-alk-, -CS-NH-alk általános képletű csoportot, oxocsoportot, hidroxil-alkil-, egy -alk-O-alk általános képletű csoportot vagy -CO-NH₂ képletű csoportot hordoz,

R^{11} jelentése hidrogénatom vagy egy hidroxil-alkil-csoport, egy -alk-COOalk, -alk-CONR⁷R⁸, -alk-NR⁷R⁸ általános képletű csoport, egy alkoxi-alkil-csoport, egy Ar, egy Het jelű csoport, egy -CH₂-Ar, -CH₂Het általános képletű csoport vagy pedig egy alkilcsoport, mely adott esetben egy vagy több halogénatomot szubsztituensként hordoz,

R^{12} jelentése hidrogénatom vagy egy hidroxil-alkil-csoport, egy -alk-COOalk, -alk-CONR⁷R⁸, -alk-NR⁷R⁸ általános képletű csoport, egy alkoxi-alkil-csoport vagy adott esetben egy vagy több halogénatomot szubsztituensként hordozó alkilcsoport, vagy pedig

R^{11} és R^{12} a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos, telített, 3-10 tagú gyűrűt

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

Ar jelentése fenil-, naftil- vagy indenilcsoport, melyek adott esetben szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxicssoportot, CO-alk általános képletű csoportot, cianocsoportot, -COOH csoportot, -COO-alk, -CONR¹³R¹⁴, -CO-NH-NR¹⁵R¹⁶ általános képletű csoportot, egy alkil-tio-, alkil-szulfonil-, alkil-szulfonil-csoportot, egy -alk-NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵R¹⁶ általános képletű csoportot, egy (alkil-tio)-alkil-, formil-, -CF₃ vagy -OCF₃ képletű csoportot, egy Het jelű csoportot, egy -O-alk-NH-cikloalkil-csoportot, -SO₂NH₂, hidroxil-, hidroxil-alkil-csoportot, -NH-CO-alk, -NH-COOalk általános képletű 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 az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott egy vagy több heteroatomot tartalmaz, és adott esetben egy vagy több alkil-, alkoxicssoportot, halogénatomot, alkoxi-karbonil-, oxo-, hidroxicssoportot szubsztituensként hordoz, és a nitrogéntartalmú heterociklusos csoportok adott

esetben az N-oxid formájukban vannak jelen,

R^{13} és R^{14} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, vagy pedig R^{13} és R^{14} 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^{15} és R^{16} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, vagy pedig R^{15} és R^{16} 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,

alk jelentése egy alkil- vagy egy alkiléncsoport, és az alkil- és alkiléncsoportok valamint az alkil- és alkilén-részek, továbbá az alkoxics csoportok és az alkoxi-részek egyenes vagy elágazó láncúak és 1-6 szénatomot tartalmaznak, a cikloalkil-csoportok pedig 3-10 szénatomosak —

vagy optikai izomereik és szervetlen vagy szerves savakkal képzett gyógyszerészetileg elfogadható sóik, kivéve azokat a vegyületeket, amelyek képletében R^2 és R^3 jelentése fenilcsoport és R^1 jelentése egy $-N(R^4)-SO_2-R^6$ általános képletű csoport (ahol R^4 jelentése fenilcsoport és R^6 jelentése metilcsoport).

7. A 6. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében szereplő Het jelű csoport a benzimidazol, benzoxazol, benzo-tiazol, benzo-tiofén, cinnolin, tiofén, kinazolin, kinoxalin, kinolin, pirazol, pirrol, piridin, imidazol, indol, izokinolin, pirimidin, tiazol, tiadiazol, piperidin, piperazin, triazol, furán, tetrahydroizokinolin vagy a tetrahydrokinolin heterociklusos vegyületek közül kiválasztott, és ezek a heterociklusok adott esetben szubsztituensként egy vagy több alkil-, alkoxicsoportot, halogénatomot, alkoxi-karbonil-, oxo-, hidroxicsoportot, $-OCF_3$ vagy $-CF_3$ képletű csoportot hordoznak.

8. Az 6. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek — amelyek képletében

R^1 jelentése $-N(R^4)(R^5)$, $-N(R^4)-SO_2-R^6$ általános képletű csoport,

R^2 jelentése vagy egy szubsztituálatlan vagy szubsztituált fenilcsoport, amely szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, cianocsoportot, $-CO-alk$ általános képletű csoportot, $-CONR^7R^8$ 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 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{alk-NR}^9\text{R}^{10}$ általános képletű csoportot, egy alkil-tio-, alkil-szulfonil-, 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-csoportot, $-\text{CO-alk}$ általános képletű csoportot, ciano-csoportot, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ általános képletű csoportot, hidroxil-alkil-csoportot vagy $-\text{alk-NR}^7\text{R}^8$ 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, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{alk-NR}^9\text{R}^{10}$ általános képletű csoportot, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, alkil-szulfonil- vagy hidroxil-alkil-csoportot hordozó — heteroaromás csoport,
- R^4 jelentése egy $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})\text{-Het}$ általános képletű csoport, egy Het jelű csoport, egy $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})\text{-Ar}$ általános képletű csoport, egy Ar jelű csoport vagy norbornilcsoport,
- R^5 jelentése hidrogénatom vagy egy hidroxil-alkil-csoport, egy $-\text{alk-COOalk}$, $-\text{alk-CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{alk-NR}^7\text{R}^8$ általános képletű csoport, egy alkoxics csoport, egy $-\text{CH}_2\text{-Ar}$, $-\text{CH}_2\text{Het}$ általános képletű csoport vagy pedig egy alkilcsoport,



R^6 jelentése egy hidroxil-alkil-csoport, egy $-alk-COOalk$, $-alk-CONR^7R^8$, $-alk-NR^7R^8$ általános képletű csoport, egy alkoxics csoport, egy $-CH_2-Ar$, $-CH_2Het$ általános képletű csoport vagy egy alkilcsoport,

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-csoport, egy $-alk-O-alk$ 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 szubsztituensként egy vagy több alkilcsoportot, $-CO-alk$, $-COO-alk$, $-CO-NH-alk$ általános képletű csoportot, oxocsoportot, hidroxil-alkil-csoportot vagy $-CO-NH_2$ képletű csoportot hordoz,

R^{11} jelentése hidrogénatom vagy egy hidroxil-alkil-csoport, egy $-alk-COOalk$, $-alk-CONR^7R^8$, $-alk-NR^7R^8$

- általános képletű csoport, egy alkoxi-alkil-csoport, egy Ar, egy Het jelű csoport, egy -CH₂-Ar, -CH₂Het általános képletű csoport vagy pedig egy alkilcsoport, mely adott esetben egy vagy több halogénatomot szubsztituensként hordoz,
- R¹² jelentése hidrogénatom vagy egy hidroxil-alkil-csoport, egy -alk-COOalk, -alk-CONR⁷R⁸, -alk-NR⁷R⁸ általános képletű csoport, egy alkoxi-alkil-csoport vagy adott esetben egy vagy több halogénatomot szubsztituensként hordozó alkilcsoport, vagy pedig
- R¹¹ és R¹² a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy mono- vagy biciklusos, telített, 3-10 tagú gyűrűt képez, amely adott esetben az oxigén-, kén- és a nitrogénatomok közül választott másik heteroatomot is tartalmaz, és adott esetben szubsztituensként egy vagy több alkilcsoportot hordoz,
- Ar jelentése fenil- vagy naftilcsoport, melyek adott esetben szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxics csoportot, -CO-alk általános képletű csoportot, cianocsoportot, -CONR¹³R¹⁴ általános képletű csoportot, alkil-szulfonil-csoportot, egy -alk-NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵R¹⁶ általános képletű csoportot, -CF₃ vagy -OCF₃ képletű csoportot, hidroxil-, hidroxil-alkil-csoportot vagy pedig 2 szomszédos szénatomon egy dioxi-metilén-csoportot szubsztituensként hordoz,

Het jelentése egy heterociklusos csoport a benzimidazol, benzoxazol, benzo-tiazol, benzo-tiofén, tiofén, kinazolin, kinoxalin, kinolin, pirrol, piridin, imidazol, indol, izokinolin, pirimidin, tiazol, tiadiazol, furán, tetrahidro-izokinolin, tetrahidrokinolin közül választva, és ezek a heterociklusok adott esetben szubsztituensként egy vagy több alkil-, alkoxycsoportot, halogénatomot, alkoxi-karbonil-, oxo-, hidroxicsoportot, $-\text{OCF}_3$ vagy $-\text{CF}_3$ képletű csoportot hordoznak,

R^{13} és R^{14} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, vagy pedig R^{13} és R^{14} 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^{15} és R^{16} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, vagy pedig R^{15} és R^{16} 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 —

vagy optikai izomereik és szervetlen vagy szerves savakkal képzett gyógyszerészetileg elfogadható sóik, kivéve azokat a vegyületeket, amelyek képletében R^2 és R^3 jelentése fenilcsoport és R^1 jelentése egy $-N(R^4)-SO_2-R^6$ általános képletű csoport (ahol R^4 jelentése fenilcsoport és R^6 jelentése metilcsoport).

9. A 6. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek — amelyek képletében

R^1 jelentése $-N(R^4)-SO_2-R^6$ általános képletű 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, hidroxialkilcsoportot vagy egy $-alk-NR^7R^8$ általános képletű csoportot hordozhat —; vagy pedig a piridil-, pirimidinil-, tiazolil- és tienilcsoportok közül választott szubsztituálatlan vagy szubsztituált heteroaromás csoport, amely szubsztituensként egy halogénatomot, egy alkil-, alkoxi-, hidroxialkil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-csoportot, egy $-CONR^7R^8$ általános képletű csoportot vagy egy hidroxialkilcsoportot hordozhat,

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

-csoportot, cianocsoportot, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 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 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ általános képletű csoportot vagy hidroxil-alkil-csoportot hordozó — heteroaromás csoport,

R^4 jelentése egy Het vagy egy Ar jelű csoport,

R^6 jelentése egy hidroxil-alkil- vagy egy alkilcsoport,

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,

Ar jelentése fenil- vagy naftilcsoport, melyek adott esetben szubsztituensként egy vagy több halogénatomot, alkil-, alkoxics csoportot, $-\text{CO-alk}$ általános képletű csoportot, cianocsoportot, egy $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{alk-NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ általános képletű csoportot, $-\text{CF}_3$ vagy $-\text{OCF}_3$ képletű csoportot, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ képletű csoportot, hidroxil- vagy hidroxil-alkil-csoportot szubsztituensként hordoz,

Het jelentése egy heterociklusos csoport a benzimidazol, benzoxazol, benzo-tiazol, benzo-tiofén, tiofén, kinazolin, kinoxalin, kinolin, pirrol, piridin, imidazol, indol, izokinolin, tiazol, tiadiazol, furán, tetrahidroizokinolin és tetrahidrokinolin közül választva, és ezek a heterociklusok adott esetben szubsztituensként egy vagy több alkil-, alkoxicsoportot, halogénatomot, alkoxi-karbonil-, oxo-, hidroxicsoportot, $-\text{OCF}_3$ vagy $-\text{CF}_3$ képletű csoportot hordoznak,

R^{13} és R^{14} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, vagy pedig R^{13} és R^{14} 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^{15} és R^{16} jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy egy alkilcsoport, vagy pedig R^{15} és R^{16} 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 —

vagy optikai izomereik és szervetlen vagy szerves savakkal képzett gyógyszerészetileg elfogadható sóik, kivéve azokat a vegyületeket, amelyek képletében R^2 és R^3 jelentése fenilcsoport és R^1 jelentése egy $-N(R^4)-SO_2-R^6$ általános képletű csoport (ahol R^4 jelentése fenilcsoport és R^6 jelentése metilcsoport).

10. A 6. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek az

$N\{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil\}-N-(6-klór-2-piridil)-metánszulfonamid,$

$N\{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil\}-N-(6-etil-2-piridil)-metánszulfonamid,$

$N\{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil\}-N-(6-kinolil)-metánszulfonamid,$

$N\{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil\}-N-(5-kinolil)-metánszulfonamid,$

$N\{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil\}-N-(5-izokinolil)-metánszulfonamid,$

$N\{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil\}-N-(3-piridil)-metánszulfonamid,$

$N\{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil\}-N-(1-oxo-3-piridil)-metánszulfonamid,$

$N-(1R,2S,4S)-biciklo[2.2.1]hept-2-il-N\{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil\}-metánszulfonamid,$

$N-(1R,2R,4S)-biciklo[2.2.1]hept-2-il-N\{1-[bisz(4-klór-fenil)-$

-metil]-3-azetidinil}-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-
-fenil)-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(2-tiazolil)-
-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3-metoxi-
-fenil)-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3-hidroxi-
-fenil)-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-[3-(hidroxi-
-metil)-fenil]-metánszulfonamid,

3-[[1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-mezil-amino]-
-benzoesav-etil-észter,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(1-izobutil-
-4-piperidil)-metánszulfonamid,

benzil-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-amin,

{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-(3,5-difluor-
-benzil)-amin,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-
-benzil)-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-[(3-piridil)-
-metil]-metánszulfonamid,

N-{1-[bisz(4-fluor-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-
-fenil)-metánszulfonamid,

(RS)-N-{1-[(4-klór-fenil)-(3-piridil)-metil]-3-azetidinil}-N-
-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid,

(R)-N-{1-[(4-klór-fenil)-(3-piridil)-metil]-3-azetidinil}-N-

-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid,
 (S)-N-{1-[(4-klór-fenil)-(3-piridil)-metil]-3-azetidinil}-N-
 -(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid,
 (RS)-N-{1-[(4-klór-fenil)-(4-piridil)-metil]-3-azetidinil}-N-
 -(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid,
 (R)-N-{1-[(4-klór-fenil)-(4-piridil)-metil]-3-azetidinil}-N-
 -(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid,
 (S)-N-{1-[(4-klór-fenil)-(4-piridil)-metil]-3-azetidinil}-N-
 -(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid,
 (RS)-N-{1-[(4-klór-fenil)-(5-pirimidinil)-metil]-3-azetidinil}-
 -N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid,
 (R)-N-{1-[(4-klór-fenil)-(5-pirimidinil)-metil]-3-azetidinil}-
 -N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid,
 (S)-N-{1-[(4-klór-fenil)-(5-pirimidinil)-metil]-3-azetidinil}-
 -N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid,
 N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-
 -fenil)-benzolszulfonamid

vegyületek vagy optikai izomerjeik illetve szervetlen vagy szerves savakkal képzett gyógyszerészetileg elfogadható sóik közül választva.

11. Az N-{1-[bisz(4-klór-fenil)-metil]-3-azetidinil}-N-(3,5-difluor-fenil)-metánszulfonamid és optikai izomerei és szervetlen vagy szerves savakkal képzett gyógyszerészetileg elfogadható sói.

12. Eljárás a 6. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek — amelyekben

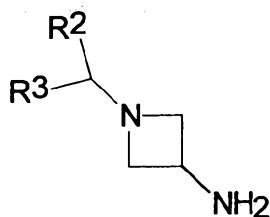
R^1 jelentése $-N(R^4)R^5$ általános képletű csoport, melyben

R^5 jelentése hidrogénatom,

R^4 jelentése $-CR^{11}R^{12}-Ar$ vagy $-CR^{11}R^{12}-Het$ általános képletű csoport, és

R^{12} jelentése hidrogénatom —

Előállítására, azzal jellemezve, hogy egy $Rb-COR^{11}$ általános képletű vegyületet (ahol R^{11} jelentése megegyezik a 6. igénypontban megadottakkal) egy



általános képletű vegyülettel reagáltatunk (ahol Rb jelentése egy Ar vagy egy Het jelű csoport, és R^2 , R^3 , R^{11} , Ar és Het jelentései megegyeznek a 6. igénypontban megadott jelentésekkel), a terméket izoláljuk, és adott esetben egy gyógyszerészetileg elfogadható sóvá alakítjuk.

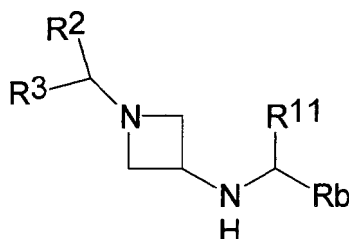
13. Eljárás a 6. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek — ahol

R^1 jelentése $-N(R^4)-CO-R^5$ általános képletű csoport, melyben

R^4 jelentése $-C(R^{11})(R^{12})-Het$ vagy $-C(R^{11})(R^{12})-Ar$ általános képletű csoport, és

R^{12} jelentése hidrogénatom —

Előállítására, azzal jellemezve, hogy egy $Hal-COR^5$ általános képletű vegyületet egy



általános képletű vegyülettel reagáltatunk (ahol Hal jelentése egy halogénatom, Rb jelentése egy Ar vagy egy Het jelű csoport, és R^2 , R^3 , R^5 , R^{11} , Ar és Het jelentései megegyeznek a 6. igénypontban megadott jelentésekkel), a terméket izoláljuk, és adott esetben egy gyógyszerészetileg elfogadható sóvá alakítjuk át.

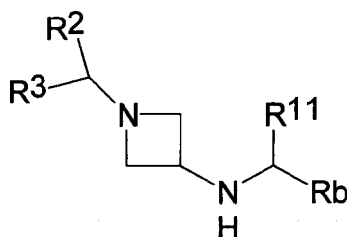
14. Eljárás a 6. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek — amelyekben

R^1 jelentése $-N(R^4)-SO_2-R^6$ általános képletű csoport, melyben

R^4 jelentése $-C(R^{11})(R^{12})-Ar$ vagy $-C(R^{11})(R^{12})-Het$ általános képletű csoport, és

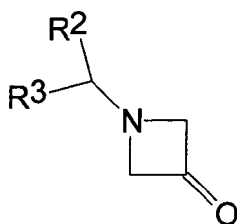
R^{12} jelentése hidrogénatom —

Előállítására, azzal jellemezve, hogy egy $Hal-SO_2-R^6$ általános képletű vegyületet egy



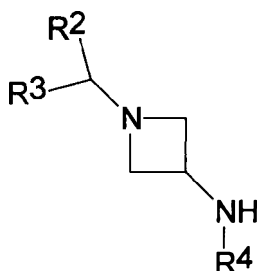
általános képletű vegyülettel reagáltatunk (ahol R^2 , R^3 , R^{11} , R^5 jelentései megegyeznek a 6. igénypontban megadott jelentésekkel, Hal jelentése egy halogénatom és Rb jelentése egy Ar vagy egy Het jelű csoport), a terméket izoláljuk, és adott esetben egy gyógyszerészetileg elfogadható sóvá alakítjuk át.

15. Eljárás a 6. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek — amelyekben R^1 jelentése $-N(R^4)R^5$ általános képletű csoport — előállítására, azzal jellemezve, hogy egy $R^5(R^4)NH$ általános képletű vegyületet egy



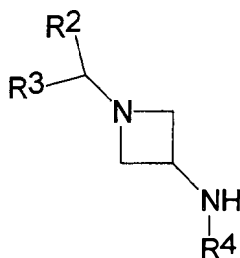
általános képletű vegyülettel reagáltatunk (ahol R^2 , R^3 , R^4 , R^5 jelentései megegyeznek a 6. igénypontban megadott jelentésekkel), a terméket izoláljuk, és adott esetben egy gyógyszerészetileg elfogadható sóvá alakítjuk át.

16. Eljárás a 6. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek — amelyekben R^1 jelentése $-N(R^4)-SO_2-R^6$ általános képletű csoport — előállítására, azzal jellemezve, hogy egy $Hal-SO_2-R^6$ általános képletű vegyületet egy



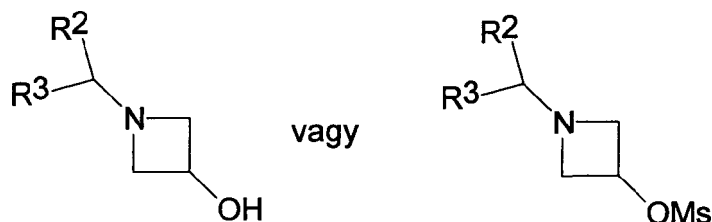
általános képletű vegyülettel reagáltatunk (ahol R^2 , R^3 , R^4 és R^6 jelentései megegyeznek a 6. igénypontban megadott jelentésekkel és Hal jelentése egy halogénatom), a terméket izoláljuk, és adott esetben egy gyógyszerészetileg elfogadható sóvá alakítjuk át.

17. Eljárás a 6. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek — amelyekben R^1 jelentése $-N(R^4)COR^5$ általános képletű csoport — előállítására, azzal jellemezve, hogy egy $Hal-COR^6$ általános képletű vegyületet egy



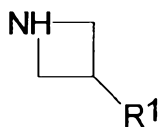
általános képletű vegyülettel reagáltatunk (ahol R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentései megegyeznek a 6. igénypontban megadott jelentésekkel és Hal jelentése egy halogénatom), a terméket izoláljuk, és adott esetben egy gyógyszerészetileg elfogadható sóvá alakítjuk át.

18. Eljárás a 6. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek — amelyekben R^1 jelentése $-N(R^4)-SO_2-R^6$ általános képletű csoport, és R^4 jelentése Het vagy Ar jelű csoport — előállítására, azzal jellemezve, hogy egy $Rd-NH-SO_2-R^6$ általános képletű vegyületet egy



általános képletű vegyülettel reagáltatunk (Rd jelentése egy Ar vagy egy Het jelű csoport, R^2 , R^3 és R^6 jelentései megegyeznek a 6. igénypontban megadott jelentésekkel és Ms jelentése mezil-oxi-csoport), a terméket izoláljuk, és adott esetben egy gyógyszerészetileg elfogadható sóvá alakítjuk át.

19. Eljárás a 6. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy egy $R^2-CHBr-R^3$ általános képletű vegyületet egy



általános képletű vegyülettel reagáltatunk (R^1 , R^2 és R^3 jelentései megegyeznek a 6. igénypontban megadott jelentésekkel), a terméket izoláljuk, és adott esetben egy gyógyszerészetileg elfogadható sóvá alakítjuk át.

21. Eljárás a 6. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek — amelyek képletében R^1 jelentése $-N(R^4)-SO_2-R^6$ általános képletű csoport, ahol R^4 jelentése fenilcsoport, mely szubsztituensként 1-pirrolidinil-csoportot hordoz — előállítására, azzal jellemezve, hogy egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet — amelynek képletében R^1 jelentése $-N(R^4)-SO_2-R^6$ általános képletű csoport, és R^4 jelentése fenilcsoport, mely egy halogénatomot szubsztituensként hordoz — pirrolidinnel reagáltatunk, a terméket izoláljuk, és adott esetben egy gyógyszerészetiileg elfogadható sóvá alakítjuk.

[Handwritten signature]

map nekuil

2004. 04. 07. PK