P0200248

PAJZSMIRIGY-RECEPTOR LIGANDUMKÉNT ALKALMAZHATÓ OXÁMSAV-SZÁRMAZÉKOK, AZOKAT HATÓANYAGKÉNT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK, ~~ÉS KÉSZLETEK~~, VALAMINT ALKALMAZÁSUK

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány (I) általános képletű vegyületekre, azok gyógyszer elővegyületeire, geometriai és optikai izomereire, valamint a vegyületek, a gyógyszer elővegyületek, a geometriai és optikai izomerek gyógyászatilag elfogadható sóira vonatkozik. Az (I) általános képletben:

R^1, R^2, R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, halogénatom, alkilcsoport, -CN, $-OCF_3$ képletű csoport vagy –O-alkilcsoport; W jelentése O, S(O), CH_2 vagy NR^9

R^4 jelentése valamilyen szerves csoport, azzal a feltétellel, hogy amennyiben R^5 fluoratomtól eltérő, R^4 jelentése $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-C(O)NR^9R^{10}$, -(1-6 szénatomos alkil)NR^9R^{10}, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, -(1-6 szénatomos alkil)-OR^{11}, $-OR^{11}$ vagy $-S(O)_aR^{12}$ csoport; vagy

R^3 és R^4 együtt valamilyen karbociklusos gyűrűt vagy valamilyen heterociklusos gyűrűt alkothatnak;

R^5 jelentése fluoratom, hidroxil-, alkoxicsoport vagy $-OC(O)R^9$ általános képletű csoport; vagy

R^4 és R^5 együtt valamilyen heterociklusos gyűrűt alkothatnak;

R^6 jelentése hidrogén-, halogénatom, alkil- vagy trifluormetilcsoport;

R^7 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R^8 jelentése $-OR^9$ vagy $-NR^{19}R^{20}$;

R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül valamilyen szerves csoport, vagy valamilyen heterociklusos gyűrűt alkothatnak, amely adott esetben egy további heterocsoportot tartalmazhat, és adott esetben egy vagy több, egymástól független csoporttal szubsztituálva lehet;

R^{11} és R^{12} jelentése egymástól függetlenül valamilyen szerves csoport;

E 0200243 KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

PAJZSMIRIGY-RECEPTOR LIGANDUMKÉNT ALKALMAZHATÓ OXÁMSAV-SZÁRMAZÉKOK, AZOKAT HATÓANYAGKÉNT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK, ~~ÉS KÉSZLETEK~~ VALAMINT ALKALMAZÁSUK

A találmány tárgyát új pajzsmirigy-receptor ligandumok, közelebbről olyan új oxámsavak és származékaik képezik, amelyek alkalmazhatóak elhízás, hiperlipidémia, glaukóma, szívritmuszavar, bőrgyógyászati rendellenességek, pajzsmirigy betegségek, hipotireózis és az ezekhez kapcsolódó betegségek, valamint olyan betegségek mint a cukorbetegség, ateroszklerózis, magas vérnyomás betegség, szívkoszorúér betegség, hiperkoleszterinémia, depresszió vagy csontritkulás kezelésére. Ugyancsak a találmány tárgyát képezik a fenti betegségek és rendellenességek kezelésére szolgáló módszerek, gyógyszerészeti készítmények és készletek.

Általánosságban elfogadott elmélet szerint a pajzsmirigy hormonok, különösen a biológiailag aktív jódtironinok, nélkülözhetetlenek a fejlődésben és az anyagcsere homeosztázisának fenntartásában. A pajzsmirigy hormonok serkentik a koleszterin epesavakká való átalakulását és fokozzák a zsírsejtek más hormonokra adott lipolitikus válaszát.

A pajzsmirigy hormonok ugyancsak befolyásolják, úgy közvetlenül mint közvetve, például az anyagcsere fokozásával a szívizom működését. Így például hipertireózisban szenvedő betegeknél tachycardia, megnövekedett pulzustérfogat, megnövekedett szív index, szív hipertrófia, csökkent perifériás érellenállás és megnövekedett pulzusnyomás figyelhető meg.

A pajzsmirigy működésének elégtelenségét általában hormonpótlással kezelik, így a betegeknek természetben előforduló pajzsmirigy hormonokat vagy az ilyen vegyületek tiromimetikum analógjait – olyan vegyületek, amelyek utánozzák a pajzsmirigy hormonok hatásait - adagolnak.

A természetben előforduló két pajzsmirigy hormon, nevezetesen a tiroxin vagy más nevén 3,5,3',5'-tetrajód-L-tironin (általában „T_4"-ként említik) és a 3,5,3'-trijód-L-tironin (általában „T_3"-ként említik) kémiai szerkezetét a T_4, valamint a T_3 képlettel

ábrázoljuk. A kettő közül a T_3 biológiailag aktívabb, és amint az a szerkezeti képletből is megítélhető, az 5'-helyzetű jódatom hiányában tér el a T_4-től.

A T_3 közvetlenül a pajzsmirigyben vagy közvetve a perifériás szövetekben termelődhet, ahol az 5'-jódot a dejodináz enzimek távolítják el. Gyakran a tiromimetikum analógok szerkezetét a T_3 szerkezetével hasonlatosra tervezik. Továbbá ismertek a T_3 természetben előforduló metabolitjai.

Amint azt a fentiekben már említettük, a pajzsmirigy hormonok befolyásolják a szívműködést, így például fokozzák a szívfrekvenciát, és ennek megfelelően a felhasznált oxigén mennyiségét. Miközben a fokozott oxigénfogyasztás bizonyos kívánt anyagcsere hatásokhoz vezet, egyidejűleg fokozott terhelést róhat a szívre, amelynek következményeképpen károsító mellékhatások fejlődhetnek ki. Ennek megfelelően – amint az a szakirodalomban is ismert, így például amint azt a A. H. Underwood, és munkatársai, Nature, Vol. 324: pp. 425-429 (1986), szakirodalmi helyen ismertetik - számos erőfeszítést tettek olyan pajzsmirigy hormon analógok kifejlesztésére, amelyek anélkül csökkentik a szérum lipid- és koleszterintartalmát, hogy a szívműködésre a fenti nem kívánatos károsító hatásokat fejtenék ki.

Az US-4766121; US-4826876; US-4910305 valamint US-5061798 szabadalmi leírásokban bizonyos pajzsmirigy hormon mimetikumokat, nevezetesen 3,5-dibróm-3'-[6-oxo-3(1H)-piridazinil-metil]-tironokat ismertetnek.

Az US-5284971 szabadalmi leírásban bizonyos tiromimetikum koleszterinszint csökkentő szereket, nevezetesen 4-(3-ciklohexil-4-hidroxi- vagy -metoxi-fenilszulfonil)-3,5-dibróm-fenilecetsav-származékokat ismertetnek.

Az US-5401772; US-5654468; valamint az US-5569674 szabadalmi leírásokban bizonyos lipidszint csökkentő vegyületeket, nevezetesen olyan heteroecetsav-származékokat ismertetnek, amelyek patkánymáj mag- és plazmamembrán készítményeket felhasználó kötődési vizsgálatokban versengenek a radioaktív izotóppal jelzett T_3-mal.

Bizonyos oxámsavak és származékaik ismertek a szakirodalomban, így például az US-4069343 szabadalmi leírásban bizonyos, az azonnali típusú hiper-

szenzitivitási reakciót megelőző oxámsavakat ismertetnek. Az US-4554290 szabadalmi leírásban állati és növényi kártevőket szabályozó oxámsavakat ismertetnek; az US-5401772 szabadalmi leírásban bizonyos lipidszint csökkentő oxámsavakat ismertetnek; az US-5232947 szabadalmi leírásban az agy károsodott cerebrális funkcióit fokozó hatású oxámsavak alkalmazását ismertetik; az EP-580550 számú európai szabadalmi közzétételi iratban bizonyos koleszterinszintet csökkentő oxámsav-származékokat ismertetnek.

A szakirodalomban ismertek továbbá a pajzsmirigy hormonoknak bizonyos oxámsavval alkotott származékai. Így például N. Yokoyama és munkatársai, a Joumal of Medicinal Chemistry, 38 (4): 695-707 (1995) szakirodalmi helyen a T_3 olyan természetben előforduló metabolitját ismertették, amelyben a $-CH_2$ csoport –NH csoportra történő cseréjével $-HNCOCO_2H$ csoportot állítottak elő. Ehhez hasonlóan R. E. Steele és munkatársai, International Congressional Service (Atherosclerosis X) 1066: 321-324 (1995), valamint Z. F. Stephan és munkatársai, Atherosclerosis, 126: 53-63 (1996) szakirodalmi helyeken bizonyos lipidszint csökkentő tiromimetikumként hasznosítható, nem kívánt kardiális mellékhatásoktól mentes oxámsav-származékokat ismertetnek.

A fentiekben ismertetett szakirodalmi helyeket hivatkozásként építjük be leírásunkba.

A találmány az (I) általános képletű vegyületekre, azok gyógyszer elővegyületeire, geometriai és optikai izomereire, valamint a vegyületek, a gyógyszer elővegyületek, a geometriai és optikai izomerek gyógyászatilag elfogadható sóira vonatkozik, ahol a képletben:

R^1, R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, trifluormetil-, -CN, $-OCF_3$ vagy –O-(1-6 szénatomos alkil)-csoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy adott esetben egymástól függetlenül egy-három Z csoporttal szubsztituált 1-12 szénatomos alkilcsoport, 2-12 szénatomos alkenilcsoport, -CN csoport, aril-, heteroaril-, 3-10 szénatomos cikloalkil-, heterocikloalkilcsoport, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-C(O)NR^9R^{10}$, -(1-6 szénatomos alkil)-

NR^9R^{10}, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, -(1-6 szénatomos alkil)-OR^{11}, $-OR^{11}$ vagy $-S(O)_aR^{12}$ általános képletű csoport, azzal a feltétellel, hogy amennyiben R^5 fluoratomtól eltérő, R^4 jelentése $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-C(O)NR^9R^{10}$, -(1-6 szénatomos alkil)NR^9R^{10}, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, -(1-6 szénatomos alkil)-OR^{11}, $-OR^{11}$ vagy $-S(O)_aR^{12}$ csoport; vagy

R^3 és R^4 együtt egy (A) jelű $-(CH_2)_b-$ képletű karbociklusos gyűrűt vagy egy (A) jelű $Q-(CH_2)_c-$ vagy $-(CH_2)_j-O-(CH_2)_k-$ képletű - ahol Q jelentése oxigén- vagy kénatom vagy NR^{17} általános képletű csoport - heterociklusos gyűrűt alkothatnak, ahol az (A) jelű karbociklusos gyűrű és az (A) jelű heterociklusos gyűrű egymástól függetlenül adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal vagy oxocsoporttal lehet szubsztituálva;

R^5 jelentése fluoratom, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxicsoport vagy $OC(O)R^9$ általános képletű csoport; vagy

R^4 és R^5 együtt egy (B) jelű $-CR^9=CR^{10}-NH-$, $-N=CR^9-NH-$, $-CR^9=CH-O-$ vagy $-CR^9=CH-S$ képletű heterociklusos gyűrűt alkothatnak;

R^6 jelentése hidrogén-, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy trifluormetilcsoport;

R^7 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^8 jelentése $-OR^9$ vagy $-NR^{19}R^{20}$ általános képletű csoport;

R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül (a) hidrogénatom, (b) adott esetben egymástól függetlenül egy vagy több (V) képletű csoporttal szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, (c) 2-12 szénatomos alkenil-, (d) adott esetben egymástól függetlenül egy vagy több 1-6 szénatomos alkil-, 2-5 szénatomos alkinil-, 3-10 szénatomos cikloalkilcsoporttal, -CN, oxocsoporttal, $-NR^{13}R^{14}$, $-OR^{18}$, $-COOR^{18}$ általános képletű csoporttal vagy adott esetben X és Y csoporttal szubsztituált arilcsoporttal szubsztituált 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport, (e) adott esetben X és Y csoporttal szubsztituált arilcsoport, vagy (f) adott esetben X és Y csoporttal szubsztituált het-csoport; vagy

R^9 és R^{10} együtt olyan (C) jelű heterociklusos gyűrűt alkothatnak, amely adott esetben egy további heterocsoportot, például -O-, $-NR^{13}-$ vagy -S- csoportot tartal-

mazhat, és adott esetben egyszeresen vagy többszörösen helyettesítve lehet egymástól függetlenül választott 1-5 szénatomos alkil-, oxo-, $-NR^{13}R^{14}$, $-OR^{18}$, $-C(O)_2R^{18}$, -CN, $-C(O)R^9$ általános képletű csoporttal, adott esetben X és Y csoporttal szubsztituált arilcsoporttal, adott esetben X és Y csoporttal szubsztituált het csoporttal, 5-6 szénatomos spirocikloalkil-csoporttal vagy valamely (B) jelű karbociklusos gyűrűvel, így például 5-, 6-, 7- vagy 8-tagú, részlegesen vagy teljesen telített gyűrűvel vagy telítetlen karbociklusos gyűrűvel lehet szubsztituálva, beleértve az olyan biciklusos csoportokat is, amelyekben a fenti (B) jelű karbociklusos gyűrű valamely (C) jelű karbociklusos, 5-, 6-, 7- vagy 8-tagú, részlegesen vagy teljesen telített vagy telítetlen karbociklusos gyűrűvel van fuzionálva;

R^{11} jelentése adott esetben egy vagy több, egymástól függetlenül valamely (V) jelű csoporttal szubsztituált 1-12 szénatomos alkilcsoport, 2-12 szénatomos alkenil-, 3-10 szénatomos cikloalkil-, trifluormetil-, difluorometil-, monofluorometil-, adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált aril-, adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált het-csoport, $-C(O)NR^9R^{10}$ vagy $-C(O)R^9$ általános képletű csoport;

R^{12} jelentése adott esetben egy vagy több, egymástól függetlenül valamely (V) jelű csoporttal szubsztituált 1-12 szénatomos alkilcsoport, 2-12 szénatomos alkenil-, 3-10 szénatomos cikloalkil-, adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált aril- vagy adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált het-csoport;

R^{13} és R^{14} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, (1-6 szénatomos alkil)-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport, adott esetben (X) vagy (I) képletű csoporttal szubsztituált aril-, adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált het-, adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált –(1-4 szénatomos alkil)-aril-, adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált –(1-4 szénatomos alkil)-heterociklusos-, –(1-4 szénatomos alkil)-hidroxil-, egy vagy több halogénatommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-, 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport vagy (1-4 szénatomos alkil)-

$CON^{15}R^{16}$ általános képletű csoport,

R^{15} és R^{16} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-10 szénatomos cikloalkil- vagy adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált arilcsoport;

R^{17} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, $-COR^9$ vagy $-SO_2R^9$ általános képletű csoport;

R^{18} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, -(1-6 szénatomos alkil)-(1-6 szénatomos alkoxi)-, adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált aril-, adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált het-, adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált –(1-4 szénatomos alkil)-aril-, adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált –(1-4 szénatomos alkil)-het-, -(1-4 szénatomos alkil)-hidroxi-, egy vagy több halogénatommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-, 3-10 szénatomos cikloalkil-, -(1-4 szénatomos alkil)-(1-4 szénatomos alkoxi)csoport vagy –(1-4 szénatomos alkil)-$CON^{15}R^{16}$ általános képletű csoport;

R^{19} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^{20} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

W jelentése oxigénatom, $S(O)_d$, CH_2 vagy NR^9 általános képletű csoport;

(Z) jelű csoport jelentése halogénatom, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxi-, oxo-, -CN, aril-, heteroaril-, 3-10 szénatomos cikloalkil-, heterocikloalkil-csoport, $-S(O)_aR^{12}$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-C(O)R^9R^{10}$ vagy $-NR^9R^{10}$ általános képletű csoport;

(V) jelű csoport jelentése halogénatom, $-NR^{13}R^{14}$, $-OR^9$ általános képletű csoport, $-OCF_3$, oxo-, trifluorometil-, -CN, 3-10 szénatomos cikloalkil-, adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált aril- vagy adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált het-csoport;

het-csoport jelentése (D) képletű heterociklusos gyűrű, így például 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-tagú, részlegesen vagy teljesen telített vagy telítetlen heterociklusos gyűrű, amely 1-4 heteroatomot, így egymástól függetlenül nitrogén-, oxigén- és/vagy

kénatomot tartalmaz, ideértve bármely olyan biciklusos csoportot, amelyben a fenti (D) képletű heterociklusos gyűrű egy benzolgyűrűvel vagy (E) képletű heterociklusos gyűrűvel, így például olyan 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-tagú, részlegesen vagy teljesen telített, vagy telítetlen heterociklusos gyűrűvel fuzionált, amely 1-4 heteroatomot, így egymástól függetlenül nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot tartalmaz;

X és Y képletű csoport jelentése egymástól függetlenül (a) hidrogénatom, (b) halogénatom, (c) trifluorometil-, (d) $-OCF_3$, (e) –CN csoport, (f) adott esetben egy vagy több szubsztituenssel, így egymástól függetlenül halogénatommal, $-OCF_3$, $-CF_3$ vagy fenilcsoporttal szubsztituált, 1-6 szénatomos alkilcsoport, (g) 1-6 szénatomos alkoxicsoport, (h) adott esetben egy vagy több szubsztituenssel, így egymástól függetlenül halogénatommal, $-OCF_3$, $-CF_3$, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált arilcsoport, (i) $-C(O)_2R^{13}$, (j) $-C(O)NR^{13}R^{14}$, (k) $-C(O)R^{13}$, (l) $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ vagy (m) $-NR^{13}C(O)R^{14}$ általános képletű csoport; vagy bármely X és Y azonos szubsztituensben együtt (a) (D) jelű $-(CH_2)_e-$ általános képletű karbociklusos gyűrűt vagy (b) (F) jelű, így $-O(CH_2)_fO-$, $(CH_2)_gNH-$ vagy -CH=CHNH- általános képletű heterociklusos gyűrűt alkothatnak;

a és d jelentése egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2;

b jelentése 3, 4, 5, 6 vagy 7;

c, f, g, j és k jelentése egymástól függetlenül 2, 3, 4, 5 vagy 6; és

e jelentése 3, 4, 5, 6 vagy 7.

A találmány oltalmi körébe tartozó vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak egyik előnyös csoportját képezik az olyan az A csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében W jelentése oxigénatom.

A fenti A csoportba tartozó vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan a B csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^1 a

3-helyzetben található, R^2 az 5-helyzetben található, R^3 a 2'-helyzetben található, R^4 a 3'-helyzetben található, R^5 a 4'-helyzetben található, és R^6 az 5'-helyzetben található.

A fenti B csoportba tartozó vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan a C csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^3 jelentése hidrogénatom vagy R^3 és R^4 együtt (A) jelű $-(CH_2)_b-$ általános képletű karbociklusos gyűrűt vagy (A) jelű heterociklusos gyűrűt, így olyan $-Q-(CH_2)-$ vagy $-(CH_2)_j-Q-(CH_2)_k-$ általános képletű csoportot alkotnak, amelyben Q jelentése oxigén- vagy kénatom vagy NR^{11} általános képletű csoport, és ahol a fenti (A) jelű karbociklusos gyűrű, valamint a fenti (A) jelű heterociklusos gyűrű adott esetben egymástól függetlenül egy vagy több 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal vagy oxocsoporttal lehet szubsztituálva; R^5 jelentése hidroxilcsoport; R^6 jelentése hidrogénatom, és R^7 jelentése hidrogénatom.

A fenti C csoportba tartozó vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan a D csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül metilcsoport, bróm- vagy klóratom, és R^8 jelentése hidroxil-, metoxi-, etoxi-, izopropoxi-, NH_2 vagy $NH(CH_3)$ csoport.

A fenti D csoportba tartozó vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan az E csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^4 jelentése $S(O)_2NR^9R^{10}$, és R^{10} jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

A fenti E csoportba tartozó vegyületek közül különösen előnyösek az olyan vegyületek és azok a gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében (a) R^1 jelentése klóratom, R^2 jelentése metilcsoport, R^8 jelentése etoxi- vagy hidroxicsoport, R^9 jelentése etilcsoport, és R^{10} jelentése hidrogénatom, (b) R^1 jelentése klóratom, R^2 jelentése metilcsoport, R^8 jelentése etoxi- vagy hidroxicsoport, R^9 jelentése n-butilcsoport, és R^{10} jelentése hidrogénatom, (c) R^1 jelentése klóratom, R^2 jelentése

metilcsoport, R^8 jelentése etoxi- vagy hidroxicsoport, R^9 jelentése -CH_2-ciklopropil-csoport, és R^{10} jelentése hidrogénatom valamint (d) R^1 jelentése klóratom, R^2 jelentése metilcsoport, R^8 jelentése izopropoxi- vagy hidroxicsoport, R^9 jelentése ciklopropilcsoport, és R^{10} jelentése hidrogénatom.

A fenti D csoportba tartozó vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan az F csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^4 jelentése $S(O)_2NR^9R^{10}$ általános képletű csoport, ahol R^9 és R^{10} az őket hordozó nitrogénatommal együtt az $N(CH_2)_4$, $N(CH_2)_5$ képletű csoportot, morfolino-csoportot vagy az (a) képletű csoportot alkotják.

A fenti F csoportba tartozó vegyületek közül különösen előnyösek az olyan vegyületek és azok a gyógyászatilag elfogadható sói, amelyek képletében R^9 és R^{10} az őket hordozó nitrogénatommal együtt az $N(CH_2)_4$ képletű csoportot alkotják.

A fenti E csoportba tartozó vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan a G csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^9 jelentése hidrogénatom, izopropil-, -CH_2-2-tienil-, -CH_2-ciklopropil-, ciklopropil-, -$(CH_2)_2$0H, exo-2-norbornil-, metil-, etil-, 4-fluorfenil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, n-propil-, n-butil-, n-pentil-, n-hexil-, n-oktil vagy n-decil-csoport.

A fenti G csoportba tartozó vegyületek közül különösen előnyösek az olyan vegyületek és azok a gyógyászatilag elfogadható sói, amelyek képletében (a) R^1 jelentése klóratom, R^2 jelentése metilcsoport, R^8 jelentése hidroxi- vagy etoxicsoport, R^9 jelentése ciklopropilcsoport, és R^{10} jelentése hidrogénatom, (b) R^1 jelentése metilcsoport, R^2 jelentése metilcsoport, R^8 jelentése hidroxi- vagy etoxicsoport, R^9 jelentése ciklopropilcsoport, és R^{10} jelentése metilcsoport, (c) R^1 jelentése metilcsoport, R^2 jelentése metilcsoport, R^8 jelentése hidroxi- vagy etoxicsoport, R^9 jelentése ciklobutilcsoport, és R^{10} jelentése metilcsoport, (d) R^1 jelentése metilcsoport, R^2 jelentése metilcsoport, R^8 jelentése hidroxi- vagy etoxicsoport, R^9 jelentése ciklopropilcsoport és R^{10} jelentése hidrogénatom, valamint (e) R^1 jelentése metilcsoport,

R^2 jelentése metilcsoport, R^8 jelentése hidroxi- vagy etoxicsoport, R^9 jelentése ciklobutilcsoport, és R^{10} jelentése hidrogénatom.

A fenti D csoportba tartozó vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan a J csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^4 jelentése $-C(O)NR^9R^{10}$ általános képletű csoport, és R^{10} jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport.

A fenti J csoportba tartozó vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan a K csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^9 jelentése metil-, etil-, izopropil-, n-propil, izobutil-, n-butil-, n-pentil-, n-hexil-, 4-fluorfenil-, $-CH_2$-2-tienil-, ciklopropil-, $-CH_2$-ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, $-CH_2$-ciklohexil-, endo-2-norbornil-, exo-2-norbornil-, (*S*)-1-feniletil-, (*R*)-1-feniletil-, $-CH_2$-2-klórfenil-, $-CH_2$-4-klórfenil-, $-CH_2$-4-fluorfenil-, $-CH_2$-3-klór-4-fluorfenil-, $-CH_2$-2-klór-4-fluorfenil-, $-CH_2$-2-fluor-4-klórfenil-, $-CH_2$-3,4-difluorfenil-, $-CH_2$-4-izopropilfenil-, $-CH_2$-2,3-diklórfenil-, $-CH_2$-2,4-diklórfenil-, $-CH_2$-3,4-diklórfenil-, $-CH_2$-3-trifluormetil-4-klórfenil-, 4-fenil-fenil-, 3-(2,4-dimetil)pentil-, (*R*)-1-(1-naftit)etil-, 1,1-dimetilpropil-, 1,2-dimetilpropil-, 2,2-dimetilpropil-, (*R*)-1-(2-naftil)etil-, (*R*)-2-(1-naftil)-etil-, $-CH_2$-(1-naftil)-, (*R*)-1-ciklohexil-etil-, (*S*)-1-ciklohexil-etil-, $-CH_2$-3,4-metilén-dioxifenil-, $-CH_2$-4-t-butilfenil-, $-CH_2$-2,3-diklórfenil-, 1-indanil-, (*R*)-1-indanil-, (*S*)-1-indanil-, 5-indanil-, 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftil)- vagy (*R*)-1-ciklohexiletil-csoport.

A fenti K csoportba tartozó vegyületek közül különösen előnyösek az olyan vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sói, amelyek képletében (a) R^1 jelentése klóratom, R^2 jelentése klóratom, R^8 jelentése hidroxi- vagy etoxicsoport, R^9 jelentése 3-(2,4-dimetil)pentilcsoport, és R^{10} jelentése hidrogénatom, (b) R^1 jelentése metilcsoport, R^2 jelentése metilcsoport, R^8 jelentése hidroxi- vagy etoxicsoport, R^9 jelentése ciklopropilcsoport, és R^{10} jelentése metilcsoport, (c) R^1 jelentése metilcsoport, R^2 jelentése metilcsoport, R^8 jelentése hidroxi- vagy etoxicsoport, R^9 jelentése ciklobutilcsoport, és R^{10} jelentése metilcsoport, (d) R^1 jelentése metilcsoport, R^2

jelentése metilcsoport, R^8 jelentése hidroxi- vagy etoxicsoport, R^9 jelentése 3-(2,4-dimetil)pentilcsoport, és R^{10} jelentése hidrogénatom, (e) R^1 jelentése metilcsoport, R^2 jelentése metilcsoport, R^8 jelentése hidroxi- vagy etoxicsoport, R^9 jelentése n-pentilcsoport, és R^{10} jelentése metilcsoport, (g) R^1 jelentése metilcsoport, R^2 jelentése metilcsoport, R^8 jelentése hidroxi- vagy etoxicsoport, R^9 jelentése izopropilcsoport, és R^{10} jelentése metilcsoport, (h) R^1 jelentése metilcsoport, R^2 jelentése metilcsoport, R^8 jelentése hidroxi- vagy etoxi- vagy NH_2 csoport, R^9 jelentése ciklobutilcsoport, és R^{10} jelentése metilcsoport, valamint (i) R^1 jelentése klóratom, R^2 jelentése klóratom, R^8 jelentése hidroxi- vagy etoxicsoport, R^9 jelentése ciklobutilcsoport, és R^{10} jelentése metilcsoport.

A fenti csoportba tartozó vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan az L csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^4 jelentése $-C(O)NR^9R^{10}$ általános képletű csoport, R^9 és R^{10} az őket hordozó nitrogénatommal együtt $N(CH_2)_7$, $N(CH_2)_6$, $N(CH_2)_5$, $N(CH_2)_4$ képletű csoportot, morfolinocsoportot, (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i) vagy (j) képletű csoportot alkotnak.

A fenti D csoportba tartozó vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan az M csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^4 jelentése $-CH_2NR^9R^{10}$ általános képletű csoport, és R^{10} jelentése hidrogénatom, metil- vagy $-COCH_3$ csoport.

A fenti M csoportba tartozó vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan az N csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^9 jelentése metil-, n-propil-, izopropil-, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, exo-2-norbornil-, $-CH_2$-4-fluorfenil-, $-CH_2$-4-klórfenil-, $-CH_2$-4-izopropilfenil-, $-CH_2$-3,4-metiléndioxifenil-, (*R*)-1-(1-naftil)etil-, (*R*)-1-feniletil-, (*S*)-1-feniletil-, (*R*)-1-ciklohexiletil-, 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftil)-, 1-indanil- vagy $-CH_2$-(1-naftil)-csoport.

A fenti M csoportba tartozó vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható

sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan az O csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^9 és R^{10} az őket hordozó nitrogénatommal együtt $N(CH_2)_6$ képletű csoportot, morfolino-csoportot, (a), (c), (d) vagy (e) képletű csoportot alkotnak.

A fenti D csoportba tartozó vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan a P csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^4 jelentése $-NHCOR^9$ általános képletű csoport.

A fenti P csoportba tartozó vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan a Q csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^9 jelentése ciklopropil- vagy ciklobutilcsoport.

A fenti D csoportba tartozó vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan az R csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^4 jelentése $-S(O)_2R^{12}$ általános képletű csoport, ahol R^{12} jelentése 4-klórfenil-, fenil-, 1-naftil-, 2-naftil-, CH_2-ciklopropil-, izopropil-, CH_2-ciklobutil-, CH_2-ciklohexil-, ciklopentil-, CH_2-4-fluorfenil-, 4-tolil-, metil-, etil-, n-butil-, CH_2-fenil- vagy n-propil-csoport.

A fenti R csoportba tartozó vegyületek közül különösen előnyösek az olyan vegyületek és azok a gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében (a) R^1 jelentése klóratom, R^2 jelentése klóratom, R^8 jelentése hidroxi- vagy etoxicsoport, és R^{12} jelentése etilcsoport, (b) R^1 jelentése klóratom, R^2 jelentése klóratom, R^8 jelentése hidroxi- vagy etoxicsoport, és R^{12} jelentése $-CH_2$-ciklobutilcsoport (c) R^1 jelentése klóratom, R^2 jelentése klóratom, R^8 jelentése hidroxi- vagy etoxicsoport, és R^{12} jelentése $-CH_2$-ciklohexilcsoport, (d) R^1 jelentése klóratom, R^2 jelentése klóratom, R^8 jelentése hidroxi- vagy etoxicsoport, és R^{12} jelentése ciklopentilcsoport, (e) R^1 jelentése klóratom, R^2 jelentése klóratom, R^8 jelentése hidroxi- vagy etoxicsoport, és R^{12} jelentése $-CH_2$-ciklopropilcsoport, (f) R^1 jelentése klóratom, R^2 jelentése klóratom, R^8 jelentése hidroxi- vagy etoxicsoport, és R^{12} jelentése $-CH_2$-ciklobutilcsoport, valamint

(g) R^1 jelentése metilcsoport, R^2 jelentése metilcsoport, R^8 jelentése hidroxi- vagy etoxicsoport, és R^{12} jelentése -CH_2-ciklopropilcsoport.

A fenti B csoportba tartozó vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan az S csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül metilcsoport, bróm- vagy klóratom, R^3 jelentése hidrogénatom, R^4 és R^5 együtt (k) általános képletű csoportot alkotnak, R^6 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése hidrogénatom, R^8 jelentése etoxi-, hidroxi- vagy NH_2 csoport, és R^{10} jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

A fenti D csoportba tartozó vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan a T csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^3 jelentése hidrogénatom, és R^4 jelentése -OR^{11} általános képletű csoport.

A fenti T csoportba tartozó vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan az U csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^{11} jelentése fenil-, 4-klórfenil- vagy 4-fluorofenilcsoport.

A fenti D csoportba tartozó vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan a V csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^3 jelentése hidrogénatom, és R^4 jelentése -(1-6 szénatomos alkil)-OR^{11} általános képletű csoport. A V csoportba tartozó vegyületek közül különösen előnyösek az olyan (I) általános képletű vegyületek, melyek képletében R^4 jelentése -CH_2-OR^{11} általános képletű csoport.

A fenti V csoportba tartozó vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan a W csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^{11} jelentése fenil- vagy 4-fluorofenil-csoport.

A fenti D csoportba tartozó vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható

sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan az X csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^3 és R^4 együtt (A) jelű $-(CH_2)_b-$ általános képletű karbociklusos gyűrűt vagy (A) jelű $-Q-(CH_2)_c$ vagy $-(CH_2)_j-Q-(CH_2)_k-$ általános képletű - ahol Q jelentése oxigén- vagy kénatom vagy NR^{11} általános képletű csoport – heterociklusos gyűrűt alkotnak, és ahol az (A) jelű karbociklusos gyűrű és (A) jelű heterociklusos gyűrű egymástól függetlenül adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal vagy oxocsoporttal lehet szubsztituálva.

A fenti X csoportba tartozó vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan az Y csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^3 és R^4 együtt (A) jelű karbociklusos gyűrűt alkotnak.

A fenti Y csoportba tartozó vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan a Z csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^3 és R^4 együtt $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ vagy $-(CH_2)_4-$ képletű csoportot alkotnak.

A fenti Z csoportba tartozó vegyületek közül különösen előnyösek az olyan vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sói, amelyek képletében (a) R^1 jelentése metilcsoport, R^2 jelentése metilcsoport, R^8 jelentése hidroxi- vagy etoxicsoport, és R^3 és R^4 együtt $-(CH_2)_3-$ képletű csoportot alkotnak, (b) R^1 jelentése klóratom, R^2 jelentése metilcsoport, R^8 jelentése hidroxi- vagy etoxicsoport, és R^3 és R^4 együtt $-(CH_2)_3-$ képletű csoportot alkotnak, és (c) R^1 jelentése metilcsoport, R^2 jelentése metilcsoport, R^8 jelentése hidroxi- vagy etoxicsoport, és R^3 és R^4 együtt $-(CH_2)_4-$ képletű csoportot alkotnak.

A fenti vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóiknak további előnyös csoportját képezik az olyan az AA csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^8 jelentése $-OR^9$ általános képletű csoport.

A fenti AA csoportba tartozó vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható

sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan az AB csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^9 jelentése 1-12 szénatomos alkilcsoport.

A fenti AB csoportba tartozó vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan az AC csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^9 jelentése metil-, izopropil- vagy etilcsoport.

A fenti AC csoportba tartozó vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan az AD csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^9 jelentése etilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóinak, gyógyszer elővegyületeinek, geometriai és optikai izomereinek előnyös csoportját alkotják az olyan sók, gyógyszer elővegyületek, geometriai és optikai izomerek, amelyekben a só kálium- vagy nátriumsó.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös AE csoportját alkotják az alábbi vegyületek, azok gyógyszer elővegyületei, geometriai és optikai izomerei, valamint a gyógyászatilag elfogadható sóik, ezek gyógyszer elővegyületei és izomerei:

N-[3-klór-4-(3-ciklopropilszulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav,

N-[4-(3-ciklopropilszulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav,

N-{4-[3-(ciklobutil-metil-karbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav,

N-{3-klór-4-[3-(ciklobutil-metil-karbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav,

N-[4-(7-hidroxi-indán-4-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav,

N-{3,5-diklór-4-[3-(ciklobutil-metil-karbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámsav,

N-[3,5-diklór-4-(3-ciklopentánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav,

N-[3,5-diklór-4-(3-ciklopropilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav,

N-[3,5-diklór-4-(3-ciklobutilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav,

N-[4-(3-ciklopropilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav,

N-[3-klór-4-(3-ciklobutilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav,

N-[4-(3-ciklobutilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimeti!-fenil]-oxámsav,

N-[4-(3-ciklopentilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav,

N-[3-klór-4-(3-ciklopentilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metilfenil]-oxámsav,

N-[3,5-diklór-4-(3-ciklopentilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav,

N-[4-(3-ciklohexilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav,

N-[3-klór-4-(3-ciklohexilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav,

N-[3,5-diklór-4-(3-ciklohexilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav,

N-[3,5-diklór-4-[3-(4-fluor-benzolszulfonil)-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav,

N-{4-[3-(4-fluor-benzolszulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav,

N-{3-klór-4-[3-(4-fluor-benzolszulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metilfenil}-oxámsav.

A fenti AE csoportba tartozó vegyületek, gyógyszer elővegyületek, geometriai és optikai izomerek gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan az AF csoportba tartozó vegyületek, gyógyszer elővegyületek, geometriai és optikai izomerek gyógyászatilag elfogadható sói, amelyekben a só kálium- vagy nátriumsó.

A fenti AE csoportba tartozó vegyületek, gyógyszer elővegyületek, geometriai és optikai izomerek gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik a vegyületek etilészter-származékai, amelyek az AG csoportot alkotják.

A fenti B csoportba tartozó vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan az AH csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^5 jelentése fluoratom.

A fenti AH csoportba tartozó vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan az AI csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^4 jelentése hidrogén-, fluor-, klóratom, metil- vagy ciklobutil-metilkarbamoilcsoport.

A fenti AI csoportba tartozó vegyületeknek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan az AJ csoportba tartozó (I)

általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül metilcsoport vagy klóratom.

A fenti AJ csoportba tartozó vegyületeknek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan az AK csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^1 és R^2 jelentése egyaránt metilcsoport.

A fenti AJ csoportba tartozó vegyületeknek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan az AL csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^1 és R^2 jelentése egyaránt klóratom.

A fenti AJ csoportba tartozó vegyületeknek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan az AM csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^1 jelentése hidrogénatom, és R^8 jelentése hidrogénatom vagy $-OR^9$ általános képletű csoport.

A fenti AM csoportba tartozó vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan az AN csoportba tartozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^9 jelentése metil- vagy etilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös AO csoportját alkotják az alábbi vegyületek, azok gyógyszer elővegyületei, geometriai és optikai izomerei, valamint a gyógyászatilag elfogadható sóik, ezek gyógyszer elővegyületei és izomerei:

N-[4-(4-fluor-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav,

N-[3,5-diklór-4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-oxámsav,

N-[3,5-diklór-4-(3,4-difluor-fenoxi)-fenil]-oxámsav,

N-[4-(3-metil-4-fluor-fenoxi)-3,5-diklór-fenil]-oxámsav,

N-[3,5-diklór-4-(3-klór-4-fluor-fenoxi)-fenil]-oxámsav,

N-[4-(3,4-difluor-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav,

N-[4-(3-klór-4-fluor-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav,

N-[4-(3-metil-4-fluor-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav,

N-[3,5-diklór-4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-oxámsav,

N-[3,5-diklór-4-(3,4-difluor-fenoxi)-fenil]-oxámsav,

N-{4-[3-(ciklobutil-metil-karbamoil)-4-fluor-fenoxi)-3,5-dimetilfenil]-oxámsav,

N-[4-(4-fluor-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav.

A fenti AO csoportba tartozó vegyületek, gyógyszer elővegyületek, geometriai és optikai izomerek gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik az olyan az AP csoportba tartozó vegyületek, gyógyszer elővegyületek, geometriai és optikai izomerek gyógyászatilag elfogadható sói, amelyekben a só kálium- vagy nátriumsó.

A fenti AO csoportba tartozó vegyületek, geometriai és optikai izomerek gyógyászatilag elfogadható sóinak további előnyös csoportját képezik a vegyületek etilészter-származékai, és amelyek az AQ csoportot alkotják.

A találmány tárgyát emlős (beleértve az embert is) különböző állapotainak, így például elhízás, hiperlipidémia, glaukóma, szívritmuszavar, bőrgyógyászati rendellenességek, pajzsmirigy betegségek, hipotireózis, cukorbetegség, ateroszklerózis, magasvérnyomás betegség, koszorúér betegség, hiperkoleszterinémia, depresszió és csontritkulás kezelésére szolgáló módszer képezi, amely során az adott emlősnek a kezelésnek megfelelő hatásos mennyiségű (I) általános képletű vegyületet, annak gyógyszer elővegyületét, geometriai vagy optikai izomerjét, vagy az említett vegyület, gyógyszer elővegyület, vagy izomer gyógyszerészetileg elfogadható sóját adagoljuk.

A találmány további tárgyát emlős (beleértve az embert is) különböző állapotainak, így például elhízás, hiperlipidémia, glaukóma, szívritmuszavar, bőrgyógyászati rendellenességek, pajzsmirigy betegségek, hipotireózis, cukorbetegség, ateroszklerózis, magas vérnyomás betegség, koszorúér betegség, hiperkoleszterinémia, depresszió és csontritkulás kezelésére szolgáló módszer képezi, amely során az adott emlősnek a kezelésnek megfelelő hatásos mennyiségű (I) általános képletű vegyületet, annak gyógyszer elővegyületét, geometriai vagy optikai izomerjét, vagy az említett vegyület, gyógyszer elővegyület, vagy izomer gyógyszerészetileg elfo-

gadható sóját és valamilyen anorektikumot adagolunk.

A találmány további tárgyát emlős (beleértve az embert) különböző állapotainak, így elhízás, hiperlipidémia, glaukóma, szívritmuszavar, bőrgyógyászati betegségek, pajzsmirigy betegségek, hipotireózis, cukorbetegség, ateroszklerózis, magas vérnyomás betegség, koszorúér betegség, hiperkoleszterinémia, depresszió és csontritkulás kezelésére szolgáló módszer képezi, amely során az adott emlősnek a kezelésnek megfelelő hatásos mennyiségű (I) általános képletű vegyületet, annak gyógyszer elővegyületét, geometriai vagy optikai izomerjét, vagy az említett vegyület, gyógyszer elővegyület, vagy izomer gyógyszerészetileg elfogadható sóját és valamilyen lipáz inhibitort adagolunk.

A találmány előnyös tárgyát emlős (beleértve az embert is) elhízás kezelésére szolgáló módszer képezi, amely során az adott emlősnek a kezelésnek megfelelő hatásos mennyiségű (I) általános képletű vegyületet, annak gyógyszer elővegyületét, geometriai vagy optikai izomerjét, vagy az említett vegyület, gyógyszer elővegyület, vagy izomer gyógyszerészetileg elfogadható sóját adagoljuk.

A találmány további tárgyát emlősökben (beleértve az embert is) az elhízás kezelésére szolgáló módszer képezi, amely során az adott emlősnek a kezelésnek megfelelő hatásos mennyiségű (I) általános képletű vegyületet, annak gyógyszer elővegyületét, geometriai vagy optikai izomerjét, vagy az említett vegyület, gyógyszer elővegyület, vagy izomer gyógyszerészetileg elfogadható sóját és valamilyen anorektikumot adagolunk.

A találmány további tárgyát emlősökben (beleértve az embert is) az elhízás kezelésére szolgáló módszer képezi, amely során az adott emlősnek az elhízás kezelésében hatékony mennyiségű (I) általános képletű vegyületet, annak gyógyszer elővegyületét, geometriai vagy optikai izomerjét, vagy az említett vegyület, gyógyszer elővegyület, vagy izomer gyógyszerészetileg elfogadható sóját és valamilyen lipáz inhibitort adagolunk.

A találmány további tárgyát olyan gyógyszerkészítmény képezi, amely az (I) általános képletű vegyületet, annak gyógyszer elővegyületét, geometriai vagy optikai

izomerjét, vagy az említett vegyület, gyógyszer elővegyület, vagy izomer gyógyszerészetileg elfogadható sóját és valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagot, hígítószert vagy hordozóanyagot tartalmaz.

A találmány további tárgyát olyan gyógyszerkészítmény képezi, amely az (I) általános képletű vegyületet, annak gyógyszer elővegyületét, geometriai vagy optikai izomerjét, vagy az említett vegyület, gyógyszer elővegyület, vagy izomer gyógyszerészetileg elfogadható sóját, valamilyen anorektikumot és valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagot, hígítószert vagy hordozóanyagot tartalmaz.

A találmány további tárgyát olyan gyógyszerkészítmény képezi, amely az (I) általános képletű vegyületet, annak gyógyszer elővegyületét, geometriai vagy optikai izomerjét, vagy az említett vegyület, gyógyszer elővegyület, vagy izomer gyógyszerészetileg elfogadható sóját, valamilyen lipáz inhibitort és valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagot, hígítószert vagy hordozóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítményt tartalmaz.

A találmány további tárgyát gyógyszerkészítmény képezi, amely alkalmas emlős (beleértve az embert is) különböző állapotainak, így például elhízás, hiperlipidémia, glaukóma, szívritmuszavar, bőrgyógyászati betegségek, pajzsmirigy betegségek, hipotireózis, cukorbetegség, ateroszklerózis, magas vérnyomás betegség, koszorúér betegség, hiperkoleszterinémia, depresszió és csontritkulás kezelésére, és amely tartalmaz valamely (I) általános képletű vegyületet, annak gyógyszer elővegyületét, geometriai vagy optikai izomerjét, vagy az említett vegyület, gyógyszer elővegyület, vagy izomer gyógyszerészetileg elfogadható sóját és valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagot, hígítószert vagy hordozóanyagot.

A találmány további tárgyát gyógyszerkészítmény képezi, amely alkalmas emlős (beleértve az embert is) különböző állapotainak, így például elhízás, hiperlipidémia, glaukóma, szívritmuszavar, bőrgyógyászati betegségek, pajzsmirigy betegségek, hipotireózis, cukorbetegség, ateroszklerózis, magas vérnyomás betegség, koszorúér betegség, hiperkoleszterinémia, depresszió és csontritkulás kezelésére, és amely valamely (I) általános képletű vegyületet, annak gyógyszer elővegyületét,

geometriai vagy optikai izomerjét, vagy az említett vegyület, gyógyszer elővegyület, vagy izomer gyógyszerészetileg elfogadható sóját, valamilyen anorektikumot, és valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagot, hígítószert vagy hordozóanyagot tartalmaz.

A találmány további tárgyát gyógyszerkészítmény képezi, amely alkalmas emlős (beleértve az embert is) különböző állapotainak, így például elhízás, hiperlipidémia, glaukóma, szívritmuszavar, bőrgyógyászati betegségek, pajzsmirigy betegségek, hipotireózis, cukorbetegség, ateroszklerózis, magas vérnyomás betegség, koszorúér betegség, hiperkoleszterinémia, depresszió és csontritkulás kezelésére, és amely valamely (I) általános képletű vegyületet, annak gyógyszer elővegyületét, geometriai vagy optikai izomerjét, vagy az említett vegyület, gyógyszer elővegyület, vagy izomer gyógyszerészetileg elfogadható sóját, valamilyen lipáz inhibitort és valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagot, hígítószert vagy hordozóanyagot tartalmaz.

A találmány további tárgyát gyógyszerkészítmény képezi, amely alkalmas emlősben (beleértve az embert is) az elhízás kezelésére, és amely valamely (I) általános képletű vegyületet, annak gyógyszer elővegyületét, geometriai vagy optikai izomerjét, vagy az említett vegyület, gyógyszer elővegyület, vagy izomer gyógyszerészetileg elfogadható sóját és valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagot, hígítószert vagy hordozóanyagot tartalmaz.

A találmány további tárgyát gyógyszerkészítmény képezi, amely alkalmas emlősben (beleértve az embert is) az elhízás kezelésére, és amely valamely (I) általános képletű vegyületet, annak gyógyszer elővegyületét, geometriai vagy optikai izomerjét, vagy az említett vegyület, gyógyszer elővegyület, vagy izomer gyógyszerészetileg elfogadható sóját, valamilyen anorektikumot és valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagot, hígítószert vagy hordozóanyagot tartalmaz.

A találmány további tárgyát gyógyszerkészítmény képezi, amely alkalmas emlősben (beleértve az embert is) az elhízás kezelésére, és amely valamely (I) általános képletű vegyületet, annak gyógyszer elővegyületét, geometriai vagy optikai

izomerjét, vagy az említett vegyület, gyógyszer elővegyület, vagy izomer gyógyszerészetileg elfogadható sóját, valamilyen lipáz inhibitort és valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagot, hígítószert vagy hordozóanyagot tartalmaz.

A találmány további tárgyát különböző állapotok, így például elhízás, hiperlipidémia, glaukóma, szívritmuszavar, bőrgyógyászati betegségek, pajzsmirigy betegségek, hipotireózis, cukorbetegség, ateroszklerózis, magas vérnyomás betegség, koszorúér betegség, hiperkoleszterinémia, depresszió és csontritkulás kezelésére szolgáló készlet (kit) képezi, amely (i) az első adagolási egységben első vegyületként az (I) általános képletű vegyületet, annak gyógyszer elővegyületét, geometriai vagy optikai izomerjét, vagy az említett vegyület, gyógyszer elővegyület, vagy izomer gyógyszerészetileg elfogadható sóját és valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagot, hígítószert vagy hordozóanyagot; (ii) a második adagolási egységben második vegyületként valamilyen anorektikumot vagy lipáz inhibitort és valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagot, hígítószert vagy hordozóanyagot; valamint egy tartályt tartalmaz.

A találmány további tárgyát elhízás kezelésére szolgáló készlet (kit) képezi, amely (i) az első adagolási egységben első vegyületként az (I) általános képletű vegyületet, annak gyógyszer elővegyületét, geometriai vagy optikai izomerjét, vagy az említett vegyület, gyógyszer elővegyület, vagy izomer gyógyszerészetileg elfogadható sóját és valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagot, hígítószert vagy hordozóanyagot; (ii) a második adagolási egységben második vegyületként valamilyen anorektikumot vagy lipáz inhibitort és valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagot, hígítószert vagy hordozóanyagot; valamint egy tartályt tartalmaz.

Amennyiben másképpen nem jelezzük, a leírásban használt

„alkilcsoport" kifejezés egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogéngyökre, így például metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butilcsoportra és más hasonlóra vonatkozik;

„alkenilcsoport" kifejezés egyenes vagy elágazó láncú telítetlen, egy vegyérté-

kű alifás gyökre vonatkozik;

„alkoxicsoport" kifejezés olyan alkilgyökre vonatkozik, amely a molekula maradékához egy oxigénatomon keresztül kapcsolódik, ilyen például a metoxicsoport;

„alkinilcsoport" kifejezés egyenes vagy elágazó láncú, egy hármas kötéssel rendelkező aciklusos szénhidrogéngyökre, így például acetiléncsoportra vonatkozik;

„karbociklusos-csoport" kifejezés olyan telítetlen vagy részlegesen vagy teljesen telített gyűrűre vonatkozik, amely csak szénatomot tartalmaz, ilyen például az arilcsoport (amely valamilyen aromás szénhidrogénből egy atom eltávolításával származtatott szerves gyök, ilyen például a benzolból származtatott fenilcsoport; beleértve például a naftilcsoportot is);

„cikloalkáncsoport" kifejezés telített, monociklusos szénhidrogénre, így például ciklohexánra vonatkozik;

„cikloalkilcsoport" kifejezés cikloalkánból származó monociklusos vagy policiklusos gyökre, így például ciklohexilcsoportra vonatkozik;

„halo-" vagy „halogénatom" kifejezés fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomból származó gyökre vonatkozik;

„heterociklusos csoport" kifejezés telítetlen vagy részlegesen vagy teljesen telített, különböző típusú atomokat tartalmazó, monociklusos vagy policiklusos gyűrűre vonatkozik, ilyenek az egy vagy több heteroatomot, így például oxigén-, kén- és/vagy nitrogénatomo(ka)t tartalmazó aromás vagy nem-aromás heterociklusos csoportok; ilyen heterociklusos csoport például a benzimidazolil-, benzofuranil-, benzotiofenil-, benzoxazolil-, furil-, imidazolil-, indolil-, izokinolil-, izotiazolil-, izoxazolil-, morfolinil-, oxadiazolil-, oxazolil-, piperazinil-, piperidil-, piranil-, pirazinil-, pirazolil-, piridil-, pirimidil-, pirrolil-, kinolil-, tetrahidroizokinolil-, tetrahidrokinolil-, tetrahidrotienil-, tetrazolil-, tiadiazolil-, tiazolil-, tienil-, tiomorfolinil-, tiofenil- vagy triazolil-csoport; az magától értetődik, hogy - amennyiben másképpen nem jelezzük - ahol az (I) általános képletű vegyület szubsztituense ilyen heterociklusos csoport lehet vagy azt név szerint megemlítjük, annak oltalmi köre kiterjed a heterociklusos csoport bármely megfelelő izomerére is;

„hidrát" kifejezés egy vagy több kristályosodási vízmolekulát tartalmazó kristályos anyagra, így például a molekuláris formában vízzel kombinált anyagra vonatkozik;

„gyógyszerészetileg elfogadható" kifejezés azt jelenti, hogy az alkalmazott vivőanyag, hígítószer, hordozóanyag, adalékanyag és/vagy só kompatibilis kell, hogy legyen a készítmény többi alkotórészével és nem lehet kártékony a kezelt beteggel szemben;

a találmány szerinti vegyületek „gyógyszerészetileg elfogadható sói" kifejezés önmagában a vegyülettel, annak gyógyszer elővegyületeivel, így például észtereivel, izomereivel vagy hasonlóval alkotott sókra vonatkozik, és a kifejezés magába foglalja az összes gyógyszerészetileg elfogadható sót, amelyeket a gyógyszerészeti kémiában leggyakrabban használnak; így például sók állíthatók elő szerves vagy szervetlen savakkal, úgymint sósavval, hidrogén-bromiddal, hidrogén-jodiddal, karbonsavakkal, szulfonsavakkal, beleértve a naftalin-szulfon-, etánszulfon-, hidroxietánszulfon-, metánszulfon- (mezilát), benzolszulfonsavval (bezilát), és toluolszulfonsavakkal, így például p-toluolszulfonsavval (tozilát), kén-, salétrom-, foszfor-, borkő-, pirokén-, metafoszfor-, borostyánkő-, hangya-, ftál-, alma-, malein-, tej-, aszkorbin-, glikol-, glukon-, mandula-, glutamin-, aszpartám, fumár-, piroszőlő-, fenilecet-, pamoin-, nikotinsavval, vagy más hasonlóval; a „megfelelő gyógyszerészetileg elfogadható sók" kifejezés ugyancsak magába foglalja az alkálifémek sóit (úgy mint nátrium-, káliumsók), alkáliföld-fémek sóit (úgymint magnézium-, kalciumsók), ammóniumsókat (úgymint ammónium-, alkilammónium-, dialkilammónium-, trialkilammónium-, tetraalkilammónium-, dietanolaminium-, trietanolaminium- és guanidiumsók); előnyös sók a következő szerves savak sói: hangya-, ecet-, trifluorecet-, propion-, benzoe-, citrom-, malein-, borkő-, metánszulfon-, benzolszulfon- vagy toluolszulfonsavak sói, illetve a következő szervetlen savak sói: sósav, hidrogénbromid, kén- vagy foszforsav sói, az aminosavak közül az aszpartám- és glutaminsav sói; valamint a nátrium- és káliumsók;

„polimorf" kifejezés két vagy több formában előforduló anyagra vonatkozik;

„gyógyszer elővegyület" kifejezés olyan gyógyszer előhatóanyagra vonatkozik, amelyből az adagolást követően néhány kémiai és fizikai folyamat után gyógyszer hatóanyag szabadul fel *in vivo* (így például a gyógyszer elővegyületet élettani pH-ra hozva vagy enzimatikus hatásnak kitéve a kívánt gyógyszer hatóanyag formájúvá alakul); a példaként felhozható gyógyszer elővegyületekből hasítás után a megfelelő szabad sav szabadul fel, így ebből a célból alkalmasak az (I) általános képletű vegyület hidrolizálható észterképző maradékai, azaz - de nem csak ezekre korlátozódva – az olyan vegyületek, amelyek karboxicsoportot tartalmaznak, és ahol a szabad hidrogénatomot 1-4 szénatomos alkil-, 2-7 szénatomos alkanoiloximetil-, 4-9 szénatomos 1-(alkanoiloxi)etil-, 5-10 szénatomos 1-metil-1-(alkanoiloxi)-etil-, 3-6 szénatomos alkoxi-karboniloxi-metil-, 4-7 szénatomos 1-(alkoxikarboniloxi)etil, 5-8 szénatomos 1-metil-1-(alkoxi-karboniloxi)etil, 3-9 szénatomos *N*-(alkoxikarbonil)aminometil-, 4-10 szénatomos 1-[*N*-(alkoxikarbonil)amino]etil-, 3-ftalidil-, 4-krotonlaktonil-, gamma-butirolakton-4-il-, di-*N,N*-(1-2 szénatomos alkil)amino(2-3 szénatomos alkil)-(így például b-dimetilaminoetil-), karbamoil-(1-2 szénatomos alkil)-, *N,N*-(1-2 szénatomos alkil)karbamoil-(1-2 szénatomos alkil) vagy piperidin-, pirrolidin- vagy morfolin(2-3 szénatomos alkil)-csoport szubsztituálhat;

„gyök" kifejezés olyan atomok csoportjára vonatkozik, amelyek egy kémiai reakcióban egy atomként viselkednek, így például a „szerves gyök" egy olyan atomok alkotta csoport, amely jellegzetes tulajdonságokat kölcsönöz az őt tartalmazó vegyületnek, vagy amely egy sor reakció lezajlása után is változatlan marad;

„szolvát" kifejezés valamely oldószer molekuláinak vagy ionjainak az oldott anyag molekuláival vagy ionjaival alkotott molekuláris vagy ionos komplexére vonatkozik, „hidrátnak" vagy „hidratált ionoknak" nevezik az olyan „szolvátot", amelyben az oldószer víz;

„spirocikloalkil-csoport" kifejezés spiro-egységet tartalmazó cikloalkilcsoportra vonatkozik, ahol a spiro-egységet a gyűrűk egyetlen közös tagját jelentő egyedüli atom képezi; és

„kezelési módszer", „kezelni" vagy „kezelés" kifejezések többek között meg-

előző (azaz profilaktikus), palliatív vagy gyógyító kezelésre vonatkoznak.

Amennyiben a leírásban másképpen nincs megjelölve °C jelentése Celsius fok, % jelentése százalék, Calc. jelentése kiszámolt érték, cm jelentése centiméter, DEE jelentése dietiléter, DME jelentése dimetiléter, DMF jelentése dimetilformamid, DMSO jelentése dimetilszulfoxid, DTT jelentése ditiotreitol, EtOAc jelentése etil-acetát, EtOH jelentése etanol, Found jelentése mért adat, g jelentése gramm vagy grammok, h jelentése óra vagy órák, kg jelentése kilogramm vagy kilogrammok, KOH jelentése kálium-hidroxid, l jelentése liter vagy több liter, M jelentése moláris koncentráció, MeOH jelentése metanol, mg jelentése milligramm vagy milligrammok, min jelentése perc vagy percek, ml jelentése milliliter vagy milliliterek, mmol jelentése millimól vagy millimólok, mM jelentése milimoláris (mmol/l koncentráció), MS jelentése tömegspektrum, NaOH jelentése nátrium-hidroxid, nM jelentése nanomoláris (nmol/l koncentráció), NMR jelentése proton nukleáris mágneses rezonancia spektrum, Pa jelentése Pascal, RT jelentése szobahőmérséklet, TEA jelentése trietilamin, TFA jelentése trifluorecetsav, THF jelentése tetrahidrofurán, μg jelentése mikrogramm vagy mikrogrammok, és μl jelentése mikroliter vagy mikroliterek.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek oltalmi köre kiterjed a fenti vegyületek összes hatásos formájára, beleértve a szabad sav vagy bázis formákat, valamint az összes gyógyszer elővegyületet, polimorf formákat, hidrátokat, szolvátokat, sztereoizomereket, úgy mint diasztereoizomereket és enantiomereket és hasonlókat, és a fentiekben leírtaknak megfelelően az összes gyógyszerészetileg elfogadható sóikat. A találmány tárgya ugyancsak magába foglalja az (I) általános képletű vegyületek oltalmi körébe tartozó, bármilyen alkalmas formában levő hatásos metabolitokat is.

Közelebbről, bizonyos a találmány szerinti alkalmazásban hasznos vegyületek, így például az (I) általános képletű vegyületek, aszimmetrikus központokkal rendelkezhetnek és ennek megfelelően különböző enantiomer formában létezhetnek. Az ilyen vegyületek minden alkalmas optikai izomerje és sztereoizomerje, valamint ezek elegyei a találmány oltalmi körébe tartozik. Az ilyen vegyületek vonatkozásában a

találmány magába foglalja a racemátok, az egyedüli enantiomer formák, egyedüli diasztereoizomer formák, vagy ezek elegyeinek az alkalmazását. Mi több, az ilyen vegyületek tautomer formában is létezhetnek. Ennek megfelelően a jelen találmány tárgyát képezi minden ilyen alkalmas tautomer és ezeknek az elegyei.

Továbbá, amint az szakember számára nyilvánvaló, a hozzáférhető hidroxi-csoportokkal rendelkező, élettanilag aktív anyagok gyakran gyógyszerészetileg elfogadható észterekként adagolhatók. Ennek megfelelően a találmány szerinti vegyületek a hidroxi-csoporttal alkotott észterek formájában adagolhatók. Miközben a mechanizmust illetően nem folytatunk vizsgálatokat, és az elmélet sem korlátoz semmilyen értelemben, azt feltételezzük, hogy az ilyen észtereket a szervezet metabolikusan hasítja, és így a gyógyszer hatóanyag maga a hidroxi-vegyület. Amint az a gyógyszerkémiában régóta ismert, különböző alkalmas észtercsoportok kiválasztásával lehetséges a hatás intenzitásának és tartamának beállítása.

A szakterületen jártas szakember számára nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti vegyületek bármely alkalmas, ismert módszerrel előállíthatók. Mi több, a leírásban ismertetett reakcióvázlatok szemléltetik a találmány szerinti vegyületek előállítását, és amennyiben másképpen nem jelöljük a reakcióvázlatokban R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^9, R^{10}, X és Y jelentése a fenti, az A reakcióvázlat szerinti (14) általános képletű vegyület képletében Q előnyösen nátrium- vagy káliumatomot jelent, a D, I és L reakcióvázlatokban X^1 előnyösen halogénatomot vagy szulfonát-csoportot jelent, a K és L reakcióvázlatokban szereplő T jelentését az alábbiakban ismertetjük. Továbbá a következőkben ismertetett példák a találmány szerinti vegyületek előállítását illusztrálják.

A találmány oltalmi köre kiterjed továbbá az (I) általános képletű vegyületek izotóppal jelzett származékaira, ahol az (I) általános képletű vegyület egy vagy több atomját a természetben szokásosan előforduló atomtömegtől vagy tömegszámtól eltérő atomtömegű vagy tömegszámú atommal helyettesítjük. Ilyen a találmány szerinti vegyületekbe beépíthető izotópok, például hidrogén-, szén-, oxigén-, foszfor-, fluor- vagy klóratomok izotópjai, így például a ^2H, ^3H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P,

^{35}S, ^{18}F vagy ^{36}Cl izotópok lehetnek. A találmány oltalmi köre kiterjed a fentiekben említett izotópokat és/vagy egyéb atomok más izotópjait tartalmazó találmány szerinti vegyületekre, azok gyógyszer elővegyületeire és a vegyületek és elővegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sóira. Bizonyos találmány szerinti, izotóppal jelzett vegyületek, így például radioaktív izotópokkal, úgy mint ^{3}H-mal és ^{14}C-gyel jelzett vegyületek hasznosak a gyógyszer hatóanyag és/vagy a szubsztrátum szöveti eloszlásának vizsgálatában. A trícium, azaz a ^{3}H és a szén-14, azaz a ^{14}C izotópok könnyű előállításuknak és detektálhatóságuknak köszönhetően különösen előnyösek. A nagyobb metabolikus stabilitás miatt a nehezebb izotópokkal, úgy mint deutériummal, azaz ^{2}H történő helyettesítés bizonyos terápiás előnyökhöz vezethet, például megnő az *in vivo* felezésidő vagy csökken az adagolási követelmény, és mindezen előnyöknél fogva bizonyos körülmények között előnyös lehet az alkalmazásuk. Az izotóppal jelzett, találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek és azok gyógyszer elővegyületei általában az alábbi reakcióvázlatokban és/vagy példákban ismertetett eljárások végrehajtásával állíthatók elő, amely során az egyik nem jelzett reagenst egy készen kapható izotóppal jelzett reagenssel helyettesítjük.

A találmány szerinti reakcióvázlatokhoz és példákhoz tartozó kiindulási anyagok kereskedelmi forgalomban készen kaphatók vagy a szakirodalomban jártas szakemberek által ismert eljárásokkal, így például már az előbbiekben említett US-5401772; US-5569674 és US-5654468 szabadalmi leírásokban vagy az EP-580550 számú közzétett szabadalmi iratban ismertetett eljárások alapján állíthatók elő.

A találmány szerinti vegyületeket az (1) általános képletű, közös köztitermékből állíthatjuk elő, amelyet bármely a szakirodalomban ismert eljárással állíthatunk elő. Még különösebben, a szakember számára nyilvánvaló, hogy a találmány alapján miként állítható elő az olyan (1) általános képletű, közös köztitermék, amelynek képletében W jelentése oxigénatom, $(SO_2)_d$ általános képletű csoport, CH_2 csoport vagy NR^9 általános képletű csoport, ahol d és R^9 jelentése a fenti. Különösen előnyösen W jelentése oxigénatom.

Így például az olyan (1) általános képletű közös köztiterméket, amelyben W jelentése oxigénatom [azaz az (1a) általános képletű vegyületet] előállíthatjuk:

a) az 1. reakcióvázlat szerinti eljárással, ahol a (2) általános képletű 4-nitrofenolszármazékot (vagy a megfelelő tiofenolszármazékot) a (3) általános képletű bisz-aril-jód-tetrafluorborát-származékkal, körülbelül szobahőmérsékleten, valamilyen megfelelő szerves oldószerben, így például diklórmetánban, kloroformban, DMF-ben vagy DMSO-ban, valamilyen megfelelő réz-katalizátor, így például bronzréz és valamilyen megfelelő bázis, így például TEA, kálium-terc-butoxid vagy nátrium-hidrid jelenlétében kapcsoljuk [lásd J. Med. Chem., 38: 695-707 (1995)];

b) a 2. reakcióvázlat szerinti eljárással, ahol a (4) általános képletű 4-halogén-nitrobenzolt (ahol M jelentése halogénatom), így például 4-jód-nitrobenzolt, 4-bróm-nitrobenzolt vagy 4-klór-nitrobenzolt az (5) általános képletű fenollal (vagy tiofenollal), így például 4-fluor-fenollal magas hőmérsékleten (legalább 120°C, például körülbelül 130°C hőmérsékleten), valamilyen megfelelő bázis, így például kálium-karbonát, kálium-hidroxid, vagy kálium-t-butoxid jelenlétében, valamilyen poláros semleges oldószerben, így például DMSO-ban vagy N-metilpirrolidinben (NMP) kapcsoljuk; vagy

c) a 3. reakcióvázlat szerinti eljárással, ahol a (6) általános képletű fenilbórsavat (diklórmetánban, szobahőmérsékleten) a (2) általános képletű 4-nitrofenollal kapcsoljuk réz(II)-acetát jelenlétében és valamilyen megfelelő bázis, így például TEA, piridin vagy TEA és piridin elegyének alkalmazásával [lásd Tetrahedron Lett., 39:2933-2936, 29372940 (1998)].

A találmány egy kiviteli alakjában az olyan találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket, ahol az R^4 csoport a 3'-helyzetben van és a vegyület szulfonamid-; amid-, így például karboxamid-, metilamino-, karbamoil- vagy szulfamoil-; ariloxi-, így például feniloxi- vagy benziloxi-; fenilszulfon- vagy alkilszulfon-származék, az A és B, C és D, E, F, G és J, H , és I reakcióvázlatok alapján állíthatók elő, és amelyeket a leírás alábbi részében ismertetünk.

Továbbá az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol az R^4 csoport a 3'-helyzetben, az R^3 csoport a 2'-helyzetben van, valamint az R^3 és R^4 együtt indanil-

vagy tetrahidronaftil-csoportot alkotnak, a K és L reakcióvázlatok alapján állíthatjuk elő, és amelyeket a leírás alábbi részében ismertetünk.

Továbbá az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol az R^4 csoport a 3'-helyzetben, az R^5 csoport a 4'-helyzetben van, valamint az R^4 és R^5 együtt indolil-csoportot alkotnak, az M reakcióvázlat alapján állíthatjuk elő, és amelyet a leírás alábbi részében ismertetünk.

Továbbá az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol az R^5 csoport az 5'-helyzetben van és jelentése fluoratom, az N reakcióvázlat alapján állíthatjuk elő, és amelyet a leírás alábbi részében ismertetünk.

Az A és C reakcióvázlatokban az (A) általános képletű kiindulási anyag olyan (1) általános képletű közös köztitermék, amelyben az R^5 csoport a 4'-helyzetben van és jelentése metoxicsoport vagy („MeO"). Az E, H és I reakcióvázlatokban a (B) általános képletű kiindulási anyag olyan (1) általános képletű közös köztitermék, amelyben R^5 csoport a 4'-helyzetben van és jelentése metoxicsoport, valamint az R^4 csoport a 3'-helyzetben van és jelentése hidrogénatom. Az N reakcióvázlatban a (C) általános képletű kiindulási anyag olyan (5) általános képletű vegyület, amelyben az R^5 csoport a 4'-helyzetben van és jelentése fluoratom.

Az magától értetődik, hogy a mellékelt és az alábbiakban részletesen ismertetett reakcióvázlatok csak szemléltető jellegűek és semmiképpen nem korlátozzák a találmány szabadalmi igénypontjai által meghatározott oltalmi kört.

A reakcióvázlat

Az (A) általános képletű nitro-köztiterméket annak 3'-klórszulfonilezett származéka és valamilyen primer vagy szekunder amin reagáltatásával, megfelelő oldószerben, így például diklórmetánban, THF-ben, MeOH-ban, EtOH-ban vagy acetonitrilben, megfelelő bázis, így például TEA vagy diizopropiletilamin jelenlétében a (7) vagy (8) általános képletű 3'-szulfonamid-származékká alakíthatjuk. Az (A) általános képletű vegyület klórszulfonilezését az (A) általános képletű vegyület oldatának tiszta klórszulfonsavval való összekeverésével, 0 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten végezhetjük el.

A (7) általános képletű szulfonamid-származékot alkilezéssel a (8) általános képletű szulfonamid-származékká alakíthatjuk. Előnyösen az alkilezést valamilyen megfelelő alkilezőszer, így például alkil-halogenid alkalmazásával, valamilyen megfelelő bázis, így például kálium-karbonát, nátrium-hidrid, kálium-butoxid, NaOH vagy KOH jelenlétében, valamilyen megfelelő szerves oldószerben, így például acetonban, THF-ben, DMSO-ban, 2-propanolban vagy vizes MeOH-oldatban hajtjuk végre.

A (8) általános képletű vegyületet demetilezéssel a (9) általános képletű fenolszármazékká alakítjuk. A (8) általános képletű vegyület demetilezését valamilyen megfelelő bór-trihalogenid, így például bór-tribromid vagy bór-trikloriddal alkalmazásával, valamilyen megfelelő szerves oldószerben, így például diklórmetánban vagy kloroformban végezhetjük el.

A (9) általános képletű nitrovegyületet a szakirodalomban ismert redukciós módszerekkel, így például hidrogénezéssel vagy cinkporos vagy ón(II)-kloridos redukcióval (10) általános képletű anilin-származékká alakítjuk.

A (10) általános képletű anilin-származékot dietil-oxaláttal, 120 °C hőmérsékleten, körülbelül 5 és 24 óra közötti ideig tartó hevítéssel, vagy etil-oxalil-kloriddal szobahőmérsékleten, valamilyen megfelelő, vízmentes, aprotikus oldószerben, így például DEE-ben, diklórmetánban, kloroformban vagy THF-ben reagáltatva a (11) általános képletű oxamát-származékká alakíthatjuk.

A (11) általános képletű oxamát-származékot a szakirodalomban jól ismert, hagyományos eljárásokkal a (12) általános képletű oxámsav- vagy a (13) általános képletű oxamid-származékká alakíthatjuk. Így például, a (11) általános képletű észter-származékot megfelelő vizes alkáli-oldatok, így például alkálifém-karbonát- vagy –hidroxid-oldatok alkalmazásával, vizes MeOH-oldatban a (12) általános képletű savszármazékká hidrolizálhatjuk. A (13) általános képletű oxamid-származékot úgy állítjuk elő, hogy a (11) általános képletű észter-származékot valamilyen megfelelő oldószerben, így például diklórmetánban, kloroformban, THF-ben vagy MeOH-ban, valamilyen amin-származékkal reagáltatjuk.

A (12) általános képletű sav-származékot a (14) általános képletű sókká ala-

kíthatjuk, így például ekvivalens mennyiségű bázissal, úgymint alkálifém- vagy ammónium-hidroxidokkal kezelve alkálifém- vagy ammóniumsókká, vagy más módszerként karbonsavsókkal vagy alkáli-sziloxidokkal végrehajtható cserereakciókkal vagy a szakirodalomban ismert más ioncserélő eljárásokkal a megfelelő sókká alakíthatjuk.

B reakcióvázlat

A (10) általános képletű primer anilin-származékot a szakirodalomban jól ismert primer amint szekunder aminná alakító módszerekkel, így például redukáló-alkilezéssel, (15) általános képletű szekunder anilin-származékká alakíthatjuk. Előnyösen a redukáló-alkilezési eljárást valamilyen aldehid vagy keton és a megfelelő oldószerben levő redukálószer alkalmazásával, legelőnyösebben körülbelül 3Å molekulaszűrő jelenlétében hajtjuk végre. Előnyös redukálószerként nátrium-cianobórhidridet, nátrium-triacetoxibórhidridet vagy nátrium-bórhidridet alkalmazhatunk. Előnyös szerves oldószer az EtOH vagy a MeOH.

A kapott (15) általános képletű anilinszármazékot az előbbiekben az A reakcióvázlatban ismertetett eljárásokkal analóg módon eljárva a (16) általános képletű oxamát-származékká, majd ezután a (17) általános képletű savszármazékká alakíthatjuk.

C reakcióvázlat

Az (A) általános képletű nitro-köztiterméket formilezéssel (18) általános képletű aldehid-származékká alakíthatjuk. Előnyösen az (A) általános képletű vegyület formilezését valamilyen megfelelő oldószerben, így például TFA-ban, körülbelül 65 °C hőmérsékleten, hexametiléntetraaminnal történő reagáltatással hajtjuk végre.

A (18) általános képletű aldehid-származékot a szakirodalomban jól ismert módszerekkel, például Jones oxidációval (19) általános képletű karbonsavvá oxidálhatjuk. Előnyösen a fenti oxidációt a Jones féle oxidáció vagy nátrium-hipoklorit alkalmazásával hajtjuk végre. A (18) általános képletű aldehid és a Jones reagens (krómsav/vizes kénsav) acetonban végrehajtott reakciója a (19) általános képletű karbonsav-származékhoz vezet.

A (19) általános képletű, nitrocsoportot tartalmazó karbonsavszármazékot három lépésben (demetilezés, nitro-redukálás és oxamát képzés), így például a fentiekben ismertetett A reakcióvázlat szerinti eljáráshoz hasonló módon eljárva a (20) általános képletű oxamátszármazékká alakíthatjuk.

A (20) általános képletű oxamát-származékot a szakirodalomban jól ismert módszerekkel a (21) általános képletű (3)'-karboxamid-származékká alakíthatjuk. Így például két szokásosan alkalmazott eljárás szerint a (20) általános képletű vegyület sav-kloridját vagy (szimmetrikus vagy vegyes) anhidridjét valamilyen megfelelő, vízmentes, aprotikus oldószerben, így például diklórmetánban, THF-ben, DME-ben, valamilyen bázis, úgymint TEA, dimetilaminopiridin vagy piridin jelenlétében valamilyen aminszármazékkal reagáltatjuk. Egy másik módszer szerint a (20) általános képletű vegyületet és a megfelelő aminszármazékot valamilyen aprotikus oldószerben, bármely standard karbodiimid kapcsolószerrel, így például diciklohexilkarbodiimiddel, (2-etoxi-1-etoxikarbonil-1,2-dihidrokinolonnal vagy benzotriazol-1-iloxi-trisz(dimetilamino)-foszfónium-hexafluorfoszfáttal reagáltatjuk.

A (21) általános képletű észtert hidrolízissel, így például a fentiekben ismertetett A reakcióvázlat szerinti eljáráshoz hasonló módon eljárva (22) általános képletű oxámsav-származékká alakíthatjuk.

D reakcióvázlat

A (23) általános képletű amid-származékot úgy állíthatjuk elő, hogy a (19) általános képletű vegyületet, annak savkloridját vagy (szimmetrikus vagy vegyes) anhidridjét valamilyen megfelelő oldószerben, így például diklórmetánban, THF-ben, DME-ben, DEE-ben és valamilyen bázis, így például TEA, DMAP vagy piridin jelenlétében valamilyen primer amin-származékkal reagáltatjuk.

A (23) általános képletű amid-származékot a karboxamid-anion valamilyen megfelelő alkilezőszerrel, így például valamilyen alkilhalogeniddel történő alkilezésével (24) általános képletű amiddá alkilezhetjük. A (23) általános képletű vegyület karboxamid-anionját DMF-ben, valamilyen megfelelő bázissal, így például nátrium-hidriddel vagy kálium-hidriddel állíthatjuk elő. A (23) általános képletű vegyület

alkilezését ugyancsak véghez vihetjük fázistranszfer katalízissel oldószermentesen vagy valamilyen megfelelő oldószerben, így például DMF-ben vagy DMSO-ban. A fázistranszfer reakcióban fázistranszfer-ágensként tetrabutilammónium-bromidot („TBAB") és bázisként kálium-karbonátot, KOH-t vagy NaOH-t alkalmazunk.

A (24) általános képletű amidszármazékot, például a fentiekben ismertetett A reakcióvázlat szerinti háromlépéses eljáráshoz hasonló módon eljárva a megfelelő (21) általános képletű vegyületté alakíthatjuk.

E reakcióvázlat

A (B) általános képletű vegyületet, például a fentiekben ismertetett A reakcióvázlat szerinti háromlépéses eljáráshoz hasonló módon eljárva a megfelelő (25) általános képletű vegyületté alakíthatjuk.

A (25) általános képletű vegyület formilezését a fentiekben ismertetett C reakcióvázlat szerinti eljáráshoz hasonló módon eljárva hajthatjuk végre.

A (26) általános képletű aldehidet a szakirodalomban jól ismert eljárásokkal például (27) általános képletű metilamino-származékká alakíthatjuk. Előnyösen redukciós aminezést alkalmazunk. A redukciós aminezést véghez vihetjük például a (26) általános képletű aldehid, valamilyen aminszármazék és valamilyen redukálószer, megfelelő oldószerben történő reagáltatásával, legelőnyösebben 3Å molekulaszűrő alkalmazásával. Előnyös redukálószerként nátrium-cianobórhidridet, nátrium-triacetoxibórhidridet vagy nátrium-bórhidridet alkalmazhatunk. Előnyös szerves oldószer az EtOH, a MeOH és a 1,2-diklóretán.

F reakcióvázlat

A (25) általános képletű oxamát-származékot nitrálással (28) általános képletű nitro-származékká alakíthatjuk. A (28) általános képletű nitro-származékot például katalitikus hidrogénezéssel vagy cinkporos vagy ón(II)-kloridos kémiai redukálással a megfelelő (29) általános képletű anilin-származékká redukálhatjuk. A (29) általános képletű vegyület karbonil-kloriddal, valamilyen megfelelő bázis, így például TEA vagy N,N-diizopropiletilamin jelenlétében végrehajtott acilezése a (30) általános képletű diacilezett-származékhoz vezet. A diacilezett (30) általános képletű oxamát-

származékot hidrolízissel, valamilyen megfelelő bázis, így például NaOH vagy KOH alkalmazásával, vizes MeOH oldatban (32) általános képletű oxámsav-származékká alakíthatjuk. A (29) általános képletű vegyületet megfelelő bázis, így például TEA vagy N,N-diizopropiletilamin jelenlétében szulfonil-kloriddal szulfonilezve (31) általános képletű diszulfonilezett-származékot kapunk. A (31) általános képletű vegyület valamilyen megfelelő bázis, így például NaOH vagy KOH jelenlétében, vizes MeOH oldatban, körülbelül 50 °C hőmérsékleten hidrolízisével (33) általános képletű oxámsav-származékot állíthatunk elő.

G reakcióvázlat

A (37) általános képletű benziléter-származékot debenzilezéssel a (38) általános képletű fenol-származékká alakíthatjuk. A (37) általános képletű vegyületet TFA-ban, környezeti hőmérsékleten tioanizollal kezelve a (38) általános képletű vegyületet kapjuk. A kapott (38) általános képletű vegyületet ariljodónium-tetrafluorboráttal és réz-bronzzal, trietilamin jelenlétében, diklórmetánban végrehajtott kapcsolással vagy más módszerként arilbórsavval és réz(II)-acetáttal, valamilyen megfelelő bázis, így például TEA, piridin vagy TEA és piridin elegye jelenlétében kapcsolva a (39) általános képletű feniléter-származékot állíthatjuk elő. A (39) általános képletű vegyületet a fentiekben ismertetett A reakcióvázlat szerinti háromlépéses (demetilezés, nitro-redukálás és oxamát képzés) eljáráshoz hasonló módon eljárva a (40) általános képletű oxamátszármazékká alakíthatjuk. A (41) általános képletű oxámsav-származékot a (40) általános képletű észter alkalikus hidrolízisével állíthatjuk elő.

H reakcióvázlat

A (B) általános képletű vegyület Eaton-féle reagens jelenlétében, magas hőmérsékleten, arilszulfonsavval történő kezelésével a (42) általános képletű (3)'-arilszulfon-származékot kapjuk. A (42) általános képletű vegyület demetilezésével, hidrogénezésével, majd ezt követően etil-oxalil-kloriddal történő reagáltatásával a (43) általános képletű oxamát-származékot állítjuk elő. A (43) általános képletű oxamát-származékot valamilyen bázis, így például NaOH vagy KOH jelenlétében a (44) ál-

talános képletű oxámsav-származékká hidrolizálhatjuk.

I reakcióvázlat

A (B) általános képletű nitro-származékot valamilyen bázis, így például nátrium-hidrogénkarbonát vagy NaOH jelenlétében klór-szulfonsavval kezelve, majd nátrium-szulfittal redukálva a (45) általános képletű (3)'-szulfinsav-származékká alakíthatjuk. A (45) általános képletű szulfinsavat valamilyen bázis, így például NaOH, KOH, kálium-terc-butoxid, nátrium-hidrid vagy nátrium-metoxid jelenlétében valamilyen alkil-halalogeniddel kezelve a (46) általános képletű alkilszulfon-származékot kapjuk. A (46) általános képletű nitroszármazékot demetilezéssel, hidrogénezéssel, majd oxamát képzéssel a (47) általános képletű oxamát-származékká alakíthatjuk. A (47) általános képletű oxamát-származék bázikus körülmények közötti hidrolízise a (48) általános képletű oxámsav-származék képződéséhez vezet.

J reakcióvázlat

A (18) általános képletű metiléter-származékot a fentiekben ismertetett A reakcióvázlat szerinti eljáráshoz hasonló módon eljárva a (49) általános képletű fenol-származékká alakíthatjuk. A (49) általános képletű fenol-származékot valamilyen aprotikus oldószerben, úgy mint THF-ben valamilyen erős bázissal, így például nátrium-hidriddel vagy kálium-terc-butoxiddal kezelve, majd ezt követően trimetilszilil-etoximetil-kloriddal („SEMCL") reagáltatva az (50) általános képletű trimetilszilil-etoximetil-éter-származékot kapjuk.

Az (50) általános képletű aldehidet valamilyen aprotikus oldószerben, úgymint diklórmetánban vagy THF-ben, valamilyen redukálószerrel, így például diizobutil-alumínium-hidriddel („DIBALH") kezelve az (51) általános képletű vegyületet kapjuk. Az (51) általános képletű alkoholt valamilyen aprotikus oldószerben, úgymint THF-ben vagy toluolban, valamilyen azodikarbonil-származék, így például 1,1'-(azodikarbonil)dipiperidin vagy dietilazo-dikarboxilát és valamilyen foszfin, így például trifenil- vagy tributilfoszfin alkalmazásával, valamilyen megfelelő fenollal reagáltatjuk, így az (52) általános képletű étert kapjuk.

Az (52) általános képletű vegyületben jelen levő SEM-védőcsoport savas kö-

rülmények között, így például kénsav vagy más ásványi sav jelenlétében alkoholos oldószerben, úgymint MeOH-ban vagy EtOH-ban vagy más módszerként fluorid-közvetített körülmények (tetrabutilammónium-fluorid/THF, hidrogén-fluorid/acetonitril) között végrehajtott lehasítása az (53) általános képletű fenolhoz vezet. Az (53) általános képletű vegyület nitrocsoportját valamilyen fémporral, így például cink- vagy vasporral ecetsavban visszafolyató hűtő alatt végrehajtott forralással redukáljuk, és így az (54) általános képletű amin-származékot kapjuk. Az (55) általános képletű oxamát-származékká és az annak megfelelő oxámsav- vagy oxamid-származékokká történő átalakítását a fentiekben ismertetett A reakcióvázlat szerinti eljáráshoz hasonló módon eljárva visszük végbe.

K reakcióvázlat

Az (56)-(62) általános képletű vegyületeket a szakirodalomban jól ismert módszerekkel összhangban a fentiekben ismertetett eljárásokkal eljárva állíthatjuk elő. A szakirodalomban jártas szakemberek számára a leírásból, különösen az A reakcióvázlatból, nyilvánvalóvá válik, hogy miként lehet a (62) általános képletű vegyületet a K reakcióvázlat szerinti oxamát-származékokká alakítani. A K reakcióvázlaton a T csoport kiegészíti a fenti R^3 és R^4 együttes jelentésében az (A) jelű $-(CH_2)_b-$ képletű karbociklusos gyűrűt vagy az (A) jelű $-Q-(CH_2)_c-$ vagy $-(CH_2)_j-O-(CH_2)_k-$ képletű heterociklusos gyűrűt - ahol b, Q, c, j és k jelentése a fenti -, és ahol az (A) jelű karbociklusos gyűrű és az (A) jelű heterociklusos gyűrű egymástól függetlenül adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal vagy oxocsoporttal (azaz R^{21}, R^{22} csoporttal) lehet szubsztituálva.

L reakcióvázlat

A (63) általános képletű vegyületet valamilyen aprotikus oldószerben, például THF-ben valamilyen erős bázissal, így például lítium-hexametildiszilizánnal, lítium-diizopropilamiddal vagy kálium-terc-butoxiddal és valamilyen megfelelő alkil-halogeniddel kezelve a (65) általános képletű biszaliklezett-származékot állítjuk elő. Az eljárást végrehajthatjuk lépésenként, amennyiben R^{21} és R^{22} jelentése eltérő, vagy végrehajthatjuk egy edényben, amennyiben R^{21} és R^{22} jelentése azonos.

A (65) általános képletű vegyületben jelen lévő metiléter-csoportok valamelyikét bór-triklorid vagy alumínium-klorid alkalmazásával, valamilyen aprotikus oldószerben, például diklórmetánban vagy toluolban szelektíven lehasíthatjuk.

A (66) általános képletű vegyületben jelen lévő ketoncsoport redukálását valamilyen hidroszilán, előnyösen trietilszilán alkalmazásával, valamilyen sav, például metánszulfonsav vagy TFA jelenlétében, oldószerben vagy anélkül hajthatjuk végre. Oldószerként bármilyen protonos vagy aprotikus oldószert, de előnyösen diklórmetánt alkalmazhatunk. A szakirodalomban jártas szakemberek számára a leírásból nyilvánvalóvá válik, hogy miként lehet a kapott redukált vegyületeket a kívánt oxamát-származékokká alakítani.

A reakcióvázlatban a T csoport jelentése a K reakcióvázlat szerinti.

M reakcióvázlat

A (69) általános képletű indol-származékot előállíthatjuk a kereskedelmi forgalomban kapható (67) általános képletű 5-hidroxi-indol és a (68) általános képletű 4-jód-nitrobenzol kapcsolásával, a reakciót körülbelül 125 °C hőmérsékleten, kálium-karbonát jelenlétében, körülbelül 3 óra alatt hajtjuk végre. A (69) általános képletű nitro-származékot hidrogénezzük, majd oxamát-képzéssel a (70) általános képletű célvegyületté alakíthatjuk.

N reakcióvázlat

A (72) általános képletű diariléter-származékot a kereskedelmi forgalomban kapható (71) fluor-fenol és a (4) általános képletű 4-halogénnitrobenzol, 130 °C hőmérsékleten NMP-ben, KOH jelenlétében végrehajtott kapcsolásával állíthatjuk elő. A (73) általános képletű oxámsavat hidrogénezéssel, acilezéssel és hidrolízissel a (72) általános képletű nitroszármazékból állíthatjuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületek előállításával kapcsolatban megjegyzendő, hogy, amint azt a szakemberek is bizonyára méltányolnák, néhány ilyen vegyület, úgymint a fenti J és L reakcióvázlatokban említett vegyületek, előállítására alkalmas eljárás bizonyos funkciós csoportok védelmét igényelheti, így például abból a célból, hogy megakadályozzuk az ilyen funkciós csoportoknak a molekulán belüli más he-

lyekkel való kölcsönhatását vagy, hogy megőrizzük az ilyen funkciós csoportok egységét. Az ilyen védelem szükségességét és típusát a szakirodalomban jártas szakember könnyen meghatározhatja és azt például a védendő funkciós csoport milyenségétől, illetve a kiválasztott előállítási eljárás körülményeitől függően választhatja ki [lásd például T. W. Greene, Protective Groups in Orqanic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, (1991)]. Bármely funkciós csoport esetében alkalmas védőcsoportok az olyan csoportok, amelyek az adott reakciókörülmények között kémiailag lényegében nem reaktívak, és amelyek könnyen eltávolíthatóak anélkül, hogy lényegesen károsítanák az (I) általános képletű vegyület bármely adott köztitermékének a funkciós csoportjait vagy magát az (I) általános képletű vegyületet. A védőcsoportot kívánt esetben bármely adott előállítási eljárásban, a megfelelő eljáráslépésben eltávolíthatjuk.

Néhány a találmány szerinti (I) általános képletű vegyület savas jellegű, és így valamely gyógyszerészetileg elfogadható kationnal sót képezhet. Néhány a találmány szerinti (I) általános képletű vegyület bázikus jellegű, és így valamely gyógyszerészetileg elfogadható anionnal sót képezhet. A találmány oltalmi köre kiterjed az összes ilyen sóra, és ezek hagyományos módszerekkel állíthatóak elő, így például vizes, vízmentes vagy részben vizes közegben a savas és a bázikus jellegű vegyületeket általában sztöchiometrikus arányban összekeverjük. Az így kapott sókat szűréssel, vagy valamilyen nem-oldószer anyaggal előidézett csapadékképzéssel, majd ezt követő szűréssel, az oldószer elpárologtatásával vagy a vizes oldatok esetében liofilezéssel nyerhetjük vissza. A vegyületeket megfelelő oldószer(ek)ben, így például etanolban, hexánokban vagy víz/etanol elegyekben történő átkristályosítással kristályos formában kaphatjuk meg.

A találmány szerinti készítményekben, módszerekben és kitekben előnyös anorektikumként fenilpropanolamin, efedrin, pszeudoefedrin, fentermin, valamilyen neuropeptid-Y antagonista, valamilyen kolecisztokinin-A agonista, valamilyen monoamin visszavétel gátló, valamilyen szimpatiomimetikum, valamilyen szerotoninerg szer, valamilyen dopamin agonista, valamilyen melanocita-stimuláló hormon receptor

agonista vagy mimetikum, valamilyen kannabinoid receptor antagonista, valamilyen melanocita-stimuláló hormon analóg, valamilyen melanin koncentráló hormon antagonista, OB protein, valamilyen leptin-analóg, valamilyen galanin antagonista vagy valamilyen orexin receptor antagonista alkalmazható.

Előnyös monoamin újrafelvétel gátló a sibutramin.

Előnyös szerotoninerg szerek a dexfenfluramin és a fenfluramin.

Előnyös dopamin agonista a bromokriptin.

Előnyös lipáz inhibitor a tetrahidrolipsztatin.

A találmány szerinti készítményekben, eljárásokban és kitekben alkalmazott, megfelelő anorektikumokat a szakemberek által ismert eljárásokkal állíthatjuk elő, így például a fentermint az US-2408345 számú szabadalmi leírásban ismertetett eljárásnak megfelelően állíthatjuk elő; a szibutramint az US-4929629 számú szabadalmi leírásban ismertetett eljárásnak megfelelően állíthatjuk elő; a fenfluramint és dexfenfluramint az US-3198834 számú szabadalmi leírásban ismertetett eljárásnak megfelelően állíthatjuk elő; valamint a bromokriptint az US-3752814 vagy US-3752888 számú szabadalmi leírásban ismertetett eljárásnak megfelelően állíthatjuk elő.

A megfelelő lipáz inhibitorok a szakemberek által ismert eljárásokkal, így például tetrahidrolipsztatint {azaz a (2*S*,3*S*,5*S*)-5-[(*S*)-2-formamid-4-metil-valeriloxi]-2-hexil-3-hidroxi-hexadekánsav-1,3-lakton–t} az US-5274143; US-5420305; US-5540917; vagy US-5643874 számú szabadalmi leírásokban ismertetett eljárásoknak megfelelően állíthatók elő.

A találmány szerinti vegyületek, gyógyszer elővegyületek, izomerek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sók és - esettől függően - az anorektikum vagy a lipáz inhibitor adagolása időben egymást követő vagy egyidejű lehet. A találmány szerint előnyös az egyidejű adagolás. Az egymást követő adagolás esetében a találmány szerinti vegyületek, gyógyszer elővegyületek, izomerek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sók és - esettől függően – az anorektikum vagy a lipáz inhibitor adagolása bármilyen sorrendben történhet. Továbbá az egymást követő adagolás esetében a találmány szerinti vegyületek, gyógyszer elővegyületek, izomerek vagy

gyógyszerészetileg elfogadható sók és az anorektikum (vagy esettől függően a lipáz inhibitor) adagolása bármilyen sorrendben történhet. Általában előnyös a szájon keresztüli adagolás. Még előnyösebb a szájon keresztüli és egyidejű adagolás. Mindezek ellenére ha a kezelendő alany képtelen nyelni, vagy a tápcsatornán keresztüli felszívódás elégtelen vagy nem kívánatos, megfelelő lehet a parenterális vagy bőrön keresztüli adagolás. Amennyiben egymást követő adagolást alkalmazunk, a találmány szerinti vegyület, gyógyszer elővegyület, izomer vagy gyógyszerészetileg elfogadható só és - esettől függően - az anorektikum vagy a lipáz inibitor adagolása azonos vagy eltérő módon történhet.

Az embernek vagy állatnak adagolandó találmány szerinti vegyület, gyógyszer elővegyület, izomer vagy gyógyszerészetileg elfogadható só adagja széles körben változtatható és az orvos vagy állatorvos megítélésétől függ. Amint az a szakirodalomban jártas szakember számára nyilvánvaló, amennyiben a találmány szerinti vegyületet, gyógyszer elővegyületet, izomert só formájában adagoljuk - például ha a sóképző csoport jelentős molekulatömeggel rendelkezik –, szükséges annak adagját beállítani. A találmány szerinti vegyület, gyógyszer elővegyület, izomer vagy gyógyszerészetileg elfogadható só hatásos adagja az alany testtömegére vonatkoztatott napi körülbelül 0,001 mg/testtömegkilogramm és körülbelül 100 mg/testtömegkilogramm közötti mennyiség lehet. Előnyösen a találmány szerinti vegyület, gyógyszer elővegyület, izomer vagy gyógyszerészetileg elfogadható só hatásos adagja az alany testtömegére vonatkoztatott napi körülbelül 0,001 mg/testtömegkilogramm és körülbelül 50 mg/testtömegkilogramm közötti mennyiség lehet. Miközben a találmány szerinti vegyület, gyógyszer elővegyület, izomer vagy gyógyszerészetileg elfogadható só napi adagját célszerű a nap különböző órájában kisebb adagokra felosztva adagolni, bármely esetben az adagolt találmány szerinti vegyület, gyógyszer elővegyület, izomer vagy gyógyszerészetileg elfogadható só mennyisége olyan tényezőkön múlik, mint a találmány szerinti vegyület, gyógyszer elővegyület, izomer vagy gyógyszerészetileg elfogadható só oldékonysága és az adagolási útvonal (így például szájon keresztüli, bőrön keresztüli, parenterális vagy helyi adagolás).

A találmány szerinti vegyület, gyógyszer elővegyület, izomer vagy gyógyszerészetileg elfogadható só adagjait embereknek bármely megfelelő útvonalon, előnyösen szájon keresztül adagolhatjuk. Az egyedi tabletták vagy kapszulák valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagban, hígítószerben vagy hordozóanyagban általában körülbelül 0,1 mg és körülbelül 100 mg közötti mennyiségű találmány szerinti vegyületet, gyógyszer elővegyületet, izomert vagy gyógyszerészetileg elfogadható sót tartalmazhat. Intravénás adagolás esetében az adagok kívánság szerint körülbelül 0,1 mg és körülbelül 10 mg közötti egyedi adagok lehetnek. Intranazális vagy inhalációs alkalmazás esetében az adagolás körülbelül 0,1% és körülbelül 1 térfogat/tömeg% közötti töménységű oldatok formájában valósítható meg. A gyakorlatban az orvos határozza meg egy egyéni betegnek legjobban megfelelő adag mennyiségét, és mindezt befolyásolhatja például a beteg kora, testtömege és egyéni válaszadó képessége. A fenti adagok mennyiségei egy átlagos esetet képviselnek, de természetesen egyedi esetekben magasabb, illetve alacsonyabb adagok is alkalmazhatók, és a találmány szerinti vegyületek, gyógyszer elővegyületek, izomerek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sók összes ilyen adagja a találmány oltalmi körébe tartozik.

Bármely anorektikumot tartalmazó megfelelő adag a találmány célkitűzéseivel összhangban alkalmazható. Az anorektikum adagja általában az alany testtömegére vonatkoztatott napi körülbelül 0,01 és körülbelül 50 mg/testtömeg kg közötti, előnyösen az alany testtömegére vonatkoztatott napi körülbelül 0,1 és körülbelül 10 mg/testtömegkilogramm közötti mennyiség lehet, amely egy adagban vagy kisebb adagokra osztva adagolható. Így például amennyiben anorektikumként fentermint alkalmazunk, a fentermint az alany testtömegére vonatkoztatott napi körülbelül 0,01 és körülbelül 50 mg/testtömegkilogramm közötti, előnyösen az alany testtömegére vonatkoztatott napi körülbelül 0,1 és körülbelül 1 mg/testtömegkilogramm közötti mennyiségben adagoljuk. Amennyiben anorektikumként szibutramint alkalmazunk, azt az alany testtömegére vonatkoztatott napi körülbelül 0,01 és körülbelül 50 mg/testtömegkilogramm közötti, előnyösen az alany testtömegére vonatkoztatott

napi körülbelül 0,1 és körülbelül 1 mg/testtömegkilogramm közötti mennyiségben adagoljuk; amennyiben az anorektikum dexfenfluramin vagy fenfluramin, azt az alany testtömegére vonatkoztatott napi körülbelül 0,01 és körülbelül 50 mg/testtömegkilogramm közötti, előnyösen az alany testtömegére vonatkoztatott napi körülbelül 0,1 és körülbelül 1 mg/testtömegkilogramm közötti mennyiségben adagoljuk; amennyiben az anorektikum bromokriptin, azt az alany testtömegére vonatkoztatott napi körülbelül 0,01 és körülbelül 10 mg/testtömegkilogramm közötti, előnyösen az alany testtömegére vonatkoztatott napi 0,1 és körülbelül 10 mg/testtömegkilogramm közötti mennyiségben adagoljuk. A gyakorlatban az orvos határozza meg az egyéni betegnek legjobban megfelelő anorektikum adag mennyiségét, és mindezt befolyásolhatja például a beteg kora, testtömege és egyéni válaszadó képessége. A fent megadott anorektikum adagok mennyiségei egy példaszerű átlagot képviselnek, de természetesen egyedi esetekben magasabb, illetve alacsonyabb anorektikum adagok is alkalmazhatók, és az összes ilyen adag a találmány oltalmi körébe tartoznak.

Bármely lipáz inhibitort tartalmazó megfelelő adag a találmány célkitűzéseivel összhangban alkalmazható. A lipáz inhibitor adagja általában az alany testtömegére vonatkoztatott napi körülbelül 0,01 és körülbelül 50 mg/testtömegkilogramm közötti, előnyösen az alany testtömegére vonatkoztatott napi 0,05 és körülbelül 10 mg/testtömegkilogramm közötti mennyiség lehet, amely egy adagban vagy kisebb adagokra osztva adagolható. Így például amennyiben a lipáz inhibitor tetrahidrolipsztatin, előnyösen a tetrahidrolipsztatint az alany testtömegére vonatkoztatott napi körülbelül 0,05 és körülbelül 2 mg/testtömegkilogramm közötti adagban adagoljuk. A gyakorlatban az orvos határozza meg egy egyéni betegnek legjobban megfelelő lipáz inhibitor adag mennyiségét, és mindezt befolyásolhatja például a beteg kora, tömege és egyéni válaszadó képessége. A fent megadott lipáz inhibitor adagok mennyiségei egy példaszerű átlagot képviselnek, de természetesen egyedi esetekben magasabb, illetve alacsonyabb lipáz inhibitor adagok is alkalmazhatók, és az összes ilyen adag a találmány oltalmi körébe tartozik.

A találmány alkalmazásában bármely megfelelő adagolási útvonal alkalmaz-

ható. Kényelmi szempontok miatt általában előnyös a találmány szerinti vegyületet, gyógyszer elővegyületet, izomert vagy gyógyszerészetileg elfogadható sót szájon keresztül adagolni; azonban kívánt esetben azok más módon, például bőrön át, vagy pedig kúpként a végbélből történő felszívódás révén adagolhatók. Amint azt a fentiekben már említettük, az adagolás egyszeres vagy többszörös adagokban vihető végbe.

A találmány szerinti vegyületeket, gyógyszer elővegyületeket, izomereket vagy gyógyszerészetileg elfogadható sókat önmagukban adagolhatjuk, és előnyösen gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagokat, hordozóanyagokat vagy hígítószereket tartalmazó gyógyszerkészítményekként adagolhatók. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények megfelelő mennyiségű, például a kívánt adagot biztosító mennyiségű találmány szerinti vegyületet, gyógyszer elővegyületet, izomert vagy gyógyszerészetileg elfogadható sót tartalmaznak.

A találmány szerinti vegyületeket, gyógyszer elővegyületeket, izomereket vagy gyógyszerészetileg elfogadható sókat számos különböző adagolási formában adagolhatjuk, azaz bármely megfelelő formájú, gyógyszerészetileg elfogadható semleges hordozóanyaggal kombinálhatóak. Ilyen hordozóanyagok a szilárd hígítószerek vagy töltőanyagok, steril vizes közegek vagy a különböző nem-toxikus szerves oldószerek lehetnek. A gyógyszerkészítmények úgy formázhatók, hogy egy napi adagot tartalmazzanak, vagy más esetben úgy, hogy az adagolási egységben - amely lehet az egyedi tabletta vagy kapszula vagy a megfelelő térfogatú folyadék - a napi adag megfelelő részét tartalmazzák.

A találmánnyal alkalmazható minden szokásos gyógyszerkészítmény típus, ideértve a tablettákat, kemény cukorkákat, rágható tablettákat, granulátumokat, porokat, sprayket, kapszulákat, pirulákat, mikrokapszulákat, oldatokat, parenterális oldatokat, pasztillákat, injekciókat (így például intravénás, intraperitoneális, intramuszkuláris vagy szubkután injekciókat), kúpokat, elixíreket, szirupokat és szuszpenziókat.

A parenterális alkalmazásra szánt találmány szerinti vegyületet, gyógyszer

elővegyületet, izomert vagy gyógyszerészetileg elfogadható sókat adott esetben szezámmag- vagy mogyoróolajban készített oldatok vagy vizes oldatok (így például vizes propilénglikol-oldat) formájában használhatjuk, de legelőnyösebben egyéb anyagokat is tartalmazó steril oldatok formájában alkalmazhatjuk; így például az oldat izotóniássá tételéhez elegendő mennyiségű sót vagy glükózt adagolunk; ahol szükséges az oldat pH-ját megfelelően beállítjuk és pufferezzük, valamint kívánt esetben felületaktív anyagokat, így például hidroxipropilcellulózt adagolunk. Az ilyen olajos oldatok ízületen belüli, intramuszkuláris vagy szubkután injekciókként használhatók. Az ilyen vizes oldatok alkalmasak intravénás injekcióként történő felhasználásra.

A találmány szerinti vegyületeket, gyógyszer elővegyületeket, izomereket vagy gyógyszerészetileg elfogadható sókat a szabványos gyógyszerészeti gyakorlattal összhangban helyileg is például krémek, zselék, kenőcsök, borogató vizek, gélek, paszták, balzsamok vagy hasonlók formájában alkalmazhatjuk. A találmány szerinti vegyületeket, gyógyszer elővegyületeket, izomereket vagy gyógyszerészetileg elfogadható sókat transzdermálisan (így például tapasz formában) is alkalmazhatjuk.

A találmány szerinti vegyületet tartalmazó transzdermális alkalmazásra szolgáló bármely megfelelő kiszerelési formát alkalmazhatunk, és az ilyen kiszerelési formák általában tartalmaznak valamilyen megfelelő transzdermális hordozóanyagot, így például az alkalmazott vegyületek a bőrön keresztüli átjutását támogató és elősegítő valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható felszívódó oldószert. Így például a megfelelő transzdermális eszközök egy támasztó-részből és egy az alkalmazott vegyületet tartalmazó tartályból álló kötszer formájában is elkészíthetők. Az ilyen kötszer típusú transzdermális eszközök további megfelelő hordozóanyagot, felszabadulás szabályozó gátanyagokat, és a transzdermális eszközt a kezelt alany bőréhez erősítő eszközöket tartalmazhatnak.

Amint azt az alábbiakban részletesen ismertetjük, a gyógyszerészeti készítményeket szokásosan alkalmazott eljárásokkal, hagyományos, szerves vagy szervetlen adalékanyagok, úgymint excipiensek (így például szacharóz, keményítő, mannit, szorbit, laktóz, glükóz, cellulóz, talkum, kalcium-foszfát vagy kalcium-

karbonát), valamilyen kötőanyag (így például cellulóz, metilcellulóz, hidroximetilcellulóz, polipropilpirrolidon, polivinilpirrolidon, zselatin, gumiarábikum, polietilén-glikol, szacharóz vagy keményítő), valamilyen szétesést elősegítő szer (így például keményítő, karboximetilcellulóz, hidroxipropilkeményítő, kevéssé szubsztituált hidroxipropilcellulóz, nátrium-bikarbonát, kalcium-foszfát vagy kalcium-citrát), valamilyen síkosítószer (így például magnézium-sztearát, kevéssé vízmentes metakovasav, talkum vagy nátrium-lauril-szulfát), valamilyen ízesítőanyag (így például citromsav, mentol, glicin vagy narancs por), valamilyen tartósítószer (így például nátrium-benzoát, nátrium-biszulfit, metilparabén vagy propilparabén), valamilyen stabilizátor (így például citromsav, nátrium-citrát vagy ecetsav), valamilyen szuszpendáló anyag (így például metilcellulóz, polivinilpirrolidon vagy alumínium-sztearát), valamilyen diszpergáló szer (így például hidroxipropilmetilcellulóz), valamilyen hígítószer (így például víz), valamilyen színezőanyag, valamilyen emulgeáló anyag vagy valamilyen bázis-viasz (így például kakaóvaj, fehér vazelin vagy polietilén-glikol) adagolásával állíthatjuk elő.

Bármely találmány szerinti vegyületet, gyógyszer elővegyületet, izomert vagy gyógyszerészetileg elfogadható sót könnyedén formázhatunk tabletták, kapszulák vagy hasonlók formájában. Előnyös vízoldható sókból, így például hidrokloridsóból oldatokat készíteni.

Általában az összes gyógyszerkészítményt a gyógyszerkémiában szokásosan alkalmazott eljárásokkal lehet előállítani.

A kapszulákat úgy állíthatjuk elő, hogy a találmány szerinti vegyületet, gyógyszer elővegyületet, izomert vagy gyógyszerészetileg elfogadható sót az alkalmas hígítószerrel összekeverjük, majd a megfelelő mennyiségű elegyet a kapszulákba töltjük. Szokásosan alkalmazott hígítószerek például a semleges por alakú anyagok, úgymint számos különféle keményítő, por alakú cellulóz, különösen a kristályos és a mikrokristályos cellulóz, cukrok, úgymint a fruktóz, mannit vagy szacharóz, gabonalisztek és hasonló ehető porok lehetnek.

A tablettákat közvetlen összepréseléssel, nedves granulációval vagy száraz

granulációval állíthatjuk elő. Ezek a készítmények általában hígítószereket, kötőanyagokat, síkosítószereket és szétesést elősegítő szereket, valamint a találmány szerinti vegyületet, gyógyszer elővegyületet, izomert vagy gyógyszerészetileg elfogadható sót tartalmaznak. Szokásosan alkalmazott hígítószerek lehetnek például számos különböző keményítő, laktóz, mannit, kaolin, kalcium-foszfát vagy -szulfát, szervetlen sók, úgymint nátrium-klorid vagy porcukor. Por alakú cellulóz származékok ugyancsak felhasználhatók. Szokásosan alkalmazott tabletta kötőszerek a keményítő, zselatin és cukrok, úgymint laktóz, fruktóz, glukóz és hasonlóak lehetnek. Természetes és szintetikus gumik ugyancsak alkalmasak, ideértve a gumi-arábikumot, alginátumokat, metil-cellulózt, polivinilpirrolidont és a hasonlókat. A poletilén-glikol, etil-cellulóz és viaszok ugyancsak felhasználhatóak kötőanyagként.

A síkosítószert általában a tabletta védelmére vagy a megtapadt festékréteg fellyukasztásának gátlására alkalmazzák. A síkosítószerek csúszós szilárd anyagok, mint például a talkum, magnézium- vagy kálcium-sztearát, sztearinsav vagy hidrogénezett növényi olajok.

A tabletta szétesést elősegítő szerek olyan anyagok, amelyek a tabletta feltörését szolgáló vizesítéskor megduzzadnak és felszabadítják a találmány szerinti vegyületet, gyógyszer elővegyületet, izomert vagy gyógyszerészetileg elfogadható sókat. Ilyen tabletta szétesést elősegítő szerek például a keményítők, enyvek, cellulózok, alginátumok vagy gumik lehetnek. Még közelebbről tabletta szétesést elősegítő szerként például a kukorica, és burgonyakeményítők, metil-cellulóz, agar-agar, bentonit, fa-cellulóz, por alakú természetes szivacsok, kation-cserélő gyanták, alginsav, guár-gumi, citrus gyümölcshús vagy karboximetil-cellulóz, valamint nátrium-lauril-szulfát használható.

A tablettákat gyakran ízesítőszer és tömítőanyag gyanánt cukorral vonják be, vagy a tabletta feloldódási tulajdonságainak módosítása céljából más filmképző védőanyagokkal vonják be. A találmány szerinti vegyületeket, gyógyszer elővegyületeket, izomereket vagy gyógyszerészetileg elfogadható sókat ugyancsak formázhatjuk rágható tabletták formájában, nagy mennyiségű kellemes érzetet keltő anyagok,

úgymint mannit felhasználásával, amint az a szakirodalomból ismert.

Amennyiben a találmány szerinti vegyületet, gyógyszer elővegyületet, izomert vagy gyógyszerészetileg elfogadható sót kúp formájában kell alkalmazni, bármely megfelelő bázisanyag felhasználható. A kakaóvaj egy hagyományos kúp-bázisanyag, amelyet olvadáspontja emelésére viaszok hozzáadásával lehet módosítani. Vízzel-elegyedő kúp bázisanyagok, különösen a többféle molekulatömegű polietilénglikol tartalmúak, széles körben alkalmazhatók.

Amint azt a fentiekben már említettük, megfelelő formázással a találmány szerinti vegyület, gyógyszer elővegyület, izomer vagy gyógyszerészetileg elfogadható só hatása késleltethető vagy megnyújtható. Így például a találmány szerinti vegyület, gyógyszer elővegyület, izomer vagy gyógyszerészetileg elfogadható só kevéssé oldódó golyócskáját állíthatjuk elő, majd a kapott golyócskát beépíthetjük a tablettába vagy a kapszulába. A fenti eljárás oly módon javítható, hogy különböző oldódási hatékonysággal rendelkező golyócskákat állítunk elő, és ezeknek a keverékével töltjük meg a kapszulákat. A tablettákat vagy kapszulákat egy olyan filmréteggel lehet bevonni, amely egy előre meghatározható ideig ellenáll a feloldódásnak. A parenterális készítményeket ugyancsak hosszú hatásúként is elkészíthetjük, így a találmány szerinti vegyületet, gyógyszer elővegyületet, izomert vagy gyógyszerészetileg elfogadható sót olajos vagy emulgeált vivőanyagban oldjuk fel, és így csak lassan oldódik fel a szérumban.

A találmány szerinti vegyület, gyógyszer elővegyület, izomer vagy gyógyszerészetileg elfogadható só emberen kívül más emlősnek is adagolható. Az adagolás útvonala és az adagolandó adag mennyisége függ például az állat fajtájától, és a kezelendő betegségtől vagy rendellenségtől. Állatoknak a találmány szerinti vegyület, gyógyszer elővegyület, izomer vagy gyógyszerészetileg elfogadható só bármely megfelelő módon, így például szájon keresztül, parenterálisan vagy transzdermálisan; bármely megfelelő formában, így például kapszula, nagy kapszula, tabletta vagy pilula formájában - amely formákat úgy állíthatjuk elő, hogy például a találmány szerinti vegyületet, gyógyszer elővegyületet, izomert vagy gyógyszerészetileg elfo-

gadható sót és a megfelelő hígítószert, úgymint szénviaszt vagy karnubaviaszt, valamint a síkosítószert összekeverjük -, folyékony orvosság vagy paszta formájában adagolható – amely formákat úgy állíthatunk elő, hogy például a találmány szerinti vegyületet, gyógyszer elővegyületet, izomert vagy gyógyszerészetileg elfogadható sót valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható olajban, úgymint mogyoróolajban, szezámmagolajban vagy kukoricaolajban oldjuk fel. A találmány szerinti vegyületek, gyógyszer elővegyületek, izomerek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sók implantátumként is adagolhatók az állatoknak. Az ilyen készítmények a szabványos állatorvosi gyakorlattal összhangban szokásos módon állíthatók elő. Más módszerként a találmány szerinti vegyületek, gyógyszer elővegyületek, izomerek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sók ivóvízzel együtt, így például folyadék- vagy vízoldékony koncentrátum formájában adagolhatók. Továbbá a találmány szerinti vegyületek, gyógyszer elővegyületek, izomerek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sók például a találmány szerinti készítmények formájában az állati tápokhoz keverve adagolhatók, így például koncentrált tápadalékként vagy elő-keverékként keverhetők össze a szokásos állati táppal, általában valamilyen megfelelő hordozóanyaggal együtt. A hordozóanyag elősegíti a találmány szerinti vegyület, gyógyszer elővegyület, izomer vagy gyógyszerészetileg elfogadható só egységes eloszlását az elő-keverékkel összekeverendő kész tápban. Megfelelő hordozóanyagok lehetnek, de nem csak ezekre korlátozva a folyadékok, így például a víz, olajok, úgymint szójabab-, kukorica-, gyapotmagolaj, vagy illékony szerves oldószerek, valamint szilárd anyagok, így a táplálék vagy különböző megfelelő takarmányok, úgymint lucerna, szójabab, gyapotmagolaj, lenmagolaj, csöves kukorica, kukorica, melasz, karbamid és csont, vagy ásványi keverékek kisebb része.

Mivel a találmány egyik célkitűzése a fenti betegségek/rendellenességek hatóanyagoknak keverékével történő olyan kezelésére vonatkozik, amelyek külön is adagolhatóak, ugyancsak a találmány tárgyát képezi különböző gyógyszerészeti készítmények kit formájában való kombinálása. A kit két különböző gyógyszerkészítményt tartalmaz: az (I) általános képletű vegyületet, annak gyógyszer elővegyületét,

vagy geometriai vagy optikai izomerét, vagy az ilyen vegyület, gyógyszer elővegyület, vagy izomer gyógyszerészetileg elfogadható sóját, valamint a második a fentiekben említett vegyületet. A kit tartalmazza az egymástól különálló készítmények tárolására szolgáló tartályt, így például egy kettéválasztott üveget vagy egy kettéválasztott fémfólia dobozt. Jellegzetesen a kit a különböző összetevők adagolására szolgáló utasítást tartalmaz. A kit forma különösen előnyös, amikor a különálló összetevők különböző adagolási formában (így például szájon keresztüli és parenterális formában) adagolandók vagy amikor különböző adagolási időszakokban adagoljuk őket, vagy ha szükséges a kombináció egyedi összetevőinek orvos által előírt titrálása.

Az ilyen kitre példa az úgynevezett hólyagcsomag. A hólyagcsomagok jól ismertek a csomagolóiparban, és széles körben alkalmazzák a gyógyszerészeti egységadag formák (tabletták, kapszulák és hasonlók) csomagolására. A hólyagcsomagok általában egy viszonylagosan kemény anyagból készült burkolattal, valamint az ezt körülvevő előnyösen átlátszó műanyag fóliából állnak. A csomagolási eljárás során a műanyag fóliába bemélyedéseket képzünk. A bemélyedések a csomagolandó tabletták méretét és formáját utánozzák. A következő lépésben a mélyedésekbe helyezzük a tablettákat vagy kapszulákat, majd viszonylag kemény anyagból készült burkolattal a műanyag fólia ellenében eltömítjük a fólia azon oldalán, amely ellentétes azzal az iránnyal amelyből a mélyedéseket kiképezték. Mindezek eredményeképpen a tablettákat vagy kapszulákat a műanyag fólia és a burkolat közé a mélyedésekbe tömítjük. Előnyösen a burkolat erőssége olyan, hogy a hólyagcsomagból a tabletták vagy kapszulák a rekeszre ható nyomással kézzel kinyomhatók, így a nyomással a burkolaton a bemélyedés magasságában nyílást képezünk. A fentiekben leírt módszer segítségével a tabletta vagy kapszula eltávolítható.

Előnyös lehet a kiten emlékeztető tájékoztatót biztosítani, így például a tabletták vagy kapszulák szomszédságában levő számok formájában, ahol a számok megegyeznek a kezelés napjának a számával, így a kezelés során a tabletták vagy kapszulák a megadott specifikus módon szedendők be. Egy másik példa ilyen emlé-

keztető tájékoztatóra egy lapra nyomtatott naptár, úgymint „Első hét: hétfő, kedd, szerda, stb. Második hét: hétfő, kedd, szerda stb." Az emlékeztető tájékoztatók egyéb változatai hamar nyilvánvalókká válnak. A „napi adag" az egy adott napon beveendő tabletta vagy kapszula vagy több tabletta vagy kapszula lehet. Továbbá az (I) általános képletű vegyületnek, gyógyszer elővegyületének vagy geometriai vagy optikai izomerének vagy az ilyen vegyület, gyógyszer elővegyület vagy izomer gyógyszerészetileg elfogadható sójának napi adagja egy tabletta vagy kapszula lehet, miközben a második vegyületnek az adagja napi több tabletta vagy kapszula lehet és *vice versa*. Az emlékeztető tájékoztatónak minderre fel kell hívnia a figyelmet.

A találmánynak másik kiviteli alakjában egy elosztót alkalmazunk, amely a napi adagokat az előírt sorrendnek és időnek megfelelően elosztja. A kezelési folyamat könnyebb betarthatósága céljából előnyösen az elosztót egy emlékeztető tájékoztatóval látjuk el. Egy ilyen emlékeztető tájékoztatóra példa a mechanikus számláló, amely megmutatja a naponta elosztott adagok számát. Ilyen emlékeztető tájékoztatóra másik példa a folyékony kristály kijelzővel vagy hallható emlékeztető jelzővel ellátott mikro-chip memória lehet, amely például kiírja azt a dátumot, amikor az utolsó napi adagot bevették és/vagy emlékeztet a következő napi adag bevételére.

Az (I) általános képletű vegyületeknek vagy ezek izomereinek vagy az ilyen vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sóinak, valamint ezek izomereinek hasznossága legalább egy vagy két az alábbiakban ismertetett vizsgálatban mutatott hatásosságukkal bizonyítható.

1. vizsgálat: Oxigénfogyasztás

Amint az a szakirodalomban jártas szakember számára nyilvánvaló, fokozott energiafogyasztás alatt az állatok általában több oxigént fogyasztanak. Továbbá, az anyagcsere energiahordozói, így például a glükóz vagy a zsírsavak széndioxiddá és vízzé oxidálódnak párhuzamos hőképződéssel – amelyet a szakirodalomban thermogenézisnek neveznek. Ennek megfelelően az állatok, ezen belül az ember és rendtársainak, oxigénfogyasztásának mérése a thermogenézis közvetett mérését jelenti. A szakirodalomban jártas szakemberek a közvetett kalorimetriát szokásosan

alkalmazzák az ilyen jellegű energiafogyasztás meghatározására.

A szakirodalomban jártas szakember számára nyilvánvaló, hogy a fokozott energiafogyasztás és az ezzel párhuzamos hőtermeléssel járó energiahordozók elégése hatékony lehet például az elhízás kezelésében. Amint az a szakirodalomban jártas szakember számára nyilvánvaló, a pajzsmirigy hormonok befolyásolják a szív működését, például azáltal, hogy fokozzák a szívfrekvenciát, és ennek megfelelően fokozzák az egyidejű hőtermeléssel járó oxigénfogyasztást.

A találmány szerinti vegyületeknek, azok izomereinek, és az előbbi vegyületek és izomerek gyógyszerészetileg elfogadható sóinak azon képessége, hogy hőképző választ gerjesztenek, az alábbi kísérletekkel igazolhatóak.

A kísérlet

Ezt az *in vivo* vizsgálatot a szövet-specifikus pajzsmirigy hormon agonista vegyületek hatékonyságának és szívre kifejtett hatásának vizsgálatára tervezték. A hatékonyság vizsgálata során az egész test által fogyasztott oxigént és a máj mitokondriális alfa-glicerinfoszfát-dehidrogenáz („mGPDH") enzimjének aktivitását mérik. A szív vizsgálata során a szív tömegének változását és a szív mGPDH aktivitását mérik. A protokoll magába foglalja: (a) kövér Zucker-patkányok körülbelül 6 napig tartó kezelését; (b) az oxigén fogyasztás mérését és (c) szövet begyűjtését a mitokondriumok elkülönítésére és az ezt követő enzimaktivitás meghatározására.

a) A patkányok előkészítése

A kísérlet megkezdése előtt körülbelül 400 g és körülbelül 500 g közötti tömegű, hím, kövér Zucker-patkányokat szabványos laboratóriumi körülmények között körülbelül 3-7 nap közötti ideig különálló ketrecekben tartunk.

Az így előkészített patkányoknak délután 3 és 6 óra között, körülbelül 6 napon át, gyomorszondán keresztül egyszeri napi dózisként adagolunk valamely (I) általános képletű vegyületet, vagy ennek izomereit, vagy az ilyen vegyületnek vagy izomerének gyógyszerészetileg elfogadható sóját, és valamilyen vivőanyagot vagy T_3-nátrium-sót. Az (I) általános képletű vegyületet, vagy izomereit, vagy az ilyen vegyületnek vagy izomerének gyógyszerészetileg elfogadható sóját vagy a T_3-nátrium-sót

valamilyen megfelelően kis térfogatú, körülbelül 0,25% metil-cellulózt tartalmazó körülbelül 1 mol/l-es NaOH-oldatban oldjuk fel (10:1, 0,0 mol/l NaOH/MC : 1mol/l NaOH). Az adagolási térfogat körülbelül 1 ml.

b) Oxigénfogyasztás

Körülbelül egy nappal azután, hogy az utolsó adag vegyületet beadagoltuk, egy nyitott hálózatú, közvetett kaloriméterrel (Oxymax, Columbus Instruments, Columbus, OH 43204, USA) lemérjük az oxigénfogyasztást. Az Oxymax gázérzékelőket minden egyes kísérlet előtt nitrogéngázzal és egy gázeleggyel (amely körülbelül 0,5% CO_2, körülbelül 20,5% O_2, körülbelül 79% N_2 tartalmaz) kalibráljuk.

A tároló ketreceikből eltávolítjuk a kezelt patkányokat és lemérjük a tömegüket. A patkányokat behelyezzük az Oxymax 43x43x10 cm-es lezárt kamráiba, a kamrákat behelyezzük az aktivitásmérőkbe, és a kamrán keresztüli levegőáramlást 1,6 l/percről 1,7 l/percre állítjuk.

Az Oxymax szoftver ezután a kamrákon keresztüláramló levegő áramlásának mértékéből és a beáramló, valamint kiáramló levegő oxigéntartalmának mennyiségéből meghatározza - ml/kg/h-ban mértékegységben - a patkányok oxigénfogyasztását. Az aktivitásmérők 15 infravörös sugárral rendelkeznek, melyek a tengelyek mentén 25,4 mm-nyire vannak egymástól, és az ambuláns aktivitást két sugár egymást követő megtörésekor jegyzi fel, és az eredményeket beütésben („count") fejezzük ki. Az oxigénfogyasztást és ambuláns aktivitást 5 és 6,5 óra közti idő alatt körülbelül 10 percenként mérjük. A nyugalmi oxigénfogyasztást egyedi patkányokra vonatkoztatva az értékek átlagolásával számoljuk ki, ahol az első öt értéket, valamint azokat az időszakokat, amikor az ambuláns aktivitás meghaladja a 100 beütést, nem vesszük figyelembe.

2. vizsgálat: A pajzsmirigy hormon receptorokhoz való kötődés vizsgálata

Az (I) általános képletű vegyületnek vagy ennek izomerének vagy az ilyen vegyület vagy izomere gyógyszerészetileg elfogadható sójának (azaz „a vizsgált tiromimetikus vegyület") pajzsmirigy hormon receptorhoz való kötődési képességét az alábbi vizsgálattal igazolhatjuk.

a) Rovar sejtmag kivonatok elkészítése

Emberi TRα- vagy TRβ–t expresszáló baculovírussal (gyártó cég GibcoBRL, Gaitherburg, Maryland, USA) történő fertőzés után 48 órával kapott High Five sejtüledéket (gyártó cég: Invitrogen, Carlsbad, California, USA; katalógus szám: BTI-TN-5B1-4, B 855-02) jéghideg minta pufferben (amely tartalmaz: 10 mM Trisz-t, pH=8,0; 1 mM $MgCl_2$-ot; 1 mM DTT-t; 0,05% Tween-20-at; 1 mM 4-(2-aminoetil)-benzolszulfonilfluoridot; 25 mg/ml leupeptint) szuszpendáljuk. A jégben történő körülbelül 10 perces inkubálás után a szuszpenziót Dounce homogenizátorban (gyártó cég: VWR Scientific Products, West Chester, Pennsylvania, USA) 20 rázással homogenizáljuk, majd körülbelül 15 percig 4 °C-on 800xg sebességgel centrifugáljuk. Ezután a kapott üledéket (magokat) hipertóniás pufferben (amely tartalmaz: 0,4 M KCl-ot; 10 mM Trisz-t, pH=8,0; 1 mM $MgCl_2$-ot; 1 mM DTT-t; 0,05% Tween-20-at) szuszpendáljuk, és körülbelül 30 percig jégen inkubáljuk. A szuszpenziót körülbelül 30 percig, 4 °C-on 100000xg sebességgel centrifugáljuk. A felülúszót (a sejtmag kivonatot) 0,5 ml-es adagokban –80°C-on tároljuk.

b) Kötődési vizsgálat

A vizsgált tiromimetikus vegyületek α1- és β1-pajzsmirigy hormon receptorokkal (azaz TRα valamint TRβ) való kölcsönhatását vizsgáló kompetitív kötődési vizsgálatokat az alábbi protokollnak megfelelően végezzük el.

A vizsgált tiromimetikus vegyületekből, oldószerként 100%-os DMSO-t használva 20 mmol/l végső koncentrációjú oldatokat készítünk. Minden egyes vegyülettel 0,4 nmol/l (220 Ci/mmol specifikus aktivitású) ^{125}I-T_3-t tartalmazó vizsgálati pufferben (amely tartalmaz: 5 mM Trisz-HCl-ot, pH=8; 50 mM NaCl-ot; 2 mM EDTA-t; 10 térfogat% glicerint; 1 mM DTT-t) sorozathígítást készítünk, és így 10 μmol/l és 0,1 nmol/l közti koncentrációjú oldatokat kapunk.

A Trα-t vagy TRβ–t tartalmazó High Five sejtmag kivonatokból, hígítószerként vizsgálati puffert használva 0,0075 mg/ml összfehérje koncentrációjú oldatokat készítünk.

Minden tiromimetikus vegyület oldatából bizonyos térfogatot (100 μl-t, azaz

0,04 nmol/l ^{125}I-T_3-t tartalmazó térfogatot) azonos térfogatú (100 µl) hígított, Trα-t vagy TRβ–t tartalmazó sejtmag kivonatokkal keverünk össze, majd az elegyet körülbelül 90 percen át, szobahőmérsékleten inkubáljuk. A kapott kötődési reakció közegből 150 µl-es mintát veszünk ki, és 96-lyukú szűrőlemezre (gyártó cég: Millipore, Bedford, Massachusetts) helyezzük. Minden lyukat ötször 200 µl jéghideg vizsgálati pufferrel átmosunk, majd vákuum alatt szűrjük. A vákuum szűrőberendezésről eltávolítjuk a lemezt, majd a lemez alsó részét papírtörölközőkkel gyorsan megszárítjuk, ezután minden lyukba 25 µl Wallac® (gyártó cég: EG&C Wallac®, Gaithesburg, Maryland, USA) Optiphase Supermix szcintillációs koktélt adagolunk, majd a lemezt műanyag ragasztószalaggal (Microplate Press-on Adhesive Sealing Film, gyártó cég: Packard Instrument Co., Inc., Downers Grove, Illinois, USA) letakarjuk és Wallac® Microbeta 96-lyukú lemez szcintillációs számláló segítségével meghatározzuk a radioaktivitást.

Az alábbi példákkal a találmányt illusztráljuk, amelyek semmiképpen nem korlátozzák a találmány szabadalmi igénypontjai által meghatározott oltalmi körét.

1. példa: N-{3,5-Diklór-4-[4-hidroxi-3-(pirrolidin-1-szulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxámsav

A lépés

2',6'-Diklór-4-metoxi-4'-nitrodifenil-étert a J. Med. Chem., 38: 695-707 (1995) szakirodalmi helyen ismertetett eljárásnak megfelelően rézpor és TEA jelenlétében 2,6-diklór-4-nitrofenol és (4,4'-dimetoxidifenil)jód-tetrafluorborát összekapcsolásával állítunk elő.

B lépés

500 mg (1,6 mmol) 2',6'-diklór-4-metoxi-4'-nitrodifenil-éter tiszta oldatát 0 °C hőmérsékleten 877 ml (7,5 mmol) klórszulfonsavval kezeljük, miközben a reakcióelegy azonnal sötétbarnává válik. A reakcióelegyet 5 percig 0 °C-on keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Miután 30 percig szobahőmérsékleten kevertük, a reakcióelegyet lassan, állandó keverés mellett 100 ml jeges vízre csepegtetjük. A barna csapadékot 3x75 ml etilacetáttal extraháljuk. A egyesített szerves fá-

zisokat 1x100 ml nátrium-hidrogénkarbonáttal és 1x100 ml vízzel mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk, így barna színű szilárd anyagot kapunk. A nyers terméket a következő lépésben további tisztítás nélkül használjuk fel. NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d: 8,32 (s, 2H), 7,40 (d, 1 H), 7,20-7,25 (dd, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 4,04 (s, 3H). MS számított érték: 410,9; kapott érték: 392,1 [M-1 az 5-(2,6-diklór-4-nitrofenoxi)-2-metoxi-benzolszulfonsav esetében].

C lépés

200 mg (0,48 mmol) 5-(2,6-diklór-4-nitrofenoxi)-2-metoxi-benzolszulfonil-klorid 5 ml diklórmetánnal készített oldatához 85 ml (1,0 mmol) pirrolidint adagolunk. Miután a reakcióelegyet 2 óra hosszat szobahőmérsékleten kevertük, a reakciót 1 mol/l-es sósav-oldattal leállítjuk, majd 3x10 ml diklórmetánnal extraháljuk. Az egyesített fázisokat 3x5 ml sósavval, 2x5 ml $NaHCO_3$-mal mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot preparatív TLC módszerrel (hexán:etilacetát = 2:1) tisztítjuk, így fehér színű szilárd anyagot kapunk. NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d: 8,30 (s, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,02-7,05 (dd, 1H), 6,95-6,98 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,35-3,38 (m, 4H), 1,82-1,87 (m, 4H). MS számított érték: 446,0; kapott érték: 447,0 (M+1).

D lépés

178,5 mg (0,4 mmol) 1-[5-(2,6-diklór-4-nitrofenoxi)-2-metoxi-benzolszulfonil]-pirrolidin 8 ml kloroformmal készített oldatához szobahőmérsékleten cseppenként adagoljuk 2,4 ml (2,4 mmol) 1 mol/l-es, diklórmetánnal készített bórtribromid-oldatot. Miután a reakcióelegyet 16 óra hosszat szobahőmérsékleten kevertük a reakciót 10 ml vízzel oltjuk el. Az elegyet 1 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, 1x5 ml diklórmetánnal és 2x10 ml etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk és bepároljuk. A terméket a következő lépésben további tisztítás nélkül használjuk fel. NMR (400 MHz, CD30D) d: 8,31 (s, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,96-7,02 (m, 2H), 3,28-3,31 (m, 4H), 1,79-1,82 (m, 4H). MS számított érték: 432,0; kapott érték: 431,1 (M-1).

E lépés

166 mg (0,38 mmol) 4-(2,6-diklór-4-nitrofenoxi)-2-(pirrolidin-1-szulfonil)-fenol

és 17 mg 10%-os csontszenes palládiumkatalizátor 5 ml etilacetáttal és 10 ml metanollal készített elegyét $2,76x10^5$ Pa nyomáson, szobahőmérsékleten 1 óra hosszat hidrogénezünk. Az oldatot Celite-rétegen keresztül szűrjük és bepároljuk, így barna színű szilárd anyagot kapunk. A terméket a következő lépésben további tisztítás nélkül használjuk fel. NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d: 8,34 (s, 2H), 6,96-7,22 (széles s + m, 5H), 3,19 (m, 4H), 1,73 (m, 4H). MS számított érték: 402; kapott érték: 401,1 (M-1).

F lépés

154 mg (0,38 mmol) 4-(4-amino-2,6-diklór-fenoxi)-2-(pirrolidin-1-szulfonil)-fenol és 1,49 g (10,2 mmol) dietil-oxalát elegyét 120 °C-on 4 óra hosszat keverjük. A feleslegben levő dietil-oxalátot vákuumban bepároljuk. A maradékot preparatív TLC módszerrel (eluensként 0,5% MeOH diklórmetánnal készített oldatát alkalmazva) tisztítjuk, így fehér szilárd anyagot kapunk NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d: 9,06 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,03-7,06 (dd, 1H), 6,96-6,98 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,36-4,40 (q, 2H), 3,18-3,21 (m, 4H), 1,74-1,78 (m, 4H), 1,39 (t, 3H). MS számított érték: 502; kapott érték: 501,1 (M-1).

G lépés

10 mg (0,02 mmol) N-{3,5-diklór-4-[4-hidroxi-3-(pirrolidin-1-szulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter 0,5 ml vízzel és 0,5 ml metanollal készített elegyéhez 2 csepp 3 mol/l KOH-oldatot adagolunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük, majd 1 mol/l-es sósav-oldattal savanyítjuk, és 4x5 ml etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk és bepároljuk, így piszkosfehér szilárd anyagot kapunk. NMR (400 MHz, CD_3OD) d: 7,96 (s, 2H), 7,02-7,06 (m, 2H), 6,95-6,98 (d, 1H), 3,28-3,31 (m, 4H), 1,78-1,81 (m, 4H). MS számított érték: 474,3 kapott érték: 473,1 (M-1).

A megfelelő kiindulási anyagok felhasználásával az 1-1. - 1-57. példákat az 1. példában leírtakhoz hasonló módon végezzük el.

1-1. példa: N-[4-(3-Ciklopropilszulfamoil-4-hidroxi-fenoxi}-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 448,5; kapott érték: 447,3 (M-1).

1-2. példa: N-[4-(4-Hidroxi-3-metilszulfamoil-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav-etil-észter

MS számított érték: 422,5; kapott érték: 421,3 (M-1).

1-3. példa: N-{4-[3-(4-Fluor-fenilszulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxám-sav-etilészter

MS számított érték: 502,5; kapott érték: 501,1 (M-1).

1-4. példa: N-[4-(3-Dimetilszulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav-etil-észter

MS számított érték: 436,5; kapott érték: 435,3 (M-1).

1-5. példa: N-{4-[3-(Ciklopropil-metil-szulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 462,5; kapott érték: 461,2 (M-1).

1-6. példa: N-{4-[3-(Ciklobutil-metil-szulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 476,6; kapott érték: 475,3 (M-1).

1-7. példa: N-[4-(3-Ciklobutilszulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil)-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 462,5; kapott érték: 461,2 (M-1).

1-8. példa: N-[4-(3-Ciklopentilszulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 476,6; kapott érték: 475,3 (M-1).

1-9. példa: N-{4-[4-Hidroxi-3-(pirrolidin-1-szulfonil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 462,5; kapott érték: 461,3 (M-1).

1-10. példa: N-{4-[4-Hidroxi-3-(piperidin-1-szulfonil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxám-sav-etilészter

MS számított érték: 476,6; kapott érték: 475,2 (M-1).

1-11. példa: N-[4-(3-Ciklohexilszulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 490,6; kapott érték: 489,3 (M-1).

1-12. példa: N-[4-(4-Hidroxi-3-propilszulfamoil-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav-etil-észter

MS számított érték: 450,5; kapott érték: 449,3 (M-1).

1-13. példa: N-[4-(3-Butilszulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav-etil-észter

MS számított érték: 464,5; kapott érték: 463,3 (M-1).

1-14. példa: N-{4-[3-(Ciklopropil-metil-szulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav

MS számított érték: 434,5; kapott érték: 433,3 (M-1).

1-15. példa: N-{4-[3-(Ciklobutil-metil-szulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav

MS számított érték: 448,5; kapott érték: 447,3 (M-1).

1-16. példa: N-[4-(3-Ciklopropilszulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav

MS számított érték: 420,4; kapott érték: 419,3 (M-1).

1-17. példa: N-[4-(3-Ciklobutilszulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav

MS számított érték: 434,5; kapott érték: 433,2 (M-1).

1-18. példa: N-[3-Klór-4-(3-ciklopropilszulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 468,1; kapott érték: 466,5 (M-1).

1-19. példa: N-[3-Klór-4-(3-ciklobutilszulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil)-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 482,1; kapott érték: 480,4 (M-1).

1-20. példa: N-[3-Klór-4-(3-ciklopentifszulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 496,2; kapott érték: 494,9 (M-1).

1-21. példa: N-[3-Klór-4-(3-ciklohexilszulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 510,2; kapott érték: 508,8 (M-1).

1-22. példa: N-[3-Klór-4-(4-hidroxi-3-szulfamoil-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 428,1; kapott érték: 426,7 (M-1).

1-23. példa: N-{3-Klór-4-[4-hidroxi-3-(piperidin-1-szulfonil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 496,1; kapott érték: 495,1 (M-1).

1-24. példa: N-{3-Klór-4-[3-(4-fluor-fenilszulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 522,1; kapott érték: 520,4 (M-1).

1-25. példa: N-[3-Klór-4-(3-dimetilszulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 456,1; kapott érték: 457,3 (M+1).

1-26. példa: N-[3-Klór-4-(4-hidroxi-3-metilszulfamoil-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 442,1; kapott érték: 441,2 (M-1).

1-27. példa: N-[3-Klór-4-(4-hidroxi-3-propilszulfamoil-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 470,1; kapott érték: 469,2 (M-1).

1-28. példa: N-[3-Klór-4-(4-hidroxi-3-pentilszulfamoil-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 498,2; kapott érték: 497,2 (M-1).

1-29. példa: N-[3-Klór-4-(3-hexilszulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 512,2; kapott érték: 511,2 (M-1).

1-30. példa: N-[3-Klór-4-(4-hidroxi-3-oktilszulfamoil-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 540,3; kapott érték: 539,2 (M-1).

1-31. példa: N-[3-Klór-4-(3-decilszulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 568,3; kapott érték: 567,3 (M-1).

1-32. példa: N-[4-(3-Butilszulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3-klór-5-metil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 484,2; kapott érték: 483,2 (M-1).

1-33. példa: N-{3-Klór-4-[3-(etil-metil-szulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 470,1; kapott érték: 469,2 (M-1).

1-34. példa: N-{3-Klór-4-[4-hidroxi-3-(metil-propil-szulfamoil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 484,2; kapott érték: 483,2 (M-1).

1-35. példa: N-{4-[3-(Butil-metil-szulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3-klór-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 498,2; kapott érték: 497,2 (M-1).

1–36. példa: N-{3-Klór-4-[4-hidroxi-3-(morfolin-4-szulfonil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 498,1; kapott érték: 497,2 (M-1).

1-37. példa: N-{3-Klór-4-[3-(ciklopropilmetil-szulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 482,1; kapott érték: 481,2 (M-1).

1-38. példa: N-{3-Klór-4-{4-hidroxi-3-(2-hidroxi-etilszulfamoil)-fenoxi]-5-metilfenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 472,1; kapott érték: 471,2 (M-1).

1-39. példa: N-[3-Klór-4-(3-ciklopropilszulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav-izopropilészter

MS számított érték: 482,1; kapott érték: 481,2 (M-1).

1-40. példa: N-[3-Klór-4-(3-ciklopropilszulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav

MS számított érték: 440,1; kapott érték: 439,2 (M-1).

1-41. példa: N-[3-Klór-4-(3-ciklobutilszulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav

MS számított érték: 454,1; kapott érték: 452,8 (M-1).

1-42. példa: N-[3-Klór-4-(3-ciklopentilszulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav

MS számított érték: 468,1; kapott érték: 466,9 (M-1).

1-43. példa: N-[3-Klór-4-(3-ciklohexilszulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav

MS számított érték: 482,1; kapott érték: 481,0 (M-1).

1-44. példa: N-[3-Klór-4-(4-hidroxi-3-szulfamoil-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav

MS számított érték: 400,0; kapott érték: 398,9 (M-1).

1-45. példa: N-{3-Klór-4-[3-(4-fluor-fenilszulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav

MS számított érték: 494,1; kapott érték: 493,1 (M-1).

1-46. példa: N-[3-Klór-4-(4-hidroxi-3-propilszulfamoil-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav

MS számított érték: 442,1; kapott érték: 441,2 (M-1).

1-47. példa: N-[4-(3-Butilszulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3-klór-5-metil-fenil]-oxámsav

MS számított érték: 456,1; kapott érték: 455,1 (M-1).

1-48. példa: N-{3-Klór-4-[4-hidroxi-3-(morfolin-4-szulfonil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav

MS számított érték: 470,1; kapott érték: 469,2 (M-1).

1-49. példa: N-{3,5-Diklór-4-[4-hidroxi-3-(pirrolidin-1-szulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 502,0; kapott érték: 501,1 (M-1).

1-50. példa: N-{3,5-Diklór-4-[3-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi)-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 564,1; kapott érték: 562,8 (M-1).

1-51. példa: N-[3,5-Diklór-4-(3-ciklobutilszulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 502,0; kapott érték: 500,3 (M-1).

1-52. példa: N-{4-[3-(Biciklo[2.2.1]hept-2-il-szulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-diklór-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 542,0; kapott érték: 540,6 (M-1).

1-53. példa: N-(3,5-Diklór-4-{4-hidroxi-3-[(tiofén-2-il-metil)-szulfamoil)-fenoxi}-fenil)-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 544,0; kapott érték: 542,3 (M-1).

1-54. példa: N-[3,5-Diklór-4-(4-hidroxi-3-izopropilszulfamoil-fenoxi)-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 490,0; kapott érték: 488,9 (M-1).

1-55. példa: N-[3,5-Diklór-4-(3-dimetilszulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 476,1; kapott érték: 475,1 (M-1).

1-56. példa: N-{3,5-Diklór-4-[4-hidroxi-3-(pirrolidin-1-szulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxámsav

MS számított érték: 474,1; kapott érték: 473,1 (M-1).

1-57. példa: N-(3,5-Diklór-4-(4-hidroxi-3-izopropilszulfamoil-fenoxi)-fenil]-oxámsav

MS számított érték: 462,0; kapott érték: 461,1 (M-1).

2. példa: N-{3,5-Diklór-4-[3-(3,3-dimetil-piperidin-1-karbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

A lépés

5,0 g (16 mmol) 2',6'-diklór-4-metoxi-4'-nitrodifenil-éter 50 ml TFA és 3,35 g (24 mmol) hexametiléntetramin elegyét 70 °C-on 3 óra hosszat keverjük, így sárga színű oldatot kapunk. A TFA-t rotációs desztilláló készüléken eltávolítjuk, így viszkózus sárga színű olajat kapunk, amelyet 100 ml vízzel hígítunk, és szobahőmérsékleten fél óra hosszat keverjük. A reakcióelegyhez 300 ml telített vizes $NaHCO_3$-t adagolunk, majd 3x100 ml etilacetáttal extraháljuk. MS számított érték: 341,0; kapott ér-

ték: 340,4 (M-1).

B lépés

1,0 g (2,9 mmol) 5-(2,6-diklór-4-nitro-fenoxi)-2-metoxi-benzaldehid 30 ml acetonnal készített oldatához lassan 3 ml Jones-féle reagenst adagolunk. A kapott oldatot 1 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd a reakciót 4 ml izopropanollal leállítjuk. A szilárd anyagot celitrétegen át szűréssel eltávolítjuk. A kékes oldatot bepároljuk, és így sárga színű szilárd anyagot kapunk kék felülúszóval. A szilárd anyagot etilacetátban feloldjuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kapott sárga színű olajos szilárd anyagot 25 ml etilacetátban részben feloldjuk, majd 5x75 ml telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal extraháljuk. Az egyesített vizes fázisokat 2 mol/l-es sósav-oldattal savanyítjuk, 4x100 ml etilacetáttal extraháljuk, szárítjuk és bepároljuk, így sárga színű szilárd anyagot kapunk. MS számított érték: 356,9; kapott érték: 357,8 (M-1).

C lépés

0,81 g (2,3 mmol) 5-(2,6-diklór-4-nitro-fenoxi)-2-metoxi-benzoesav 20 ml kloroformmal készített oldatához szobahőmérsékleten cseppenként adagolunk 4,5 ml (4,5 mmol), 1mol/l-es, diklórmetánnal készített bórtribromid-oldatot. A kapott elegyet 1 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd a reakciót 20 ml vízzel leállítjuk. Miután az elegyet további fél óra hosszat szobahőmérsékleten kevertük, a vizes fázist 30 ml telített vizes $NaHCO_3$-tal lúgosítjuk. A szerves fázist 4x50 ml telített vizes $NaHCO_3$-tal extraháljuk. A kombinált vizes fázisokat tömény sósavval savanyítjuk, így fehér csapadékot kapunk, amelyet 4x100 ml etilacetáttal extrahálunk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk és bepároljuk, így sárgásfehér szilárd anyagot kapunk. MS számított érték: 342,9; kapott érték: 341,8 (M-1).

D lépés

0,69 g (2 mmol) 5-(2,6-diklór-4-nitro-fenoxi)-2-hidroxibenzoesav 4 ml etilacetáttal és 12 ml metanollal készített oldatához 70 mg 10% csontszenes palládium-katalizátort adunk. Az oldatot $2,76x10^5$ Pa nyomás alatt, szobahőmérsékleten 2 óra hosszat hidrogénezzük, majd celitrétegen keresztül szűrjük. A szűrletet ezt követően

bepároljuk. A terméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben. MS számított érték: 312,9; kapott érték: 311,9 (M-1).

E lépés

0,63 g (2 mmol) 5-(2,6-diklór-4-amino-fenoxi)-2-hidroxibenzoesav 4,4 g (30 mmol) dietil-oxaláttal készített elegyét 3 óra hosszat 140 °C hőmérsékleten keverjük. A feleslegben levő dietil-oxalátot vákuumban eltávolítjuk, így barna színű, olajos szilárd anyagot kapunk, amelyet a maradék dietil-oxalát eltávolítása céljából hexánokkal eldörzsölünk. A rozsdabarna színű szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük és diklórmetán/hexán (5% diklórmetánt tartalmazó hexán) elegyével mossuk. A terméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben. MS számított érték: 413,0; kapott érték: 411,8 (M-1).

F lépés

29 mg (0,07 mmol) 5-[2,6-diklór-4-(etoxioxalil-amino)-fenoxi]-2-hidroxi-benzoesav THF-fel készített oldatához szobahőmérsékleten 25 mg (0,21 mmol) tionil-kloridot adagolunk. A kapott elegyet 60 °C-on 1 óra hosszat keverjük és vákuumban bepároljuk, így rozsdabarna színű szilárd savkloridot kapunk. A kapott savkloridot 0,5 ml kloroformban feloldjuk, majd hozzáadagolunk 18 mg (körülbelül 0,14 mmol) diizopropiletilamint és 9,4 mg (0,083 mmol) 3,3-dimetilpiperidint. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 17 óra hosszat keverjük és bepároljuk. A nyers terméket preparatív TLC-vel (eluens: 6% acetont tartalmazó diklórmetán elegy) tisztítjuk, így fehér színű szilárd cím szerinti terméket kapunk. MS számított érték: 509,4; kapott érték: 507,2 (M-1).

A megfelelő kiindulási anyagok felhasználásával a 2-1. - 2-109. példákat az 1. példában leírtakhoz hasonló módon végezzük el.

2-1. példa: N-{4-[3-(3,4-Dihidro-1H-izokinolin-2-karbonil}-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 488,6; kapott érték: 486,6 (M-1).

2-2. példa: N-{4-[3-(3,4-Dihidro-2H-kinolin-1-karbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 488,6; kapott érték: 486,5 (M-1).

2-3. példa: N-{4-[3-(2,3-Dihidro-indol-1-karbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 474,5; kapott érték: 473,3 (M-1).

2-4. példa: N-{4-[3-(3,3-Dimetil-piperidin-1-karbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 468,6; kapott érték: 466,7 (M-1).

2-5. példa: N-{4-[4-Hidroxi-3-(3-metil-3-fenil-piperidin-1-karbonil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 530,6; kapott érték: 528,7 (M-1).

2-6. példa: N-{4-[3-(Azepán-1-karbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 454,5; kapott érték: 453,2 (M-1).

2-7. példa: N-{4-[4-Hidroxi-3-(1-naftalén-1-il-(1-etilkarbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 526,6; kapott érték: 525,2 (M-1).

2-8. példa: N-{4-[4-Hidroxi-3-(1-fenil-(1-etilkarbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 476,5; kapott érték: 475,2 (M-1).

2-9. példa: N-{4-[3-(Biciklo[2,2,1]hept-2-ilkarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 466,5; kapott érték: 465,2 (M-1).

2-10. példa: N-(4-[3-(4-Klór-benzilkarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 497,0; kapott érték: 495,2 (M-1).

2-11. példa: N-{4-[3-(1-Ciklohexil-(1R}-etilkarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 482,6; kapott érték: 483,3 (M+1).

2-12. példa: N-{4-[4-Hidroxi-3-(1-naftalén-2-il-(1R)-etilkarbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 526,6; kapott érték: 525,4 (M-1).

2-13. példa: N-[4-(3-Ciklobutilkarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 426,5; kapott érték: 425,3 (M-1).

2-14. példa: N-[4-(3-Ciklopentilkarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 440,5; kapott érték: 439,3 (M-1).

2-15. példa: N-{4-[4-Hidroxi-3-(1-izopropil-2-metil-propilkarbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 470,6; kapott érték: 469,2 (M-1).

2-16. példa: N-{4-[4-Hidroxi-3-(pirrolidin-1-karbonil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 426,5; kapott érték: 425,3 (M-1).

2-17. példa: N-{4-[4-Hidroxi-3-(morfolin-4-karbonil)-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 442,5; kapott érték: 441,3 (M-1).

2-18. példa: N-{4-[4-Hidroxi-3-(1-naftalén-1-il-(1*R*)-etilkarbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav

MS számított érték: 498,5; kapott érték: 497,2 (M-1).

2-19. példa: N-{4-[4-Hidroxi-3-(1-fenil-(1*R*)-etilkarbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav

MS számított érték: 448,5; kapott érték: 447,3 (M-1).

2-20. példa: N-{4-[3-(Ciklopropil-metil-karbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-pentil}-oxámsav

MS számított érték: 398,4; kapott érték: 397,3 (M-1).

2-21. példa: N-{4-[3-(Ciklobutil-metil-karbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav

MS számított érték: 412,5; kapott érték: 411,3 (M-1).

2-22. példa: N-{4-[4-Hidroxi-3-(1-izopropil-2-metil-propilkarbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav

MS számított érték: 442,5; kapott érték: 441,3 (M-1).

2-23. példa: N-{4-[3-(Ciklopentil-metil-karbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav

MS számított érték: 426,5; kapott érték: 425,3 (M-1).

2-24. példa: N-{4-(3-(Ciklohexil-metil-karbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav

MS számított érték: 440,5; kapott érték: 439,3 (M-1).

2-25. példa: N-{3-Klór-4-[4-hidroxi-3-(3-metil-3-fenil-piperidin-1-karbonil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 551,0; kapott érték: 549,2 (M-1).

2-26. példa: N-{4-[3-(Azepán-1-karbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3-klór-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 475,0; kapott érték: 473,3 (M-1).

2-27. példa: N-{3-Klór-4-[3-(3,3-dimetil-piperidin-1-karbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 489,0; kapott érték: 487,3 (M-1).

2-28. példa: N-(3-Klór-4-{4-hidroxi-3-[(tiofén-2-il-metil)-karbamoil]-fenoxi}-5-metil-fenil)-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 489,0; kapott érték: 487,2 (M-1).

2-29. példa: N-{3-Klór-4-[3-(2,3-diklór-benzilkarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 551,8; kapott érték: 549,1 (M-1).

2-30. példa: N-[3-Klór-4-(3-ciklopropilkarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 432,9; kapott érték: 431,2 (M-1).

2-31. példa: N-{3-Klór-4-[3-(2,3-dihidro-indol-1-karbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 494,9; kapott érték: 492,2 (M-1).

2-32. példa: N-{3-klór-4-[3-(3,4-dihidro-2H-kinolin-1-karbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 509,0; kapott érték: 507,2 (M-1).

2-33. példa: N-{3-Klór-4-[3-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-karbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 509,0; kapott érték: 507,3 (M-1).

2-34. példa: N-{3-Klór-4-[4-hidroxi-3-(indán-1-ilkarbamoil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 509,0; kapott érték: 507,3 (M-1).

2-35. példa: N-{3-Klór-4-[4-hidroxi-3-(indán-5-ilkarbamoil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 509,0; kapott érték: 507,2 (M-1).

2-36. példa: N-{4-[3-(Biciklo[2,2,1]hept-2-ilkarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3-klór-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 487,0; kapott érték: 485,1 (M-1).

2-37. példa: N-{3-Klór-4-[3-(ciklohexilmetil-karbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 489,0; kapott érték: 487,3 (M-1).

2-38. példa: N-{3-klór-4-[3-(1-ciklohexil-(1R)etilkarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 503,0; kapott érték: 501,3 (M-1).

2-39. példa: N-{3-klór-4-[3-(1-ciklohexil-(1S)etilkarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 503,0; kapott érték: 501,4 (M-1).

2-40. példa: N-{3-klór-4-[4-hidroxi-3-(piperidin-1-karbonil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 460,9; kapott érték: 459,3 (M-1).

2-41. példa: N-{4-[3-(azokán-1-karbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3-klór-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 489,0; kapott érték: 487,3 (M-1).

2-42. példa: N-[3-Klór-4-(3-ciklohexilkarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 475,0; kapott érték: 473,3 (M-1).

2-43. példa: N-{3-Klór-4-[4-hidroxi-3-(1-fenil-(1*R*)-etilkarbamoil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 497,0; kapott érték: 495,2 (M-1).

2-44. példa: N-(3-Klór-4-(4-hidroxi-3-propilkarbamoil-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 434,9; kapott érték: 433,2 (M-1).

2-45. példa: N-[4-(3-Butilkarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3-klór-5-metil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 448,9; kapott érték: 447,3 (M-1).

2-46. példa: N-[3-klór-4-(4-hidroxi-3-pentilkarbamoil-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 462,9; kapott érték: 461,2 (M-1).

2-47. példa: N-[3-Klór-4-(3-hexilkarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 477,0; kapott érték: 475,2 (M-1).

2-48. példa: N-{3-Klór-4-[3-(1,1-dimetil-propilkarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 462,9; kapott érték: 461,2 (M-1).

2-49. példa: N-[3-Klór-4-(3-diizopropilkarbamoil-4-hidroxi-fenoxi}-5-metil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 477,0; kapott érték: 475,3 (M-1).

2-50. példa: N-{3-Klór-4-[3-(2,2-dimetil-propilkarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 462,9; kapott érték: 461,2 (M-1).

2-51. példa: N-{3-Klór-4-[3-(1,2-dimetil-propilkarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 462,9; kapott érték: 461,2 (M-1).

2-52. példa: N-{3-Klór-4-[4-hidroxi-3-(1-fenil-(1*S*)-etilkarbamoil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 497,0; kapott érték: 495,3 (M-1).

2-53. példa: N-{3-Klór-4-[3-(etil-metil-karbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 434,9; kapott érték: 433,3 (M-1).

2-54. példa: N-{3-Klór-4-[4-hidroxi-3-(metil-propil-karbamoil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 448,9; kapott érték: 447,2 (M-1).

2-55. példa: N-{3-Klór-4-[3-(etil-izopropil-karbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 462,2; kapott érték: 461,2 (M-1).

2-56. példa: N-{3-Klór-4-[3-(ciklobutil-metil-karbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 460,9; kapott érték: 459,3 (M-1).

2-57. példa: N-{4-[3-(azepán-1-karbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3-klór-5-metil-fenil}-oxámsav

MS számított érték: 446,9; kapott érték: 445,3 (M-1).

2-58. példa: N-{3-Klór-4-[3-(1-ciklohexil-(1*S*)-etilkarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil}-oxámsav

MS számított érték: 475,0; kapott érték: 473,2 (M-1).

2-59. példa: N-{3-Klór-4-[3-(ciklobutil-metil-karbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav

MS számított érték: 432,9; kapott érték: 431,3 (M-1).

2-60. példa: N-{4-(3-(Biciklo[2,2,1]hept-2-ilkarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-diklór-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 507,4; kapott érték: 505,0 (M-1).

2-61. példa: N-{4-[3-(Biciklo[2,2,1]hept-2-ilkarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-diklór-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 507,4; kapott érték: 505,1 (M-1).

2-62. példa: N-(3,5-Diklór-4-{4-hidroxi-3-((tiofén-2-ilmetil)-karbamoil]-fenoxi}-fenil)-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 509,4; kapott érték: 507,1 (M-1).

2-63. példa: N-{3,5-Diklór-4-[3-(2-klór-benzilkarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 537,8; kapott érték: 535,0 (M-1).

2-64. példa: N-{3,5-Diklór-4-[4-hidroxi-3-(3-metil-3-fenil-piperidin-1-karbonil)-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 571,5; kapott érték: 569,2 (M-1).

2-65. példa: N-{3,5-Diklór-4-[3-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-karbonil)-4-hidroxi-fenoxij-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 529,4; kapott érték: 527,2 (M-1).

2-66. példa: N-{3,5-Diklór-4-[4-hidroxi-3-(indán-1-ilkarbamoil)-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 529,4; kapott érték: 527,2 (M-1).

2-67. példa: N-(4-{3-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-karbamoil]-4-hidroxi-fenoxi}-3,5-diklór-fenil)-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 547,4; kapott érték: 545,2 (M-1).

2-68. példa: N-{4-[3-(Azepán-1-karbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-diklór-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 495,4; kapott érték: 493,3 (M-1).

2-69. példa: N-{3,5-Diklór-4-[4-hidroxi-3-(4-metil-piperidin-1-karbonil)-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 495,4; kapott érték: 493,2 (M-1).

2-70. példa: N-{3,5-Diklór-4-[3-(4-fluor-fenilkarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 507,3; kapott érték: 505,1 (M-1).

2-71. példa: N-{3,5-Diklór-4-[3-(ciklohexilmetil-karbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 509,4; kapott érték: 507,2 (M-1).

2-72. példa: N-{3,5-Diklór-4-[3-(1-ciklohexil-(1R)etilkarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 523,4; kapott érték: 521,2 (M-1).

2-73. példa: N-{3,5-Diklór-4-[3-(1-ciklohexil-(1S)etilkarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 523,4; kapott érték: 521,2 (M-1).

2-74. példa: N-{3,5-Diklór-4-[4-hidroxi-3-(piperidin-1-karbonil)-fenoxij-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 481,3; kapott érték: 481,2 (M-1).

2-75. példa: N-{3,5-Diklór-4-[4-hidroxi-3-(3-metil-piperidin-1-karbonil)-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 495,3; kapott érték: 493,1 (M-1).

2-76. példa: N-{4-[3-(Bifenil-3-ilkarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-diklór-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 565,4; kapott érték: 563,2 (M-1).

2-77. példa: N-[3,5-Diklór-4-(3-ciklopropilkarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 453,3; kapott érték: 453,2 (M-1).

2-78. példa: N-{3,5-Diklór-4-[3-(2,3-diklór-benzilkarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 572,2; kapott érték: 571,0 (M-1).

2-79. példa: N-[3,5-Diklór-4-(3-ciklobutilkarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 467,3; kapott érték: 465,2 (M-1).

2-80. példa: N-[3,5-Diklór-4-(3-ciklopentilkarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 481,3; kapott érték: 479,2 (M-1).

2-81. példa: N-(3,5-Diklór-4-{4-hidroxi-3-[(naftalén-1-ilmetil)-karbamoil]-fenoxi}-fenil)-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 533,4; kapott érték: 551,1 (M-1).

2-82. példa: N-{3,5-Diklór-4-[3-(4-fluor-benzilkarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 521,3; kapott érték: 519,2 (M-1).

2-83. példa: N-{4-[3-(Azokán-1-karbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-diklór-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 509,4; kapott érték: 507,2 (M-1).

2-84. példa: N-{3,5-Diklór-4-[4-hidroxi-3-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ilkarbamoil)-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 543,4; kapott érték: 541,2 (M-1).

2-85. példa: N-{3,5-Diklór-4-[4-hidroxi-3-(1-izopropil-2-metil-propilkarbamoil)-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 511,4; kapott érték: 509,2 (M-1).

2-86. példa: N-{3,5-Diklór-4-[4-hidroxi-3-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-kinolin-1-karbonil)-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 559,4; kapott érték: 556,4 (M-1).

2-87. példa: N-{3,5-Diklór-4-[4-hidroxi-3-(6-metil-3,4-dihidro-2H-kinolin-1-karbonil)-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 543,4; kapott érték: 541,1 (M-1).

2-88. példa: N-{3,5-Diklór-4-[4-hidroxi-3-(4-izopropil-benzilkarbamoil)-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 545,4; kapott érték: 545,0 (M-1).

2-89. példa: N-{3,5-Diklór-4-[3-(4-klór-benzilkarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}oxám-sav-etilészter

MS számított érték: 537,8; kapott érték: 535,0 (M-1).

2-90. példa: N-{3,5-Diklór-4-[4-hidroxi-3-((1*R*)-indán-1-ilkarbamoil)-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 529,4; kapott érték: 527,1 (M-1).

2-91. példa: N-{3,5-Diklór-4-[4-hidroxi-3-((1*S*)-indán-1-ilkarbamoil)-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 529,4; kapott érték: 527,1 (M-1).

2-92. példa: N-{3,5-Diklór-4-[4-hidroxi-3-(1-fenil-(1*R*)-etilkarbamoil)-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 517,4; kapott érték: 514,8 (M-1).

2-93. példa: N-{3,5-Diklór-4-[4-hidroxi-3-(1-naftalén-1-il-(1*S*)-etilkarbamoil)-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 567,4; kapott érték: 564,8 (M-1).

2-94. példa: N-{3,5-Diklór-4-[3-(3,4-difluor-benzilkarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi}-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 539,3; kapott érték: 536,7 (M-1).

2-95. példa: N-{3,5-Diklór-4-[3-(3-klór-4-fluor-benzilkarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 555,8; kapott érték: 555,1 (M-1).

2-96. példa: N-{3,5-Diklór-4-[3-(2-klór-4-fluor-benzilkarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 555,8; kapott érték: 553,0 (M-1).

2-97. példa: N-{3,5-Diklór-4-[4-hidroxi-3-(1-naftalén-2-il-(1*R*)-etilkarbamoil)-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 567,4; kapott érték: 565,1 (M-1).

2-98. példa: N-{3,5-Diklór-4-[3-(2,4-diklór-benzilkarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 572,2; kapott érték: 572,9 (M+1).

2-99. példa: N-{3,5-Diklór-4-[3-(3,4-diklór-benzilkarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 572,2; kapott érték: 571,1 (M-1).

2-100. példa: N-{3,5-Diklór-4-[3-(4-klór-3-trifluormetil-benzilkarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 605,8; kapott érték: 606,9 (M+1).

2-101. példa: N-{3,5-Diklór-4-[3-(4-klór-2-fluor-benzilkarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 555,8; kapott érték: 553,1 (M-1).

2-102. példa: N-{4-[3-(4-terc-Butil-benzilkarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-diklór-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 559,5; kapott érték: 557,2 (M-1).

2-103. példa: N-[3,5-Diklór-4-(3-ciklohexilkarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 495,4; kapott érték: 493,2 (M-1).

2-104. példa: N-[3,5-Diklór-4-(4-hidroxi-3-izopropilkarbamoil-fenoxi)-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 455,3; kapott érték: 453,1 (M-1).

2-105. példa: N-{3,5-Diklór-4-[4-hidroxi-3-(izopropil-metil-karbamoil)-fenoxi]fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 469,3; kapott érték: 467,2 (M-1).

2-106. példa: N-{3,5-Diklór-4-[3-(ciklopropilmetil-karbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 467,3; kapott érték: 465,2 (M-1).

2-107. példa: N-{3,5-Diklór-4-[3-(4-fluor-benzilkarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámsav

MS számított érték: 493,3; kapott érték: 491,1 (M-1).

2-108. példa: N-[3,5-Diklór-4-(3-dimetilkarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav

MS számított érték: 413,2; kapott érték: 413,2 (M-1).

2-109. példa: N-{3,5-Diklór-4-[4-hidroxi-3-(1-izopropil-2-metil-propilamino-karbonil)-fenoxi]-fenil}-oxámsav

MS számított érték: 483,4; kapott érték: 481,2 (M-1).

3. példa: N-{3,5-Diklór-4-[4-hidroxi-3-(indán-1-ilaminometil)-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

A lépés

10 g (31,8 mmol) 2',6'-diklór-4-metoxi-4'-nitrodifenil-éter 200 ml kloroformmal készített oldatához 0 °C-on cseppenként adagolunk 63,7 ml (63,7 mmol), 1 mol/l-es, diklórmetánnal készített bórtribromid-oldatot. Miután a reakcióelegyet 3 óra hosszat szobahőmérsékleten kevertük, a reakciót 200 ml vízzel leállítjuk. Ezután az elegyet szobahőmérsékleten keverjük 1 óra hosszat, majd a fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist 2x150 ml kloroformmal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 1x200 ml vízzel, 1x200 ml telített vizes nátrium-hidrogénkarbonáttal, 1x200 ml telített sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, így barna színű szilárd anyagot kapunk. A nyers terméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben. NMR (400 MHz, CD_3OD) d: 8,28 (s, 2H), 6,67-6,70 (m, 2H), 6,61-6,64 (m, 2H). MS számított érték: 299,0; kapott érték: 298,2 (M-1).

B lépés

9,5 g (32 mmol) 2',6'-diklór-4-hidroxi-4'-nitrodifenil-éter 50 ml etilacetáttal és 150 ml metanollal készített oldatához 0,48 g 10%-os csontszenes palládium katalizátort adagolunk. Az elegyet 5 óra hosszat, szobahőmérsékleten, $2{,}76 \times 10^5$ Pa nyomás alatt hidrogénezzük. Az oldatot celitrétegen keresztül szűrjük és bepároljuk, így barna szilárd anyagot kapunk. NMR (400 MHz, CD_3OD) d: 6,71 (s, 2H), 6,66-6,68 (m, 2H), 6,59-6,61 (m, 2H). MS számított érték: 269,0; kapott érték: 268,2 (M-1).

C lépés

8,6 g (31,8 mmol) 2',6'-diklór-4-hidroxi-4'-aminodifenil-éter és 69,8 g (47,8 mmol) dietil-oxalát elegyét 140 °C-on 2 óra hosszat keverjük, és így barna oldatot kapunk. A feleslegben levő dietil-oxalátot csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a kapott olajos, barna színű szilárd anyagot 1 óra hosszat, 200 ml CH_2Cl_2/hexán (1/9) elegyével dörzsöljük. A szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük, CH_2Cl_2/hexán elegyével mossuk, és vákuumban szárítjuk, így sárgásbarna színű szilárd anyagot kapunk. A kapott terméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben. NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d: 7,68 (s, 2H), 6,59-6,61 (m, 2H), 6,53-6,55 (m, 2H), 4,25-4,30 (q, 2H), 1,27-1,31 (t, 3H). MS számított érték: 369,0; kapott érték: 367,5 (M-1).

D lépés

500 mg (1,35 mmol) N-(3,5-diklór-4-(4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav-etilészter, 5 ml TFA és 284 mg (2,03 mmol) hexametiléntetramin elegyét 75 °C-on 1 óra hosszat keverjük, és így pirosas barna oldatot kapunk. Az oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. Ezután a felesleges TFA-t csökkentett nyomás alatt eltávolítjuk, és a maradék barna olajhoz 20 ml vizet adagolunk. A kapott elegyet 20 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd 2x20 ml etilacetáttal extraháljuk. A vizes fázist telített $NaHCO_3$–tal lúgosítjuk, és további 2x20 ml etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített etilacetátos fázisokat 2x30 nátrium-hidrogénkarbonáttal, 50 ml vízzel, 2x50 ml 1 mol/l-es sósavval, 50 ml telített sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és így barna szilárd anyagot kapunk. NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d: 10,72 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,14-7,17 (dd, 1H), 6,96-6,98 (d, 1H), 6,89-6,90 (d, 1H), 4,42-4,47 (q, 2H), 1,23-1,27 (t, 3H). MS számított érték: 397,0; kapott érték: 395,7 (M-1).

E lépés

30 mg (0,08 mmol) N-[3,5-diklór-4-(3-formil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav-etilészter és 10 mg (0,08 mmol) aminoindán 1 ml diklórmetánnal készített elegyéhez egyszeri adagokban 22,4 mg (0,11 mmol) nátrium-triacetoxibórhidridet és 4,5 mg

(0,08 mmol) ecetsavat adagolunk. Miután az elegyet szobahőmérsékleten 3 óra hosszat kevertük, az oldat feltisztul és sárga színűvé válik. Az oldatot 5 ml telített nátrium-hidrogénkarbonáttal hígítjuk, és 3x10 ml etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített fázisokat vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, így sárga színű, üvegszerű nyersterméket kapunk. A nyersterméket preparatív TLC módszerrel (eluens 5%-os dietilétert tartalmazó diklórmetán elegy) tisztítjuk, így piszkos-fehér színű cím szerinti terméket kapunk. NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d: 8,94 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,36-7,37 (d, 1H), 7,19-7,25 (m, 4H), 6,75-6,77 (d, 1H), 6,61-6,64 (dd, 1H), 6,54-6,55 (d, 1H), 4,40-4,46 (q, 2H), 4,30-4,33 (t, 1H), 4,05-4,08 (d, 1H), 3,95-3,98 (d, 1H), 2,98-3,06 (m, 1H), 2,81-2,88 (m, 1H), 2,42-2,51 (m, 1H), 1,88-1,96 (m, 1H), 1,41-1,45 (t, 3H). MS számított érték: 514,20; kapott érték: 513,1 (M-1).

A megfelelő kiindulási anyagok felhasználásával a 3-1. - 3-54. példákat az 1. példában leírtakhoz hasonló módon végezzük el.

3-1. példa: N-{4-[3-(2,3-Dihidro-indol-1-ilmetil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 460,5; kapott érték: 459,3 (M-1).

3-2. példa: N-{4-[3-(3,3-Dimetil-piperidin-1-ilmetil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 454,6; kapott érték: 453,3 (M-1).

3-3. példa: N-{4-[4-Hidroxi-3-(3-metil-3-fenil-piperidin-1-ilmetil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 516,6; kapott érték: 515,3 (M-1).

3-4. példa: N-{4-[3-(3,4-Dihidro-1H-izokinolin-2-ilmetil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 474,6; kapott érték: 473,3 (M-1).

3-5. példa: N-(4-{3-[(4-Fluor-benzilamino)-metil]-4-hidroxi-fenoxi}-3,5-dimetil-fenil)-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 466,5; kapott érték: 465,2 (M-1).

3-6. példa: N-(4-{3-[(4-Klór-benzilamino)-metil]-4-hidroxi-fenoxi}-3,5-dimetil-fenil)-

oxámsav-etilészter

MS számított érték: 483,0; kapott érték: 481,3 (M-1).

3-7. példa: N-(4-{4-Hidroxi-3-[(4-izopropil-benzilamino}-metil]-fenoxi}-3,5-dimetil-fenil)-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 490,6; kapott érték: 489,2 (M-1).

3-8. példa: N-[4-(3-Azepán-1-ilmetil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 440,5; kapott érték: 439,3 (M-1).

3-9. példa: N-[4-(3-{[(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-metil}-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 492,5; kapott érték: 491,3 (M-1).

3-10. példa: N-(4-{4-Hidroxi-3-[(1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ilamino)-metil]-fenoxi}-3,5-dimetil-fenil)-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 488,6; kapott érték: 487,4 (M-1).

3-11. példa: N-[4-(3-Dimetilaminometil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenilj-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 386,5; kapott érték: 385,3 (M-1).

3-12. példa: N-(4-{4-Hidroxi-3-[(metil-propil-amino)metil]fenoxi}-3,5-dimetil-fenil)-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 414,9; kapott érték: 413,4 (M-1).

3-13. példa: N-[4-(3-Ciklopropilaminometil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]oxámsav-etilészter

MS számított érték: 398,5; kapott érték: 397,4 (M-1).

3-14. példa: N-[4-(4-Hidroxi-3-morfolin-4-ilmetil-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 428,5; kapott érték: 427,3 (M-1).

3-15. példa: N-(4-{4-Hidroxi-3-[(izopropil-metil-amino)-metil]-fenoxi}-3,5-dimetil-fenil)-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 414,5; kapott érték: 413,5 (M-1).

3-16. példa: N-{4-[4-Hidroxi-3-(izopropilamino-metil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 400,5; kapott érték: 399,4 (M-1).

3-17. példa: N-[4-(3-Ciklobutilaminometil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 412,5; kapott érték: 411,4 (M-1).

3-18. példa: N-[4-(3-Ciklopentilaminometil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 426,5; kapott érték: 425,4 (M-1).

3-19. példa: N-{3-Klór-4-[3-(3,3-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav-metilészter

MS számított érték: 461,0; kapott érték: 461,1 (M+1).

3-20. példa: N-{3-Klór-4-[3-(2,3-dihidro-indol-1-ilmetil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav-metilészter

MS számított érték: 467,0; kapott érték: 467,2 (M+1).

3-21. példa: N-(3-Klór-4-{3-[(4-fluor-benzilamino)-metil]-4-hidroxi-fenoxi}-5-metil-fenil)-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 486,9; kapott érték: 485,2 (M-1).

3-22. példa: N-{3-Klór-4-[4-hidroxi-3-(3-metil-3-fenil-piperidin-1-ilmetil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 537,1; kapott érték: 535,2 (M-1).

3-23. példa: N-(3-Klór-4-{3-[(4-klór-benzilamino)-metil]-4-hidroxi-fenoxi}-5-metil-fenil)-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 503,4; kapott érték: 501,1 (M-1).

3-24. példa: N-(3-Klór-4-{4-hidroxi-3-[(4-izopropil-benzilamino)-metil]-fenoxi}-5-metil-fenil)-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 511,2; kapott érték: 509,2 (M-1).

3-25. példa: N-{3-Klór-4-[3-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-ilmetil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 495,0; kapott érték: 493,2 (M-1).

3-26. példa: N-[4-(3-Azepán-1-ilmetil-4-hidroxi-fenoxi)-3-klór-5-metil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 461,0; kapott érték: 459,2 (M-1).

3-27. példa: N-[4-(3-{[(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-metil}-4-hidroxi-fenoxi)-3-klór-5-metil-fenil)-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 513,0; kapott érték: 511,2 (M-1).

3-28. példa: N-(3-klór-4-{4-hidroxi-3-[(1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-ilamino)-metil]-fenoxi}-5-metil-fenil)-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 509,0 (kapott érték): 507,3 (M-1).

3-29. példa: N-[3-klór-4-(3-dimetilaminometil-4-hidroxi-fenoxi)- 5-metil-fenil)-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 406,9; kapott érték: 405,3 (M-1).

3-30. példa: N-(3-Klór-4-{4-hidroxi-3-[(metil-propil-amino)-metil]-fenoxi}-5-metil-fenil)-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 434,9; kapott érték: 433,3 (M-1).

3-31. példa: N-(3-Klór-4-(3-ciklopropilaminometil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 418,9; kapott érték: 417,3 (M-1).

3-32. példa: N-{3,5-Diklór-4-(3-(2,3-dihidro-indol-1-ilmetil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámsav-metilészter

MS számított érték: 487,3; kapott érték: 487,2 (M+1).

3-33. példa: N-{3,5-Diklór-4-(3-(3,3-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámsav-metilészter

MS számított érték: 481,4; kapott érték: 481,2 (M+1).

3-34. példa: N-{3,5-Diklór-4-[4-hidroxi-3-(indán-1-ilaminometil)-fenoxi]-fenil}-oxámsav-metilészter

MS számított érték: 501,4; kapott érték: 499,1 (M-1).

3-35. példa: N-{3,5-Diklór-4-[3-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-ilmetil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámsav-metilészter

MS számított érték: 501,4; kapott érték: 501,1 (M+1).

3-36. példa: N-[4-(3-Azepán-1-ilmetil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-diklór-fenil]-oxámsav-metilészter

MS számított érték: 467,4; kapott érték: 465,1 (M-1).

3-37. példa: N-(3,5-Diklór-4-{3-[(1-ciklohexil-(1R)etilamino)-metil]-4-hidroxi-fenoxi}-fenil)-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 509,4; kapott érték: 507,2 (M-1).

3-38. példa: N-{4-[3-(Biciklo[2,2,1]hept-2-ilaminometil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-diklór-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 493,4; kapott érték: 491,2 (M-1).

3-39. példa: N-{3,5-Diklór-4-[4-hidroxi-3-(3-metil-3-fenil-piperidin-1-ilmetil)-fenoxi)-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 557,5; kapott érték: 555,1 (M-1).

3-40. példa: N-(3,5-Diklór-4-{3-[(4-fluor-benzilamino)-metil)-4-hidroxi-fenoxi}- fenil)-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 507,35; kapott érték: 505,0 (M-1).

3-41. példa: N-(3,5-Diklór-4-{4-hidroxi-3-[(1-fenil-(1*R*)-etilamino)-metil]-fenoxi}-fenil)-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 503,4; kapott érték: 501,0 (M-1).

3-42. példa: N-(3,5-Diklór-4-{4-hidroxi-3-[(1-fenil-(1*S*)-etilamino)-metil]-fenoxi}-fenil)-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 503,4; kapott érték: 501,0 (M-1).

3-43. példa: N-[3,5-Diklór-4-(4-hidroxi-3-{[(naftalin-1-ilmetil)-amino]-metil}-fenoxi)-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 539,4; kapott érték: 536,7 (M-1).

3-44. példa: N-(3,5-Diklór-4-{4-hidroxi-3-[(1-naftalén-1-il-(1*R*)-etilamino)-metil]-fenoxi}-fenil)-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 553,5; kapott érték: 550,8 (M-1).

3-45. példa: N-(3,5-Diklór-4-{4-hidroxi-3-[(1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ilamino)-metil]-fenoxi}-fenil)-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 529,4; kapott érték: 526,8 (M-1).

3-46. példa: N-[3,5-Diklór-4-(3-ciklohexilaminometil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 481,4; kapott érték: 478,8 (M-1).

3-47. példa: N-[3,5-Diklór-4-(3-ciklopentilaminometil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 467,4; kapott érték: 465,1 (M-1).

3-48. példa: N-[4-(3-{[(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-metil}-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-diklór-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 533,4; kapott érték: 531,0 (M-1).

3-49. példa: N-(3,5-Diklór-4-{3-[(4-klór-benzilamino)-metil]-4-hidroxi-fenoxi}-fenil)-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 523,8; kapott érték: 521,1 (M-1).

3-50. példa: N-(3,5-Diklór-4-{4-hidroxi-3-[(4-izopropil-benzilamino)-metil]- fenoxi}-fenil)-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 531,4; kapott érték: 529,2 (M-1).

3-51. példa: N-[3,5-Diklór-4-(4-hidroxi-3-metilaminometil-fenoxi)-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 413,3; kapott érték: 411,2 (M-1).

3-52. példa: N-[3,5-Diklór-4-(3-ciklopropilaminometil-4-hidroxi-fenoxi}-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 439,3; kapott érték: 437,3 (M-1).

3-53. példa: N-[3,5-Diklór-4-(4-hidroxi-3-morfolin-4-ilmetil-fenoxi)-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 469,3; kapott érték: 467,3 (M-1).

3-54. példa: N-[3,5-Diklór-4-(3-ciklobutilaminometil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 453,3; kapott érték: 451,3 (M-1).

4. példa: N-{4-[4-Hidroxi-3-(izopropilmetilkarbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxamid

7,1 mg (0,017 mmol) N-{4-[4-hidroxi-3-(izopropilmetilkarbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav-etilészter 1 ml etanollal készített oldatát 10 mg magnézium-szulfát jelenlétében 10 percen keresztül 0 °C hőmérsékleten NH_3-gázzal buborékoltatjuk. Az oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Miután az oldatot fél óra hosszat szobahőmérsékleten kevertük, 2 ml diklórmetánnal hígítjuk és szűrjük. A szűrletet bepároljuk, és így fehér színű cím szerinti szilárd terméket kapunk. MS számított érték: 399,5; kapott érték: 398,4 (M-1).

A megfelelő kiindulási anyagok felhasználásával a 4-1. - 4-10. példákat a 4. példában leírtakhoz hasonló módon végezzük el.

4-1. példa: N-{4-[4-Hidroxi-3-(1-izopropil-2-metil-propilkarbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxamid

MS számított érték: 441,5; kapott érték: 440,5 (M-1).

4-2. példa: N-[3,5-Diklór-4-(3-ciklohexilkarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxamid

MS számított érték: 465,1; kapott érték: 464,2 (M-1).

4-3. példa: N-{3-Klór-4-[4-hidroxi-3-(morfolin-4-szulfonil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxamid

MS számított érték: 469,1; kapott érték: 468,2 (M-1).

4-4. példa: N-[4-(3-Benzolszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-diklór-fenil]-oxamid

MS számított érték: 480,0; kapott érték: 479,2 (M-1).

4-5. példa: N-{3-Klór-4-[3-(ciklobutilmetilkarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxamid

MS számított érték: 431,1; kapott érték: 430,3 (M-1).

4-6. példa: N-{3-Klór-4-[3-(ciklopropilmetil-amino-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxamid

MS számított érték: 453,1; kapott érték: 452,3 (M-1).

4-7. példa: N-{3-Klór-4-[4-hidroxi-3-(metilpropilszulfamoil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxamid

MS számított érték: 455,1; kapott érték: 454,2 (M-1).

4-8. példa: N-{4-[4-hidroxi-3-(pirrolidin-1-karbonil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxamid

MS számított érték: 397,4; kapott érték: 396,3 (M-1).

4-9. példa: N-[3-Klór-4-(3-ciklopropilszulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxamid

MS számított érték: 439,1kapott érték): 438,2 (M-1).

4-10. példa: N-{4-[3-(Ciklobutil-metil-karbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetilfenil}-oxamid

MS számított érték: 411,5; kapott érték: 410,3 (M-1).

5. példa: N-{3,5-Diklór-4-[3-(4-klór-benzolszulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

A lépés

250 mg (0,80 mmol) 2',6'-diklór-4-metoxi-4'-nitrodifenil-étert, 290 mg (1,4 mmol) 90%-os p-klórbenzol-szulfonsavat és Eaton-reagenst 5 óra hosszat 80 °C hőmérsékleten keverünk, majd a kapott elegyet szobahőmérsékletre hűtjük. A reakciót 30 ml jeges víz hozzáadásával leállítjuk. Ezután fehér csapadék képződik. A kapott csapadékot szűréssel összegyűjtjük, majd diklórmetánban oldjuk, szárítjuk és bepároljuk. A terméket preparatív TLC módszerrel (eluens: 25% etilacetátot tartalmazó hexán elegy) tisztítjuk. NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d: 8,29-8,30 (s, 2H), 7,83-7,86 (d, 2H), 7,53-754 (d, 1H), 7,42-7,46 (d, 2H), 7,04-7,07 (dd, 1H), 6,82-6,87 (d, 1H), 3,73 (s, 3H). MS számított érték: 486,9; kapott érték: 486,0 (M-1).

B lépés

A cím szerinti vegyületet az A lépésben kapott termékből demetilezéssel, hidrogénezéssel és oxamát képzéssel a leírásunkban ismertetett eljárásokkal vagy egyéb, ismert módszerekhez hasonló módon eljárva állíthatjuk elő. NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d: 8,95 (s, 1H), 8,68 (széles s, 1H), 7,80-7,82 (d, 2H), 7,76 (s, 2H), 7,49-7,51 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,00-7,02 (dd, 1H), 6,93-6,95 (d, 1H), 4,43 (q, 2H), 1,44 (t, 3H). MS számított érték: 543,0; kapott érték: 542,1 (M-1).

A megfelelő kiindulási anyagok felhasználásával az 5-1. - 5-12. példákat az 5. példában leírtakhoz hasonló módon végezzük el.

5-1. példa: N-{3,5-Diklór-4-[3-(4-klór-benzolszulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámsav

MS számított érték: 514,9; kapott érték: 513,0 (M-1).

5-2. példa: N-{3-Klór-4-[3-(4-klór-benzolszulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav

MS számított érték: 495,0; kapott érték: 494,1 (M-1).

5-3. példa: N-{3-Klór-4-[3-(4-klór-benzolszulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxamid

MS számított érték: 494,0; kapott érték: 493,2 (M-1).

5-4. példa: N-[4-(3-Benzolszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-diklór-fenil]-oxámsav-etil-észter

MS számított érték: 509,0; kapott érték: 508,2 (M-1).

5-5. példa: N-[4-(3-Benzolszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-diklór-fenil)-oxámsav

MS számított érték: 481,0; kapott érték: 480,2 (M-1).

5-6. példa: N-[4-(3-Benzolszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-diklór-fenil]-oxamid

MS számított érték: 480,0; kapott érték: 479,2 (M-1).

5-7. példa: N-{3,5-Diklór-4-[4-hidroxi-3-(naftalén-1-szulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 559,0; kapott érték: 558,2 (M-1).

5-8. példa: N-{3,5-Diklór-4-[4-hidroxi-3-(naftalén-1-szulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxámsav

MS számított érték: 531,0; kapott érték: 530,1 (M-1).

5-9. példa: N-{3,5-Diklór-4-[4-hidroxi-3-(naftalén-2-szulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 559,0; kapott érték: 558,2 (M-1).

5-10. példa: N-{3,5-Diklór-4-[4-hidroxi-3-(naftalin-2-szulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxámsav

MS számított érték: 559,0; kapott érték: 558,2 (M-1).

5-11. példa: N-{3,5-Diklór-4-[4-hidroxi-3-(toluol-4-szulfonil)-fenoxi)-fenil}-oxámsav

MS számított érték: 495,0; kapott érték: 494,1 (M-1).

5-12. példa: N-{3,5-Diklór-4-[4-hidroxi-3-(toluol-4-szulfonil)-fenoxi)-fenil}-oxamid

MS számított érték: 494,0; kapott érték: 493,0 (M-1).

6. példa: N-[3,5-Diklór-4-(3-ciklopropilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi}-fenil)-oxámsav-etilészter

A lépés

Jégfürdőn hűtött 14 g (120 mmol) klór-szulfonsavhoz adagonként 5 g (16 mmol) 2',6'-diklór-4-metoxi-4'-nitrodifenil-étert adagolunk. A kapott pirosas barna oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd a kapott elegyet 1 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet cseppenként 200 ml jeges vízhez adagoljuk, 3x200 ml etilacetáttal extraháljuk, szárítjuk és bepároljuk, így rozsdabarna színű szilárd anyagot kapunk. A szilárd anyagot adagokban 6 g (48 mmol) Na_2S0_3 12 ml vízzel készített oldatához adagoljuk. Az oldatot 32%-os NaOH hozzáadásával lúgosítjuk, így az oldat pH-ját 9-es értékre állítjuk be. Miután az elegyet 2 óra hosszat 65 °C-on, majd 19 óra hosszat 25 °C-on kevertük, 1 mol/l-es sósavval savanyítjuk, így csapadék képződik. A csapadékot szűréssel összegyűjtjük, vízzel mossuk és szárítjuk. MS számított érték: 377,0; kapott érték: 376,1 (M-1).

B lépés

0,29 mmol nátrium-etoxid etanollal készített oldatához szobahőmérsékleten 100 mg (0,26 mmol) metoxi-4-(2',6'-dichioro-4'-nitro-fenoxi)-benzolszulfonsavat, az A lépés szerinti terméket és 143 mg (1,1 mmol) ciklopropilmetil-bromidot adagolunk. A kapott elegyet 18 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük. Az oldathoz 5 ml 1 mol/l-es sósavat adagolunk, ezután 3x10 ml etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített fázisokat szárítjuk és bepároljuk. A nyers terméket preparatív TLC-vel (eluens etilacetát:hexán 1:1) tisztíjuk, így szilárd anyagot kapunk. MS számított érték: 431,0; kapott érték: 431,0 (M).

C lépés

A cím szerinti vegyületet a B lépésben kapott termékből demetilezéssel, hidrogénezéssel és oxamát képzéssel az 1. példában ismertetett eljárásokhoz hasonló módon eljárva állíthatjuk elő. NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d: 8,93 (s, 1H), 8,68 (s, 1H),

7,75 (s, 2H), 7,10-7,13 (m, 1H), 6,96-6,99 (m, 2H), 4,41 (q, 2H), 3,01 (d, 2H), 1,41 (t, 3H), 0,95-0,99 (m, 1H), 0,54-0,58 (m, 2H), 0,11-0,14 (m, 2H). MS számított érték: 487,0; kapott érték: 485,9 (M-1).

A megfelelő kiindulási anyagok felhasználásával a 6-1. - 6-13. példákat a 6. példában leírtakhoz hasonló módon végezzük el.

6-1. példa: N-[4-(4-Hidroxi-3-metánszulfonil-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav

MS számított érték: 379,1; kapott érték: 378,2 (M-1).

6-2. példa: N-[3,5-Diklór-4-(3-etánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav

MS számított érték: 433,0; kapott érték: 432,0 (M-1).

6-3. példa: N-{3,5-Diklór-4-[4-hidroxi-3-(propán-2-szulfonil)-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 475,0; kapott érték: 474,0 (M-1).

6-4. példa: N-[3,5-Diklór-4-(3-ciklobutilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi}-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 501,0; kapott érték: 499,9 (M-1).

6-5. példa: N-[3,5-Diklór-4-(3-ciklohexilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 529,1; kapott érték: 528,0 (M-1).

6-6. példa: N-[3,5-Diklór-4-(3-ciklopentánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 501,0; kapott érték: 499,9 (M-1).

6-7. példa: N-{4-[3-(Bután-1-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-diklór-fenil}-oxámsav

MS számított érték: 461,0; kapott érték: 460,2 (M-1).

6-8. példa: N-[3,5-Diklór-4-(4-hidroxi-3-fenilmetánszulfonil-fenoxi)-fenil]-oxámsav

MS számított érték: 495,0 kapott érték: 493,9 (M-1).

6-9. példa: N-{3,5-Diklór-4-[4-hidroxi-3-(propán-1-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav

MS számított érték: 447,0; kapott érték: 446,0 (M-1).

6-10. példa: N-{3,5-Diklór-4-[3-(4-fluor-fenilmetánszulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámsav

MS számított érték: 513,0; kapott érték: 512,0 (M-1).

6-11. példa: N-[3,5-Diklór-4-(3-ciklopropilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav

MS számított érték: 459,0; kapott érték: 458,2 (M-1).

6-12. példa: N-[3,5-Diklór-4-(3-ciklobutilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav

MS számított érték: 473,0; kapott érték: 472,2 (M-1).

6-13. példa: N-[4-(3-Ciklopropilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav

MS számított érték: 419,1; kapott érték: 418,0 (M-1).

7. példa: 4-(3-Fenoxi-4-metoxifenoxi)-3,5-dimetilnitrobenzol

A lépés

0 °C-ra hűtött 10 g 3-benziloxi-4-metoxibenzaldehid 100 ml metanollal készített oldatához keverés közben, cseppenként hozzáadunk 5,5 ml 30%-os vizes hidrogén-peroxid-oldatot. Miután az elegyet szobahőmérsékletre melegítettük, 1 ml tömény kénsavat adagolunk hozzá, majd a kapott oldatot 1,5 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet dietiléter és telített, vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldat között megosztjuk, a szerves réteget vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk, így olajos anyagot kapunk. Flash-kromatográfiával (20% etilacetát/hexánok) történő tisztítás után 5,8 g 3-benziloxi-4-metoxifenolt kapunk.

B lépés

3 g 3-benziloxi-4-metoxifenol 2 ml DMSO-val készített oldatához 1,6 g terc-butoxidot adunk. Az elegyhez 30 perc elteltével 2 g 4-klór-3;5-dimetil-nitrobenzolt adunk, és a kapott oldatot 2 óra hosszat 80 °C-on keverjük. A reakcióelegyet etilacetát és 1 mol/l-es NaOH között elosztjuk, és a szerves réteget vízzel, majd telített sóoldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk, így 1,9 g narancssárga színű, szilárd 4-(3-benziloxi-4-metoxifenoxi)-3,5-dimetilnitro-

benzolt kapunk.

C lépés

1,65 g 4-(3-benziloxi-4-metoxifenoxi)-3,5-dimetilnitrobenzol, 3,5 ml TFA és 2,2 ml tioanizol elegyét 4 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet etilacetát és víz között megosztjuk, a szerves réteget vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Flash kromatográfiás tisztítás után 1,2 g sárga színű 4-(3-hidroxi-4-metoxifenoxi)-3,5-dimetilnitrobenzol olajat kapunk.

D lépés

150 mg 4-(3-hidroxi-4-metoxifenoxi)-3,5-dimetilnitrobenzol, 190 mg fenilbórsav, 189 mg réz(II)-acetát és 0,22 ml TEA 4 ml diklórmetánnal készített oldatát 6 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet etilacetáttal hígítjuk, 1 mol/l-es sósavval mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A kapott olajat Flash-kromatográfiával (10% DEE-t tartalmazó petróleum-éter elegy) tisztítjuk, így 130 mg színtelen, szilárd 4-(3-fenoxi-4-metoxifenoxi)-3,5-dimetil-nitrobenzolt kapunk.

A megfelelő kiindulási anyagok felhasználásával a 7-1. - 7-9. példákat a 7. példában leírtakhoz hasonló módon végezzük el.

7-1. példa: N-[3,5-Diklór-4-(4-hidroxi-3-fenoxi-fenoxi)-fenil-oxámsav-etilészter

MS kapott érték: 460.

7-2. példa: N-{3,5-Diklór-4-[3-(4-klór-fenoxi)-4-hidroxi-fenoxi-fenil}-oxámsav-etilészter

MS kapott érték: 495.

7-3. példa: N-{3,5-Diklór-4-[3-(4-klór-fenoxi)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámsav

MS kapott érték: 467.

7-4. példa: N-(3,5-Diklór-4-(4-hidroxi-3-fenoxi-fenoxi)-fenil)-oxámsav

MS kapott érték: 432.

7-5. példa: N-{3,5-Diklór-4-[3-(4-fluor-fenoxi)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter

MS kapott érték: 478.

7-6. példa: N-{3,5-Diklór-4-[3-(4-fluor-fenoxi)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámsav

MS kapott érték: 450.

7-7. példa: N-{4-[3-(4-Fluor-fenoxi)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav

MS kapott érték: 410.

7-8. példa: N-[4-(4-Hidroxi-3-fenoxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav

MS kapott érték: 392.

7-9. példa: N-{4-[3-(4-Klór-fenoxi)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav

MS kapott érték: 426.

8. példa: 2,2-Dimetil-7-hidroxi-4-metoxiindán

A lépés

0 °C-ra hűtött 1 g 4,7-dimetoxiindán-1-on 20 ml THF-fel készített oldatához keverés közben hozzáadjuk 6,2 ml 1 mol/l-es lítium-hexametildiszilizán THF-fel alkotott oldatát. 46 perc után 0,4 ml metil-jodidot adagolunk, és a kapott elegyet 3 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük.

B lépés

Szobahőmérsékleten történő keverés után az első ekvivalens metil-jodid hozzáadása után a reakcióelegyet újból 0 °C-ra hűtjük, és egy további 6,2 ml-nyi lítium-hexametildiszilizán adagot adagolunk hozzá. 45 perc eltelte után 0,4 ml metil-jodidot adagolunk, és a kapott elegyet 3 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. A reakciót telített vizes ammmónium-klorid-oldattal leállítjuk, etilacetáttal extraháljuk, a szerves réteget vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk, így sötét színű olajat kapunk. Flash-kromatográfiával (hexán:kloroform) történő tisztítás után 1 g barna színű, olajformájú 2,2-dimetil-4,7-dimetoxiindán-1-ont kapunk.

C lépés

-78 °C-ra hűtött 1 g 2,2-dimetil-4,7-dimetoxi-indán-1-on 20 ml diklórmetánnal készített oldatához keverés közben, 5 percen keresztül hozzáadagoljuk 9 ml 1 mol/l-es bór-triklorid diklórmetánnal készített oldatát. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, 3 óra hosszat keverjük, majd újból -78 °C-ra hűtjük, ezután a reakciót jéggel eloltjuk, hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és 1 óra hosszat keverjük. A reakciólegyet diklórmetánnal extraháljuk, a szerves rétegeket vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, vákuumban bepároljuk, és Flash-kromatográfiával tisz-

títjuk, így 0,85 g rozsdabarna színű, olajformájú 2,2-dimetil-7-hidroxi-4-metoxiindán-1-ont kapunk.

D lépés

500 mg 2,2-dimetil-7-hidroxi-4-metoxiindán-1-on és 466 mg metánszulfonsav 12 ml diklórmetánnal készített oldatához 564 mg trietil-szilánt adagolunk. A reakcióelegyhez 3 órán keresztül, minden fél órában további metánszulfonsav és trietilszilán adagokat adagolunk. A reakcióelegyet víz és diklórmetán között megosztjuk, a szerves réteget vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, vákuumban bepároljuk, és a kapott olajat Flash-kromatográfiával (kloroform: hexánok 1:1) tisztítjuk, így 230 mg színtelen 2,2-dimetil-7-hidroxi-4-metoxiindán viaszszerű szilárd anyagot kapunk.

A megfelelő kiindulási anyagok felhasználásával a 8-1. - 8-8. példákat a 8. példában és a K és L reakcióvázlatokban ismertetett eljárásokhoz hasonló módon végezzük el.

8-1. példa: N-[3-Klór-4-(7-hidroxi-2,2-dimetil-indán-4-iloxi)-5-metil-fenil]-oxámsav

Kapott olvadáspont érték: 226-229 °C (bomlik).

8-2. példa: N-[4-(7-Hidroxi-indán-4-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav

MS kapott érték: 340.

8-3. példa: N-[3-Klór-4-(7-hidroxi-indán-4-iloxi)-5-metil-fenil]-oxámsav

MS kapott érték: 360.

8-4. példa: N-[4-(7-Hidroxi-indán-4-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav-etilészter

MS kapott érték: 368.

8-5. példa: N-(4-(7-Hidroxi-indán-4-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxamid

MS kapott érték: 339.

8-6. példa: N-[3-Klór-4-(7-hidroxi-indán-4-iloxi)-5-metil-fenil]-oxamid

MS kapott érték: 360.

8-7. példa: N-(3-Klór-4-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalén-1-iloxi)-5-metil-fenil]-oxámsav

MS kapott érték: 374.

8-8. példa: N-(3-Klór-4-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalén-1-iloxi)-5-metil-fenil]-oxamid

MS kapott érték: 373.

9. példa: N-{3-Klór-4-[3-(4-fluor-fenoximetil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter

A lépés

-.78 °C-ra hűtött 10 g 5-(2-klór-6-metil-4-nitro-fenoxi)-2-metoxi-benzaldehid 300 ml diklórmetánnal készített oldatához cseppenként 23,3 g bór-tribromidot adagolunk. A reakcióelegyet hagyjuk környezeti hőmérsékletre melegedni, 1,5 óra hosszat keverjük, majd a reakciót jég adagolásával leállítjuk, és etilacetát/víz között megosztjuk. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, vákuumban bepároljuk, és a kapott olajat szilikagél szűrődugón keresztül, kloroformmal eluálva szűrjük, így 8,65 g piszkosfehér színű szilárd 5-(2-klór-6-metil-4-nitro-fenoxi)-2-hidroxi-benzaldehidet kapunk.

B lépés

0 °C-ra hűtött 8,6 g 5-(2-klór-6-metil-4-nitro-fenoxi}-2-hidroxi-benzaldehid 130 ml DMF-fel készített oldatához keverés közben hozzáadunk 1,3 g (60%-os olajos) nátrium-hidridet, a hűtőfürdőt 5 perc elteltével eltávolítjuk, majd a sűrű elegyet 45 percig szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyhez 5,59 g trimetilsziloxi-etoximetil-kloridot adagolunk, majd további 16 óra hosszat keverjük. A reakciót félig telített ammónium-klorid oldattal leállítjuk, etilacetáttal extraháljuk, az egyesített szerves rétegeket vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk, így barna olajat kapunk. Flash-kromatográfiával (10-20% etilacetátot tartalmazó hexán elegy) történő tisztítás után 1,1 g piszkosfehér színű szilárd 5-(2-klór-6-metil-4-nitro-fenoxi)-2-(2-trimetilszilanil-etoximetoxi)-benzaldehidet kapunk.

C lépés

-78 °C-ra hűtött 10 g 5-(2-klór-6-metil-4-nitro-fenoxi)-2-(2-trimetilszilanil-etoxi-metoxi)-benzaldehid 200 ml THF-fel készített oldatához keverés közben 46 ml 1 mol/l-es diizobutilalumínium-hidrid THF-fel készített oldatát adagoljuk. A reakció-

elegyhez 30 perc elteltével 100 ml 0,5 mol/l-es nátrium-kálium-tartarát-oldatot adagolunk, és a kapott elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Az elegyet etilacetáttal extraháljuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk, így 10,6 g [5-(2-klór-6-metil-4-nitro-fenoxi)-2-(2-trimetilszilanil-etoximetoxi)-fenil]-MeOH-t kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben.

D lépés

250 mg [5-(2-klór-6-metil-4-nitro-fenoxi)-2-(2-trimetilszilanil-etoximetoxi}-fenil]-MeOH-t, 300 mg trifenil-foszfint és 95 mg p-fluorfenol oldatához 214 mg 1,1'-(azodikarbonil)dipiperidint adagolunk. Az elegyhez 18 óra elteltével hexánokat adagolunk, a kapott szilárd anyagokat leszűrjük, további hexán adagokkal mossuk, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot Flash-kromatográfiával tisztítjuk (hexánok-2% etilacetát/hexánok), így 300 mg olajformájú {2-[4-(2-klór-6-metil-4-nitro-fenoxi)-2-(4-fluor-fenoximetil}-fenoximetoxi]-etil}-trimetilszilánt kapunk.

E lépés

280 mg {2-[4-(2-klór-6-metil-4-nitro-fenoxi)-2-(4-fluor-fenoximetil)-fenoximetoxi]-etil}-trimetilszilán 2,5 ml metanollal és 0,2 ml THF-fel készített oldatához keverés közben 6%-os kénsav 2,5 ml metanollal készített oldatát adagoljuk, és a kapott oldatot 1 óra hosszat keverjük. A reakciót 1 mol/l-es vizes nátrium-hidrogénkarbonát hozzáadásával leállítjuk, etilacetáttal extraháljuk, a szerves réteget nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Flash-kromatográfiával (15% etilacetát/hexánokkal) történő tisztítással 170 mg sárga színű fél-szilárd 4-(2-klór-6-metil-4-nitro-fenoxi)-2-(4-fluorfén-oximetil)-fenolt kapunk.

F lépés

100 °C-os 100 mg 4-(2-klór-6-metil-4-nitro-fenoxi)-2-(4-fluorfenoximetil)-fenol 2,5 ml jégecettel készített oldatához 243 mg cink-port adagolunk, és a melegítést további 30 percig folytatjuk. A reakcióelegyet lehűtjük, etilacetáttal hígítjuk, és celite rétegen keresztül szűrjük. A szűrletet 1 mol/l-es vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, vákuumban bepároljuk, és

Flash-kromatográfiával (30% etilacetát/hexánok) tisztítjuk, így 90 mg rozsdabarna színű szilárd 4-(4-amino-2-klór-6-metil-fenoxi)-2-(4-fluor-fenoximetil)-fenolt kapunk.

G lépés

90 mg 4-(4-amino-2-klór-6-metil-fenoxi)-2-(4-fluor-fenoxi-metil)-fenol 1 ml dietiloxiláttal készített oldatát 18 óra hosszat 125 °C hőmérsékleten keverjük. A kapott oldatot Flash-kromatográfiával (30% etilacetát/hexánok) tisztítjuk, így 70 mg N-{3-klór-4-[3-(4-fluor-fenoximetil)-4-hidroxi-fenoxi-S-metil-fenil}-oxámsav-etilésztert kapunk.

A megfelelő kiindulási anyagok felhasználásával a 9-1. példát a 9. példában leírtakhoz hasonló módon végezzük el.

9-1. példa: N-[3-Klór-4-(4-hidroxi-3-fenoximetil-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav-etil-észter

MS kapott érték: 454.

10. példa: N-[3,5-Diklór-4-(1H-indol-5-iloxi)-fenil]-oxámsav-etilészter

A lépés

0,62 g (4,66 mmol) 5-hidroxiindol és 1,48 g (4,66 mmol) 3,5-diklór-4-jód-nitrobenzol 10 ml N-metilpirrolidonnal készített oldatához 0,71 g (5,12 mmol) kálium-karbonátot adagolunk. A kapott elegyet 3 óra hosszat 125 °C hőmérsékleten keverjük, és szobahőmérsékletre hűtjük. Az elegyet 100 ml 1 mol/l-es sósavra öntjük, és 3x25 ml diklórmetánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 2x50 ml sósavval, 3x100 ml vízzel, 1x100 ml telített sóoldattal mossuk, majd ezután szárítjuk és bepároljuk. A maradékot preparatív TLC-vel (35% diklórmetánt tartalmazó hexán elegy) tisztítjuk, így sárga színű szilárd anyagot kapunk. MS számított érték: 322; kapott érték: 321,2. (M-1).

B lépés

A 10. példában kapott cím szerinti terméket az A lépésben kapott termékből hidrogénezéssel és oxamát képzéssel állítjuk elő. MS számított érték: 392,0; kapott érték: 391,2, (M-1).

A megfelelő kiindulási anyagok felhasználásával a 10-1. - 10-7. példákat a

10. példában leírtakhoz hasonló módon végezzük el.

10-1. példa: N-[3,5-Diklór-4-(1H-indol-5-iloxi)-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 392,0; kapott érték: 391,2, (M-1).

10-2. példa: N-[3,5-Diklór-4-(1H-indol-5-iloxi)-fenil]-oxámsav

MS számított érték: 364,0; kapott érték: 363,1 (M-1).

10-3. példa: N-(3,5-Diklór-4-(1H-indol-5-iloxi)-fenil]-oxamid

MS számított érték: 372,1; kapott érték: 371,2 (M-1).

10-4. példa: N-(3-Klór-4-(1H-indol-5-iloxi)-5-metil-fenil]-oxámsav

MS számított érték: 344,1; kapott érték: 343,2 (M-1).

10-5. példa: N-[3-Klór-4-(1H-indol-5-iloxi)-5-metil-fenil]-oxamid

MS számított érték: 343,1; kapott érték: 342,2 (M-1).

10-6. példa: N-[3,5-Diklór-4-(2-metil-1H-indol-5-iloxi)-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 406,0; kapott érték: 405,2 (M-1).

10-7. példa: N-[3,5-Diklór-4-(2-metil-1H-indol-5-iloxi)-fenil]-oxámsav

MS számított érték: 378,0; kapott érték: 377,1 (M-1).

11. példa: N-[3,5-Diklór-4-(4-fluor-3-metil-fenoxi)-fenil]-oxámsav

A lépés

99 mg (0,79 mmol) 3-metil-4-fluorfenol, 53 mg (0,94 mmol) kálium-hidroxid, 250 mg (0,79 mmol) 4-jód-3,5-diklór-nitrobenzol és 75 mg 4 Å molekulaszűrő 3 ml N-metilpirolidinonnal készített oldatát két óra hosszat 130 °C hőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet 20 ml jéghideg 1 mol/l-es sósavra öntjük, majd 25 ml etilacetátot adagolunk. Az etilacetátos fázist elválasztjuk, majd 3 x 25 ml 1 mol/l-es sósav-oldattal és 25 ml telített sóoldattal mossuk. Az etilacetátos oldatot vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot preparatív TLC módszerrel (hexánok: diklórmetán = 7:3) tisztítjuk, így 207 mg 3,5-diklór-4-(4-fluor-3-metil-fenoxi)-nitrobenzolt kapunk. MS számított érték: 315,0; kapott érték: 315,0 (M).

B lépés

Az N-[3,5-diklór-4-(4-fluor-3-metil-fenoxi)-fenil]-oxámsav-etilésztert 3,5-diklór-4-(4-fluor-3-metil-fenoxi)-nitrobenzolból kiindulva hidrogénezéssel és acilezéssel ál-

lítjuk elő. MS számított érték: 385,0; kapott érték: 384,0 (M-1).

C lépés

Az N-[3,5-diklór-4-(4-fiuor-3-metil-fenoxi)-fenil]-oxámsavat N-[3,5-diklór-4-(4-fluor-3-metil-fenoxi)-fenil)-oxámsav-etilészterből hidrolízissel állítjuk elő. MS számított érték: 357,0; kapott érték: 356,2 (M-1).

A megfelelő kiindulási anyagok felhasználásával a 11-1. - 11-13. példákat a 11. példában leírtakhoz hasonló módon végezzük el.

11-1. példa: N-[4-(4-Fluor-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav

MS számított érték: 303,1 25; kapott érték: 302,2 (M-1).

11-2. példa: N-[3,5-Diklór-4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 371,0; kapott érték: 369,9 (M-1).

11-3. példa: N-[3,5-Diklór-4-(3,4-difluor-fenoxi)-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 389,0; kapott érték: 387,9 (M-1).

11-4. példa: N-[3,5-Diklór-4-(3-klór-4-fluor-fenoxi)-fenil]-oxámsav-etilészter

MS számított érték: 405,0; kapott érték: 403,9 (M-1).

11-5. példa: N-[4-(3,4-Difluor-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil)-oxámsav

MS számított érték: 321,1; kapott érték: 320,1 (M-1).

11-6. példa: N-[4-(3-Klór-4-fluor-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav

MS számított érték: 337,1; kapott érték: 335,9 (M-1).

11-7. példa: N-[4-(4-Fluor-3-metil-fenoxi)-3,5-dimetii-fenil]-oxámsav

MS számított érték: 317,1; kapott érték: 316,1 (M-1).

11-8. példa: N-[3,5-Diklór-4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-oxámsav

MS számított érték: 343,0 15; kapott érték: 342,1 (M-1).

11-9. példa: N-[3,5-Diklór-4-(3,4-difluor-fenoxi)-fenil]-oxámsav

MS számított érték: 361,0; kapott érték: 360,1 (M-1).

11-10. példa: N-[3,5-Diklór-4-(3-klór-4-fluor-fenoxi)-fenil]-oxalámsav

MS számított érték: 376,9; kapott érték: 376,1 (M-1).

11-11. példa: N-{4-[3-(Ciklobutil-metil-karbamoil)-4-fluor-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxalámsav-etilészter

MS számított érték: 442,2; kapott érték: 441,1 (M-1).

11-12. példa: N-{4-[3-(Ciklobutil-metil-karbamoil)-4-fluor-fenoxi]-3,5-dimetilfenil}-oxalámsav

MS számított érték: 414,2; kapott érték: 413,3 (M-1).

11-13. példa: N-[4-(4-Fluor-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxalámsav-etilészter

MS számított érték: 331,1; kapott érték: 330,2 (M-1).

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, azok gyógyszer elővegyületei, geometriai és optikai izomerei, valamint a vegyületek, a gyógyszer elővegyületek, a geometriai és optikai izomerek gyógyászatilag elfogadható sói, ahol a képletben:

R^1, R^2, R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, -CN, $-OCF_3$ képletű csoport vagy -O-(1-6 szénatomos alkil)csoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy adott esetben egymástól függetlenül egy-három Z csoporttal szubsztituált 1-12 szénatomos alkilcsoport, 2-12 szénatomos alkenilcsoport, -CN csoport, aril-, heteroaril-, 3-10 szénatomos cikloalkil-, heterocikloalkilcsoport, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-C(O)NR^9R^{10}$, -(1-6 szénatomos alkil)-NR^9R^{10}, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, -(1-6 szénatomos alkil)-OR^{11}, $-OR^{11}$ vagy $-S(O)_aR^{12}$ általános képletű csoport, azzal a feltétellel, hogy amennyiben R^5 fluoratomtól eltérő, R^4 jelentése $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-C(O)NR^9R^{10}$, -(1-6 szénatomos alkil)NR^9R^{10}, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, -(1-6 szénatomos alkil)-OR^{11}, $-OR^{11}$ vagy $-S(O)_aR^{12}$ csoport; vagy

R^3 és R^4 együtt egy (A) jelű $-(CH_2)_b-$ képletű karbociklusos gyűrűt vagy egy (A) jelű $Q-(CH_2)_c-$ vagy $-(CH_2)_j-O-(CH_2)_k-$ képletű - ahol Q jelentése oxigén- vagy kénatom vagy NR^{17} általános képletű csoport - heterociklusos gyűrűt alkothatnak,

ahol az (A) jelű karbociklusos gyűrű és az (A) jelű heterociklusos gyűrű egymástól függetlenül adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal vagy oxocsoporttal lehet szubsztituálva;

R^5 jelentése fluoratom, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxicsoport vagy $OC(O)R^9$ általános képletű csoport; vagy

R^4 és R^5 együtt egy (B) jelű $-CR^9=CR^{10}-NH-$, $-N=CR^9-NH-$, $-CR^9=CH-O-$ vagy $-CR^9=CH-S$ képletű heterociklusos gyűrűt alkothatnak;

R^6 jelentése hidrogén-, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy trifluormetilcsoport;

R^7 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^8 jelentése $-OR^9$ vagy $-NR^{19}R^{20}$;

R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül (a) hidrogénatom, (b) adott esetben egymástól függetlenül egy vagy több (V) képletű csoporttal szubsztituált 1-12 szénatomos alkil-, (c) 2-12 szénatomos alkenil-, (d) adott esetben egymástól függetlenül egy vagy több 1-6 szénatomos alkil-, 2-5 szénatomos alkinil-, 3-10 szénatomos cikloalkilcsoporttal, -CN, oxocsoporttal, $-NR^{13}R^{14}$, $-OR^{18}$, $-COOR^{18}$ általános képletű csoporttal vagy adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált arilcsoporttal szubsztituált 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport, (e) adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált arilcsoport, vagy (f) adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált het-csoport; vagy

R^9 és R^{10} együtt olyan (C) jelű heterociklusos gyűrűt alkothatnak, amely adott esetben egy további heterocsoportot, éspedig -O-, $-NR^{13}$- vagy -S- csoportot tartalmazhat, és adott esetben egyszeresen vagy többszörösen helyettesítve lehet egymástól függetlenül 1-5 szénatomos alkil-, oxo-, $-NR^{13}R^{14}$, $-OR^{18}$, $-C(O)_2R^{18}$, -CN, $-C(O)R^9$, adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált aril-, adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált het-, 5-6 szénatomos spirocikloalkil-csoporttal vagy valamely (B) képletű karbociklusos gyűrűvel, így 5-, 6-, 7- vagy 8-tagú, részlegesen vagy teljesen telített karbociklusos gyűrűvel vagy telítetlen karbociklusos gyűrűvel, beleértve az olyan biciklusos csoportokat is, amelyekben a fenti (B) jelű karbociklusos gyűrű valamely (C) jelű karbociklusos,

5-, 6-, 7- vagy 8-tagú, részlegesen vagy teljesen telített vagy telítetlen karbociklusos gyűrűvel van fuzionálva;

R^{11} jelentése adott esetben egyszeresen vagy többszörösen, egymástól függetlenül választott valamely (V) csoporttal szubsztituált 1-12 szénatomos alkilcsoport, 2-12 szénatomos alkenil-, 3-10 szénatomos cikloalkil-, trifluormetil-, difluorometil-, monofluorometilcsoport, adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált aril-, adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált het-csoport, $-C(O)NR^9R^{10}$ vagy $-C(O)R^9$ általános képletű csoport;

R^{12} jelentése adott esetben egy vagy több, egymástól függetlenül választott valamely (V) csoporttal szubsztituált 1-12 szénatomos alkilcsoport, 2-12 szénatomos alkenil-, 3-10 szénatomos cikloalkil-, adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált aril- vagy adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált het-csoport;

R^{13} és R^{14} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, (1-6 szénatomos alkil)-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport, adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált aril-, adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált het-, adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált (1-4 szénatomos alkil)-aril-, adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált (1-4 szénatomos alkil)-heterociklusos-, (1-4 szénatomos alkil)-hidroxil-, egy vagy több halogénatommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-, 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport vagy (1-4 szénatomos alkil)-$CON^{15}R^{16}$ általános képletű csoport,

R^{15} és R^{16} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-10 szénatomos cikloalkil- vagy adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált arilcsoport;

R^{17} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, $-COR^9$ vagy $-SO_2R^9$ általános képletű csoport;

R^{18} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, (1-6 szénatomos alkil)-(1-6 szénatomos alkoxi)-, adott esetben X és Y képletű cso-

porttal szubsztituált aril-, adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált het-, adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált (1-4 szénatomos alkil)-aril-, adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált (1-4 szénatomos alkil)-het-, (1-4 szénatomos alkil)-hidroxil-, egy vagy több halogénatommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-, 3-10 szénatomos cikloalkil-, (1-4 szénatomos alkil)-(1-4 szénatomos alkoxi)csoport vagy (1-4 szénatomos alkil)-$CON^{15}R^{16}$ általános képletű csoport;

R^{19} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^{20} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

W jelentése oxigénatom, $S(O)_d$, CH_2 vagy NR^9 általános képletű csoport;

(Z) jelű csoport jelentése halogénatom, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxil-, oxo-, -CN, aril-, heteroaril-, 3-10 szénatomos cikloalkil-, heterocikloalkil-csoport, $-S(O)_aR^{12}$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-C(O)R^9R^{10}$ vagy $-NR^9R^{10}$ általános képletű csoport;

(V) jelű csoport jelentése halogénatom, $-NR^{13}R^{14}$, $-OR^9$ általános képletű csoport, $-OCF_3$, oxo-, trifluorometil-, -CN, 3-10 szénatomos cikloalkil-, adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált aril- vagy adott esetben X és Y képletű csoporttal szubsztituált het-csoport;

het-csoport jelentése (D) képletű heterociklusos gyűrű, így 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-tagú, részlegesen vagy teljesen telített vagy telítetlen heterociklusos gyűrű, amely 1-4 heteroatomot, így egymástól függetlenül nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, ideértve bármely olyan biciklusos csoportot, amelyben a fenti (D) képletű heterociklusos gyűrű egy benzolgyűrűvel vagy (E) képletű heterociklusos gyűrűvel, így olyan 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-tagú, részlegesen vagy teljesen telített vagy telítetlen heterociklusos gyűrűvel van fuzionálva, amely 1-4 heteroatomot, így egymástól függetlenül nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmaz;

X és Y képletű csoport jelentése egymástól függetlenül (a) hidrogénatom, (b) halogénatom, (c) trifluorometil-, (d) $-OCF_3$, (e) -CN csoport, (f) adott esetben egy vagy több szubsztituenssel, így egymástól függetlenül halogénatommal, $-OCF_3$,

$-CF_3$ vagy fenilcsoporttal szubsztituált, 1-6 szénatomos alkilcsoport, (g) 1-6 szénatomos alkoxicsoport, (h) adott esetben egy vagy több szubsztituenssel, így egymástól függetlenül halogénatommal, $-OCF_3$, $-CF_3$ 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált arilcsoport, (i) $-C(O)_2R^{13}$, (j) $-C(O)NR^{13}R^{14}$, (k) $-C(O)R^{13}$, (l) $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ vagy (m) $-NR^{13}C(O)R^{14}$ általános képletű csoport; vagy bármely azonos szubsztituensben előforduló X és Y együtt (a) (D) jelű $(CH_2)_e$- általános képletű karbociklusos gyűrűt vagy (b) (F) jelű, így $-O(CH_2)_fO-$, $(CH_2)_gNH-$ vagy $-CH=CHNH-$ általános képletű heterociklusos gyűrűt alkothatnak;

a és d jelentése egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2;

b jelentése 3, 4, 5, 6 vagy 7;

c, f, g, j és k jelentése egymástól függetlenül 2, 3, 4, 5 vagy 6; és

e jelentése 3, 4, 5, 6 vagy 7.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében W jelentése oxigénatom.

3. A 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^1 a 3-helyzetben található, R^2 az 5-helyzetben található, R^3 a 2'-helyzetben található, R^4 a 3'-helyzetben található, R^5 a 4'-helyzetben található és R^6 az 5'-helyzetben található.

4. A 3. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, C_{1-6} alkilcsoport, bróm- vagy klóratom, R^3 jelentése hidrogénatom, R^4 jelentése $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-C(O)NR^9R^{10}$ vagy $-S(O)_aR^{12}$ általános képletű csoport, vagy R^3 és R^4 együtt (A) jelű $-(CH_2)_b-$ általános képletű karbociklusos gyűrűt vagy (A) jelű heterociklusos gyűrűt, így olyan $-Q-(CH_2)_c-$ vagy $-(CH_2)-Q-(CH_2)_k-$ általános képletű csoportot alkotnak, amelyben Q jelentése oxigén- vagy kénatom vagy NR^{17} általános képletű csoport, és ahol a fenti (A) jelű karbociklusos gyűrű, valamint a fenti (A) jelű heterociklusos gyűrű adott esetben egymástól függetlenül egy vagy több 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal vagy oxocsoporttal lehet szubsztituálva; R^5

jelentése fluoratom vagy hidroxilcsoport, R^8 jelentése hidroxil-, metoxi-, etoxi-, izopropoxi-, NH_2 vagy $NH(CH_3)$ csoport, R^6 és R^7 jelentése egyaránt hidrogénatom.

5. A 4. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^3 és R^4 együtt olyan (A) jelű $-(CH_2)_b-$ általános képletű karbociklusos gyűrűt alkotnak, amely adott esetben egymástól függetlenül egy vagy több 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal vagy oxocsoporttal lehet szubsztituálva.

6. Az 5. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül klóratom vagy metilcsoport, R^3 és R^4 együtt a $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ vagy $-(CH_2)_4-$ képletű csoportot alkotnak, R^5 jelentése hidroxilcsoport, R^8 jelentése hidroxil- vagy etoxicsoport.

7. A 4. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^4 jelentése $-C(O)NR^9R^{10}$ általános képletű csoport.

8. A 7. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül metilcsoport vagy klóratom, R^5 jelentése hidroxilcsoport, R^8 jelentése etoxi- vagy hidroxilcsoport, R^9 jelentése metil-, etil-, izopropil-, n-propil, izobutil-, n-butil-, n-pentil-, n-hexil-, 4-fluorfenil-, $-CH_2$-2-tienil-, ciklopropil-, $-CH_2$-ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, $-CH_2$-ciklohexil-, endo-2-norbornil-, exo-2-norbornil-, (*S*)-1-feniletil-, (*R*)-1-feniletil-, $-CH_2$-2-klórfenil-, $-CH_2$-4-klórfenil-, $-CH_2$-4-fluorfenil-, $-CH_2$-3-klór-4-fluorfenil-, $-CH_2$-2-klór-4-fluorfenil-, $-CH_2$-2-fluor-4-klórfenil-, $-CH_2$-3,4-difluorfenil-, $-CH_2$-4-izopropilfenil-, $-CH_2$-2,3-diklórfenil-, $-CH_2$-2,4-diklórfenil-, $-CH_2$-3,4-diklórfenil-, $-CH_2$-3-trifluormetil-4-klórfenil-, 4-fenil-fenil-, 3-(2,4-dimetil)pentil-, (*R*)-1-(1-naftit)etil-, 1,1-dimetilpropil-, 1,2-dimetilpropil-, 2,2-dimetilpropil-, (*R*)-1-(2-naftil)etil-, (*R*)-2-(1-naftil)etil-, $-CH_2$-(1-naftil)-, (*R*)-1-ciklohexil-etil-, (*S*)-1-ciklohexil-etil-, $-CH_2$-3,4-metiléndioxifenil-, $-CH_2$-4-terc-butilfenil-, $-CH_2$-2,3-diklórfenil-, 1-indanil-, (*R*)-1-indanil-, (*S*)-1-indanil-, 5-indanil-, 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftil)- vagy (*R*)-1-ciklo-

hexiletil-csoport, R^{10} jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport, vagy R^9 és R^{10} az őket hordozó nitrogénatommal együtt $N(CH_2)_7$, $N(CH_2)_6$, $N(CH_2)_5$, $N(CH_2)_4$ képletű csoportot, morfolinocsoportot, (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i) vagy (j) képletű csoportot alkotnak.

9. A 4. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^4 jelentése $-S(O)_2NR^9R^{10}$ általános képletű csoport.

10. A 9. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül metilcsoport vagy klóratom, R^8 jelentése hidroxil-, izopropoxi- vagy etoxicsoport, R^9 jelentése hidrogénatom, izopropil-, $-CH_2$-2-tienil-, CH_2-ciklopropil-, ciklopropil-, $-(CH_2)_2OH$, exo-2-norbornil-, metil-, etil-, 4-fluorfenil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, n-propil, n-butil-, n-pentil-, n-hexil-, n-oktil- vagy n-decil-csoport, R^{10} jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport vagy R^9 és R^{10} az őket hordozó nitrogénatommal együtt $N(CH_2)_4$, $N(CH_2)_5$ képletű csoportot, morfolinocsoportot vagy (a) képletű csoportot alkotnak.

11. A 4. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^4 jelentése $-S(O)_aR^{12}$ általános képletű csoport.

12. A 11. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül metilcsoport vagy klóratom, R^8 jelentése hidroxi- vagy etoxicsoport, R^9 jelentése 4-klórfenil-, fenil-, 1-naftil-, 2-naftil-, CH_2-ciklopropil-, izopropil-, CH_2-ciklobutil-, CH_2-ciklohexil-, ciklopentil-, CH_2-4-fluorfenil-, 4-tolil-, metil-, etil-, n-butil-, CH_2-fenil- vagy n-propil-csoport.

13. A 6. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói, ahol a só kálium- vagy nátriumsó.

14. A 8. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói, ahol a só kálium- vagy nátriumsó.

15. A 10. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói, ahol a só kálium- vagy nátriumsó.

16. A 12. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói, ahol a só kálium- vagy nátriumsó.

17. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, gyógyszer elővegyületeik, izomereik, valamint gyógyászatilag elfogadható sóik oltalmi körébe tartozó:

N-[3-klór-4-(3-ciklopropilszulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav,

N-[4-(3-ciklopropilszulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav,

N-{4-[3-(ciklobutil-metil-karbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav,

N-{3-klór-4-[3-(ciklobutil-metil-karbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav,

N-[4-(7-hidroxi-indán-4-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav,

N-{3,5-diklór-4-[3-(ciklobutil-metil-karbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámsav,

N-[3,5-diklór-4-(3-cicklopentánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav

N-[3,5-diklór-4-(3-ciklopropilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav,

N-[3,5-diklór-4-(3-ciklobutilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav,

N-[4-(3-ciklopropilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav,

N-[3-klór-4-(3-ciklobutilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav,

N-[4-(3-ciklobutilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav,

N-[4-(3-ciklopentilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav,

N-[3-klór-4-(3-ciklopentilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metilfenil]-oxámsav,

N-[3,5-diklór-4-(3-ciklopentilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]oxámsav,

N-[4-(3-ciklohexilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav,

N-[3-klór-4-(3-ciklohexilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav,

N-[3,5-diklór-4-(3-ciklohexilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav,

N-[3,5-diklór-4-[3-(4-fluor-benzolszulfonil)-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav,

N-{4-[3-(4-fluor-benzolszulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav,

N-{3-klór-4-[3-(4-fluor-benzolszulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metilfenil}-oxámsav.

18. A 17. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói, ahol a só kálium- vagy nátriumsó.

19. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, gyógyszer elővegyületeik, izomereik, valamint gyógyászatilag elfogadható sóik oltalmi körébe tartozó:

N-[3-klór-4-(3-ciklopropilszulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav-etilészter,

N-[4-(3-ciklopropilszulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav-etilészter,

N-{4-[3-(ciklobutil-metil-karbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav-etilészter,

N-{3-klór-4-[3-(ciklobutil-metil-karbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámsav-etilészter,

N-[4-(7-hidroxi-indán-4-iloxi)-3,5-dimetil-fenil)-oxámsav-etilészter,

N-(3,5-diklór-4-[3-(ciklobutil-metil-karbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter,

N-(3,5-diklór-4-(3-ciklopentánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav-etilészter

N-[3,5-diklór-4-(3-ciklopropilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav-etilészter,

N-[3,5-diklór-4-(3-ciklobutilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav-etilészter,

N-[4-(3-ciklopropilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav-etilészter,

N-[3-klór-4-(3-ciklobutilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav-etilészter,

N-[4-(3-ciklobutilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav-

etilészter,

N-[4-(3-ciklopentilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav-etilészter,

N-[3-klór-4-(3-ciklopentilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metilfenil]-oxámsav-etilészter,

N-[3,5-diklór-4-(3-ciklopentilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav-etilészter,

N-[4-(3-ciklohexilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav-etilészter,

N-[3-klór-4-(3-ciklohexilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámsav-etilészter,

N-[3,5-diklór-4-(3-ciklohexilmetánszulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámsav-etilészter,

N-[3,5-diklór-4-[3-(4-fluor-benzolszulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámsav-etilészter,

N-{4-[3-(4-fluor-benzolszulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav-etilészter,

N-{3-klór-4-[3-(4-fluor-benzolszulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metilfenil}-oxámsav-etilészter.

20. Módszer emlősök különböző állapotainak, így elhízás, hiperlipidémia, glaukóma, szívritmuszavar, bőrgyógyászati rendellenségek, pajzsmirigy betegségek, hipotireózis, cukorbetegség, ateroszklerózis, magas vérnyomás betegség, koszorúér betegség, hiperkoleszterinémia, depresszió vagy csontritkulás kezelésére, *azzal jellemezve,* hogy az adott emlősnek a kezelésnek megfelelő hatásos mennyiségű 1. igénypont szerinti valamely (I) általános képletű vegyületet, annak gyógyszer elővegyületét, izomerét vagy azok gyógyszerészetileg elfogadható sóját adagoljuk.

21. A 20. igénypont szerinti módszer, *azzal jellemezve,* hogy a kezelendő állapot az elhízás.

22. A 20. igénypont szerinti módszer, *azzal jellemezve,* hogy a hatóanyag mellett valamilyen anorektikumot vagy lipáz inhibitort adagolunk.

23. Gyógyszerkészítmény, amely valamely az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet, annak gyógyszer elővegyületét, vagy azok gyógyszerészetileg elfogadható sóját és valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagot, hígítószert vagy hordozó anyagot tartalmaz.

24. Gyógyszerkészítmény, amely alkalmas emlősök különböző állapotainak, így elhízás, hiperlipidémia, glaukóma, szívritmuszavar, bőrgyógyászati betegségek, pajzsmirigy betegségek, hipotireózis, cukorbetegség, ateroszklerózis, magas vérnyomás betegség, koszorúér betegség, hiperkoleszterinémia, depresszió és csontritkulás kezelésére, ahol a gyógyszerkészítmény valamely az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet, annak gyógyszer elővegyületét, izomerjét, vagy azok gyógyszerészetileg elfogadható sóját és valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagot, hígítószert vagy hordozó anyagot tartalmaz.

25. A 24. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, ahol a kezelendő állapot az elhízás.

26. A 24. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely a hatóanyag mellett valamilyen anorektikumot vagy lipáz inhibitort tartalmaz.

27. Készlet (kit), amely különböző állapotok, így elhízás, hiperlipidémia, glaukóma, szívritmuszavar, bőrgyógyászati betegségek, pajzsmirigy betegségek, hipotireózis, cukorbetegség, ateroszklerózis, magas vérnyomás betegség, koszorúér betegség, hiperkoleszterinémia, depresszió és csontritkulás kezelésére szolgál, ahol a kit az első adagolási egységben első vegyületként valamely az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet, annak gyógyszer elővegyületét, izomerét, vagy azok gyógyszerészetileg elfogadható sóját és valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagot, hígítószert vagy hordozó anyagot és a második adagolási egységben második vegyületként valamilyen anorektikumot vagy lipáz inhibitort és valamilyen

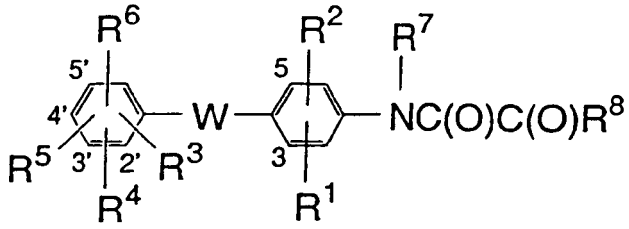
gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagot, hígítószert vagy hordozó anyagot, valamint egy tartályt tartalmaz.

28. A 27. igénypont szerinti készlet, ahol a kezelendő állapot elhízás.

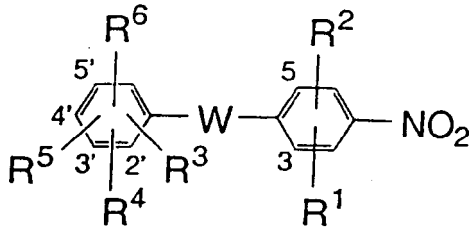
Az eredeti nyelvről
2002. 02. 27. FK

A meghatalmazott:

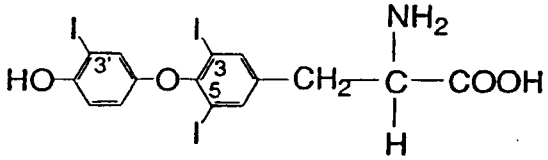
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
Dr.Gárdonyi Zoltánné
szabadalmi ügyvivő



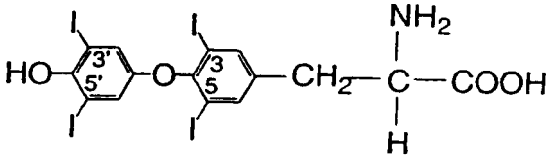
(I)



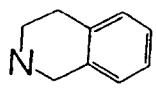
(1)



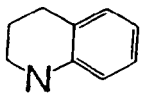
(T_3)



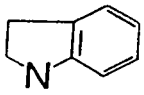
(T_4)



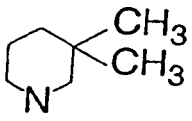
(a)



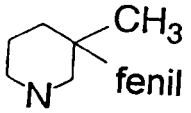
(b)



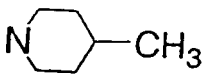
(c)



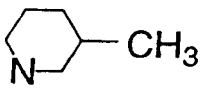
(d)



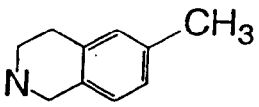
(e)



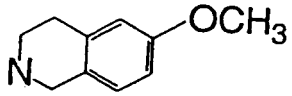
(f)



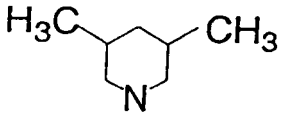
(g)



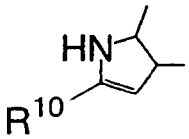
(h)



(i)



(j)

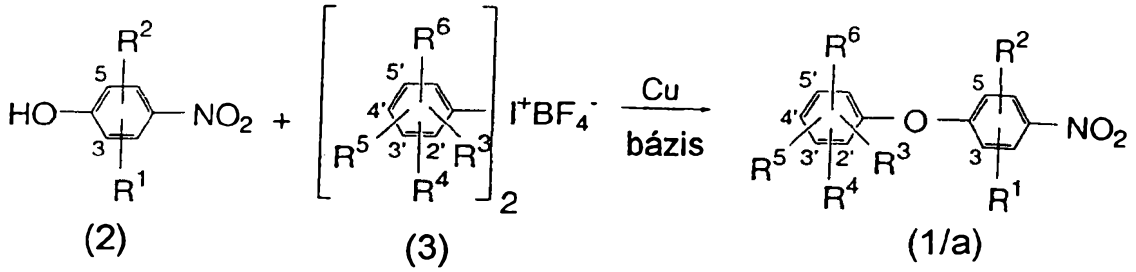


(k)

P0200248

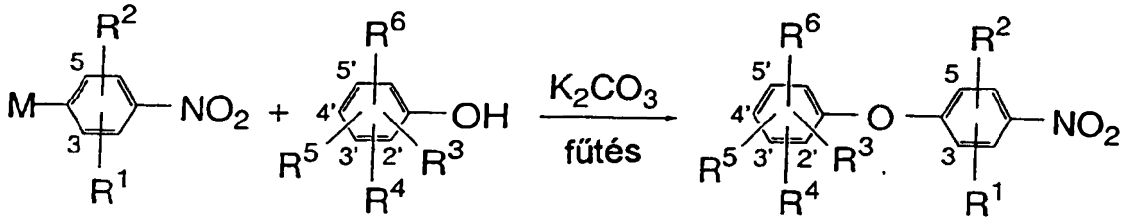
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY2/24

1. reakcióvázlat



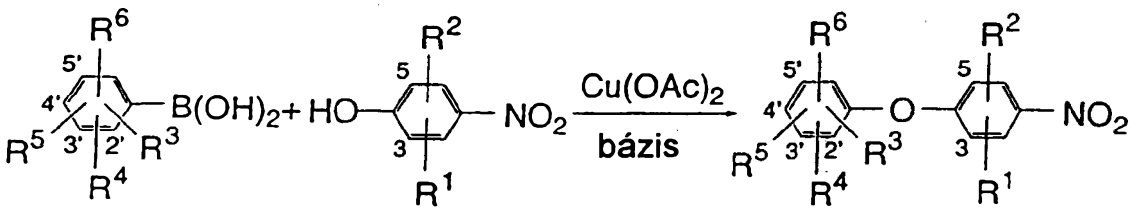
(2) (3) (1/a)

2. reakcióvázlat



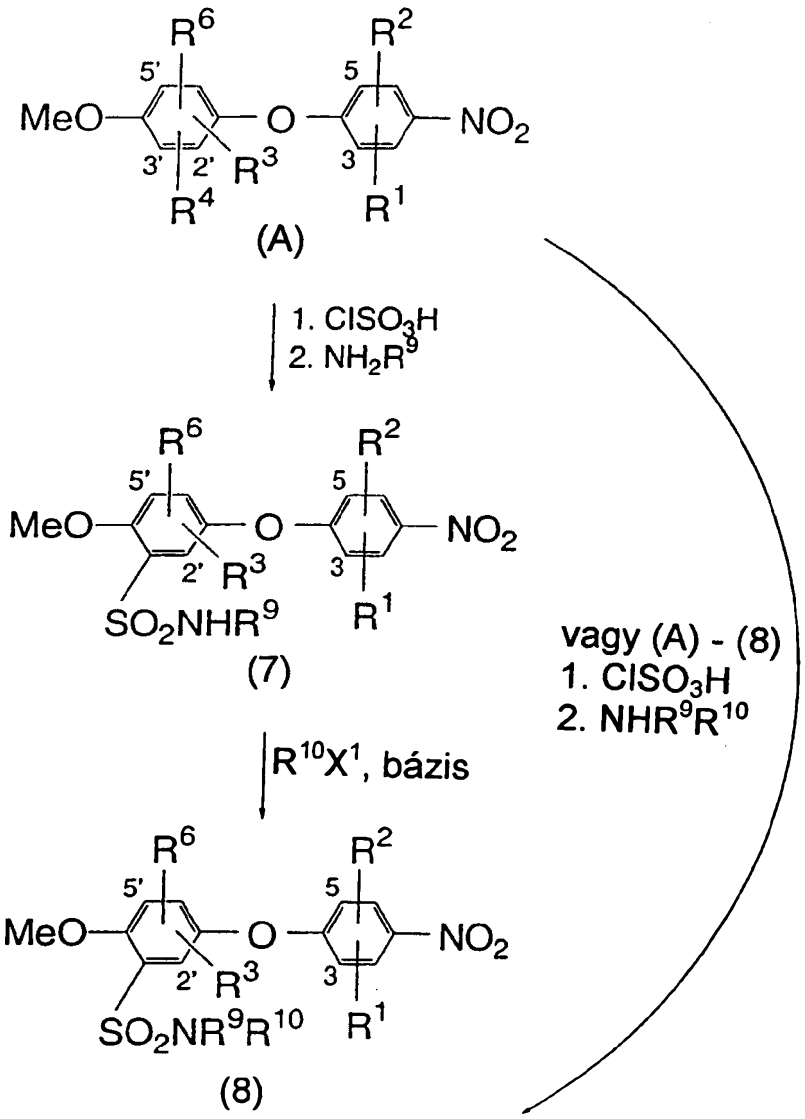
(4) (5) (1/a)

3. reakcióvázlat

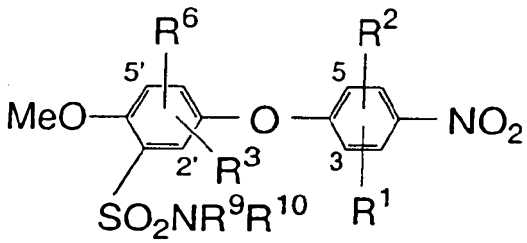


(6) (2) (1/a)

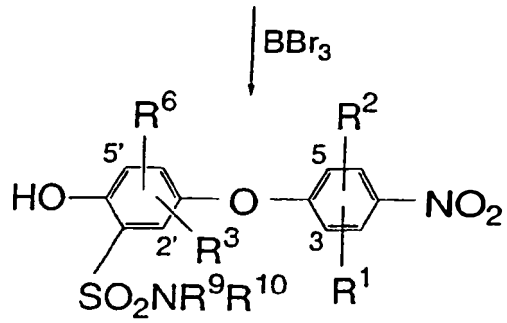
A) reakcióvázlat



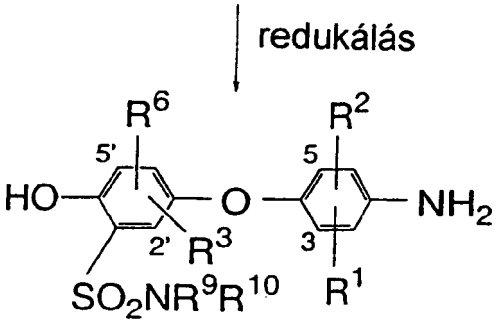
A) reakcióvázlat folytatása



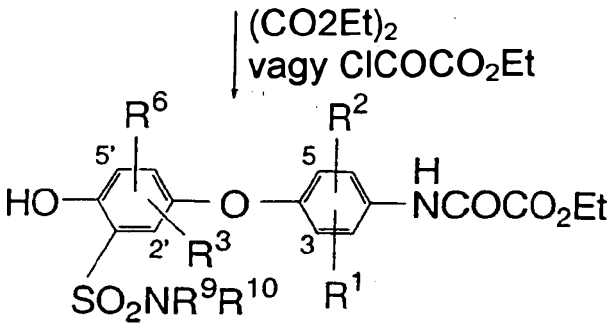
(8)



(9)



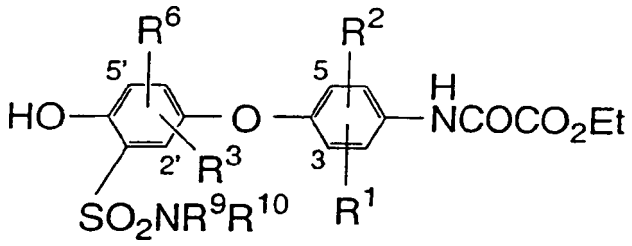
(10)



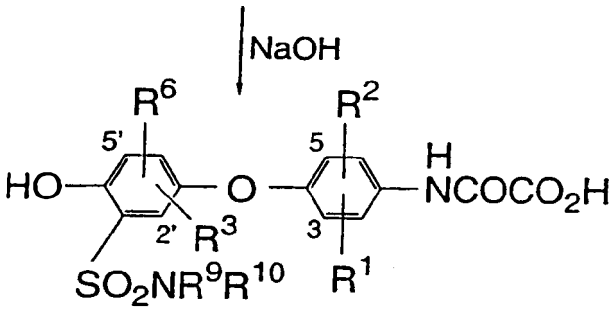
(11)

A) reakcióvázlat folytatása

(a)

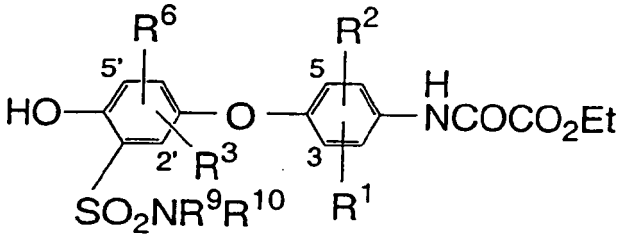


(11)

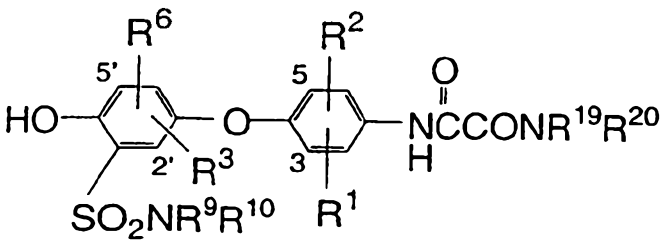


(12)

(b)



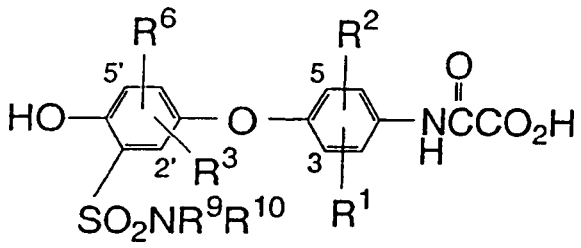
(11)



(13)

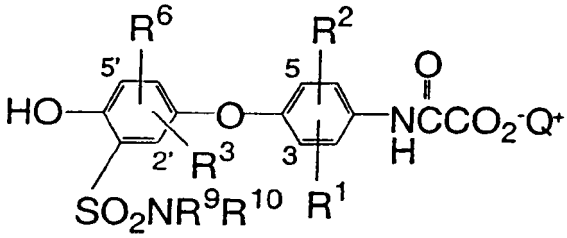
A) reakcióvázlat folytatása

(c)



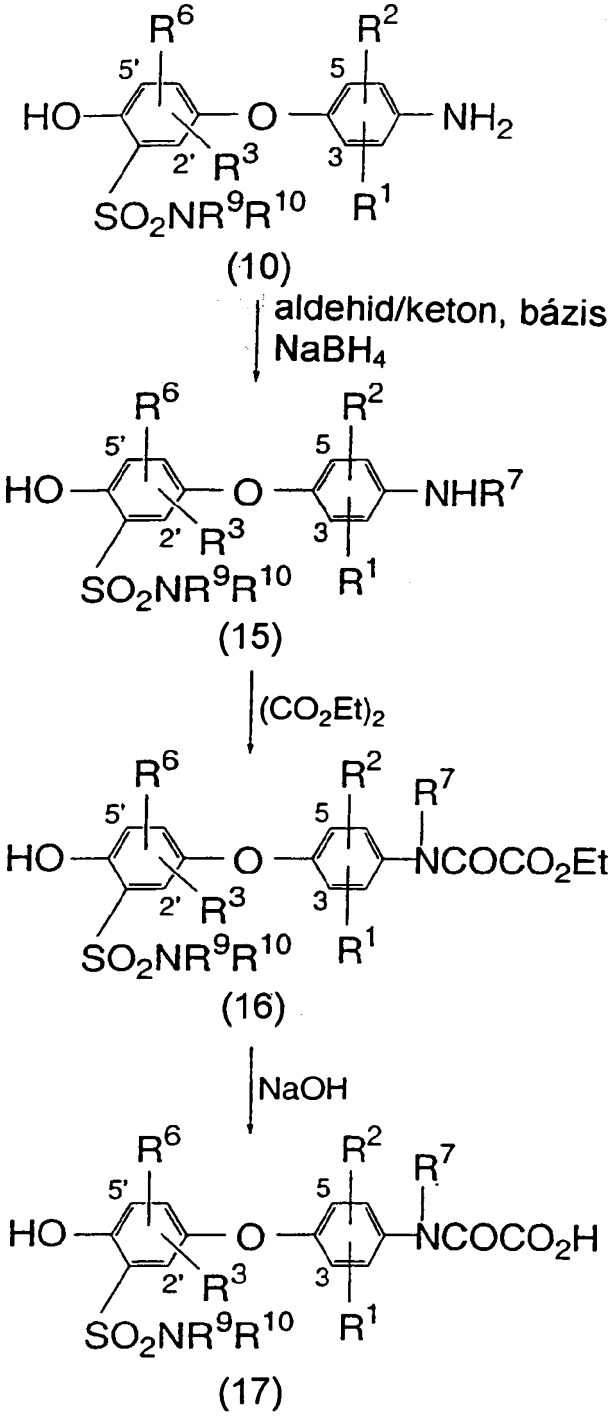
(12)

sóképzés

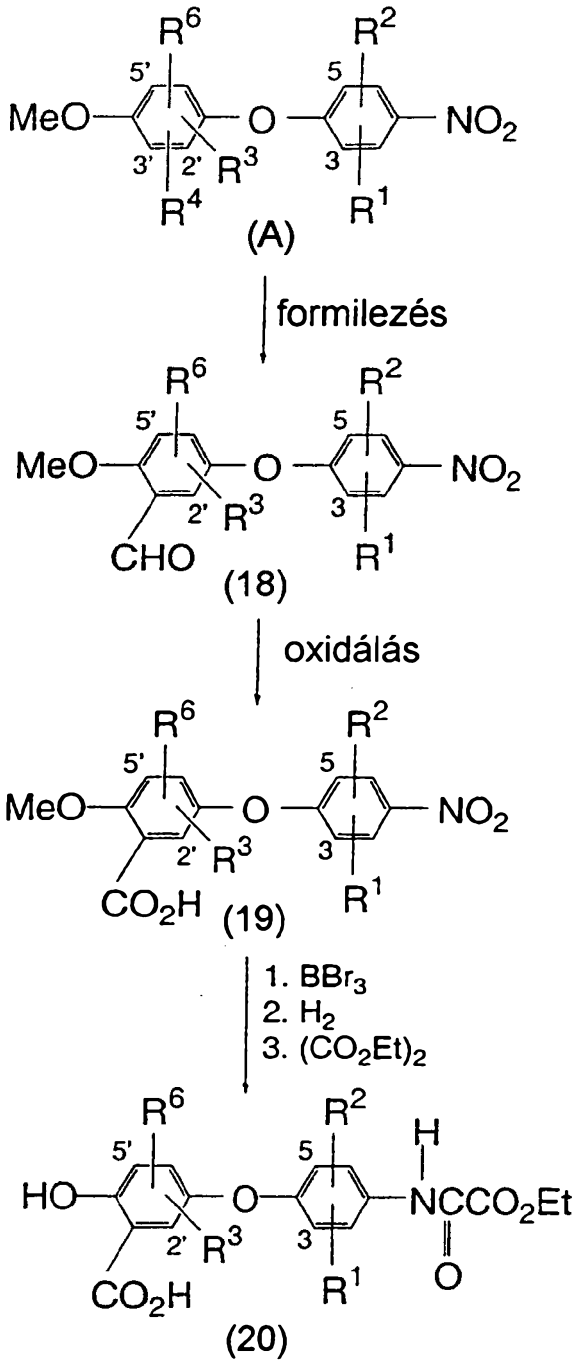


(14)

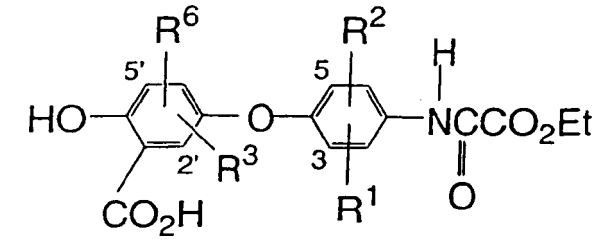
B) reakcióvázlat



C) reakcióvázlat

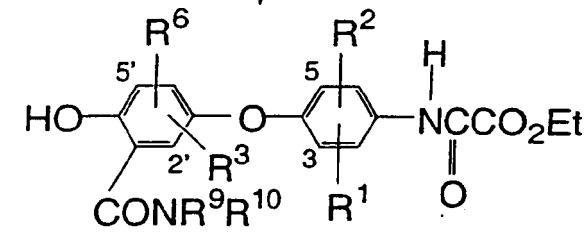


C) reakcióvázlat folytatása



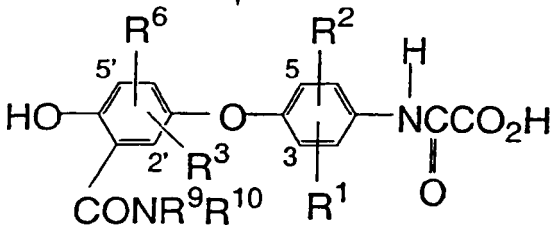
(20)

kapcsolás/NHR^9R^{10}



(21)

NaOH

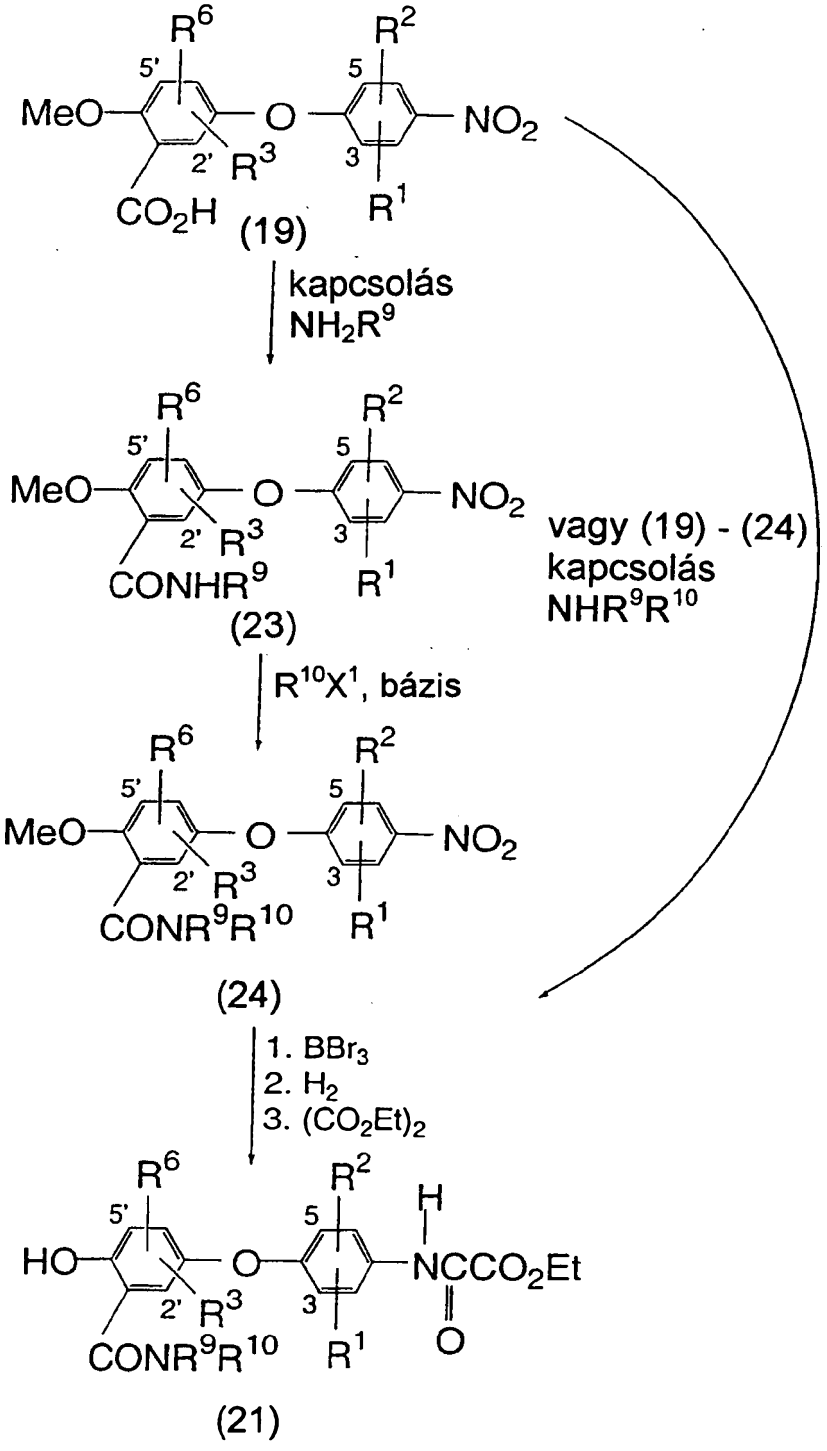


(22)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

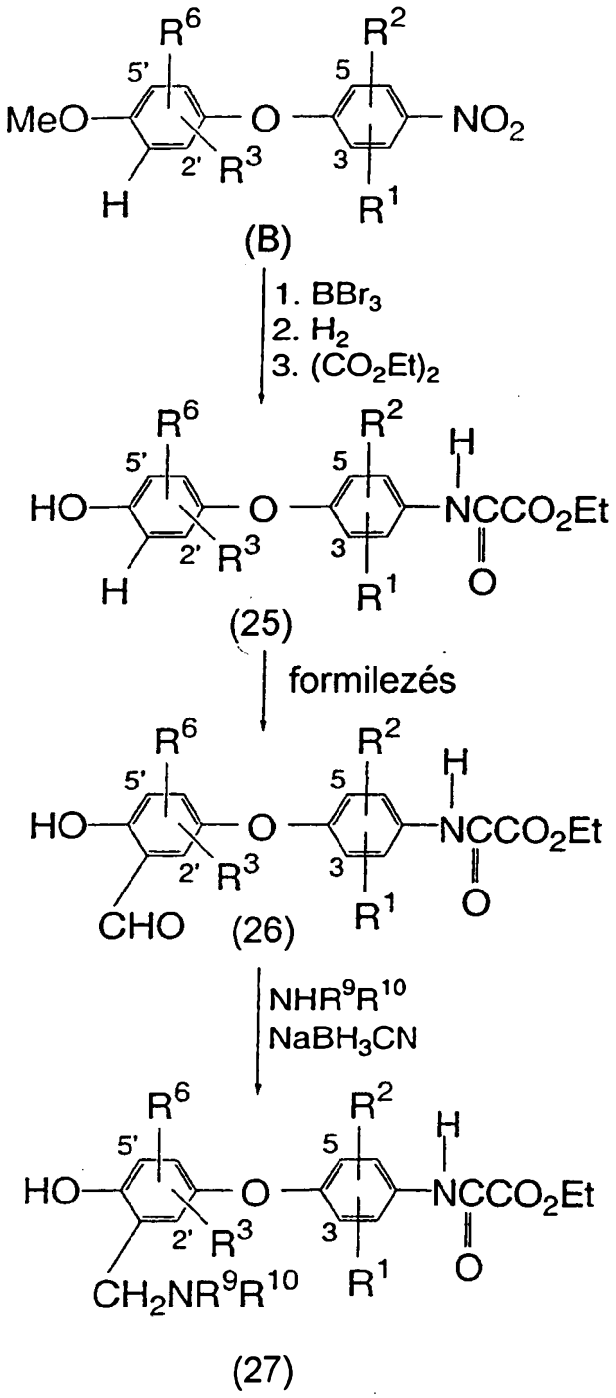
P 0200248

D) reakcióvázlat



P0200248

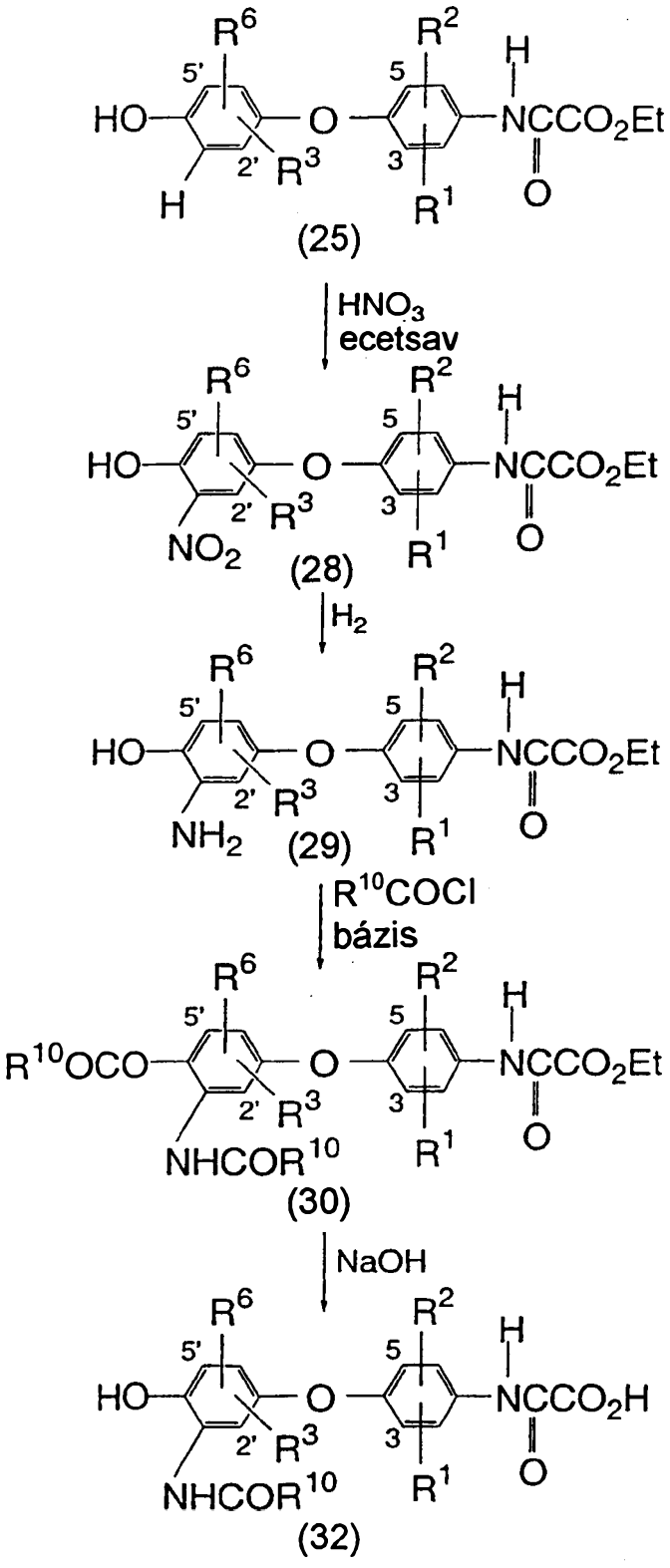
E) reakcióvázlat



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

P 0200243

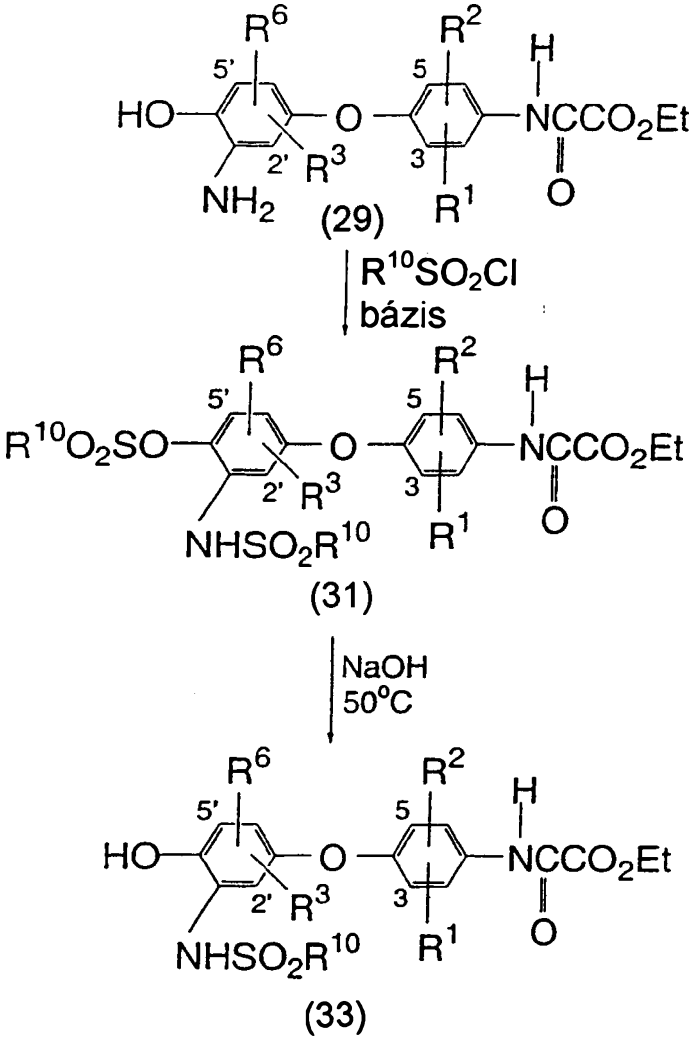
F) reakcióvázlat



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

P0200248

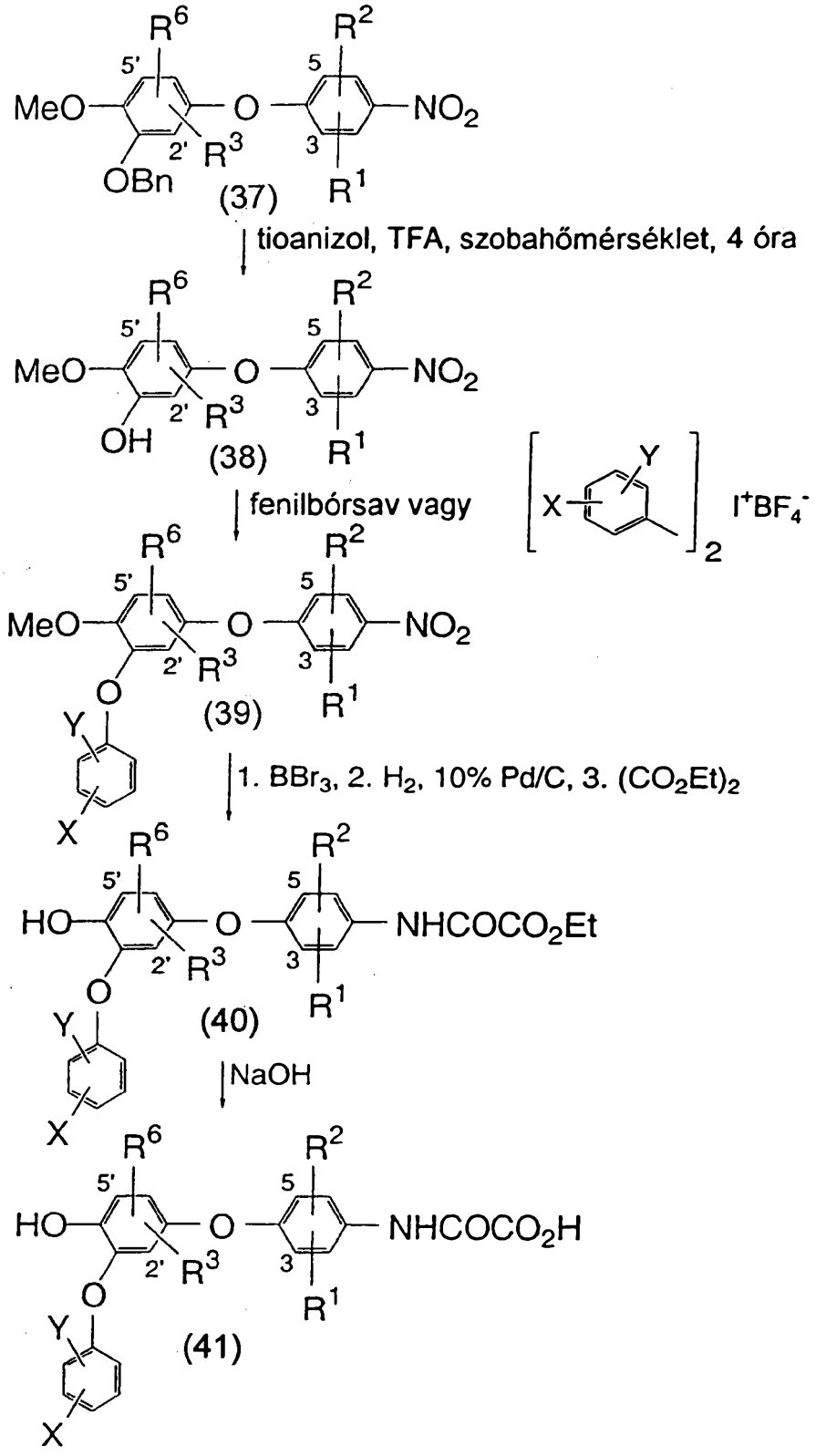
F) reakcióvázlat folytatása



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

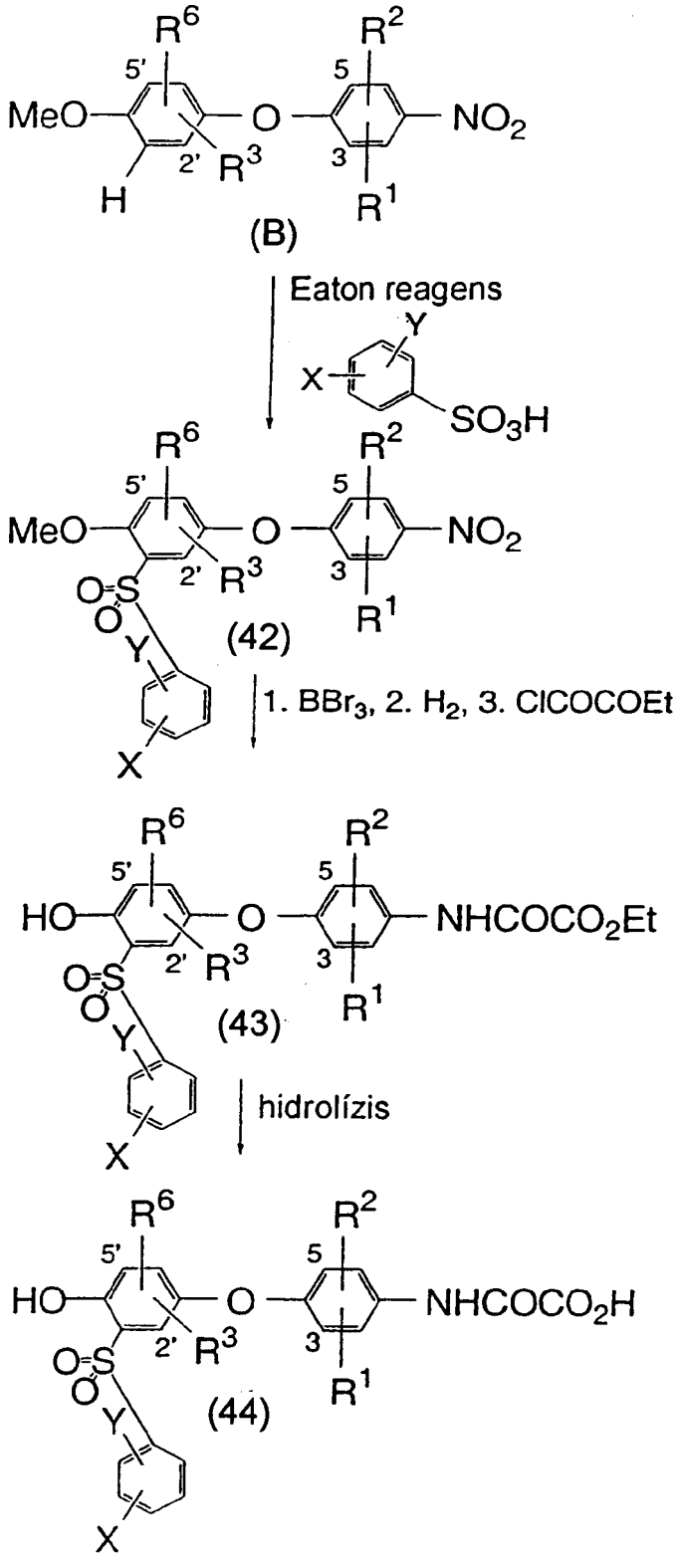
T 0200240

G) reakcióvázlat



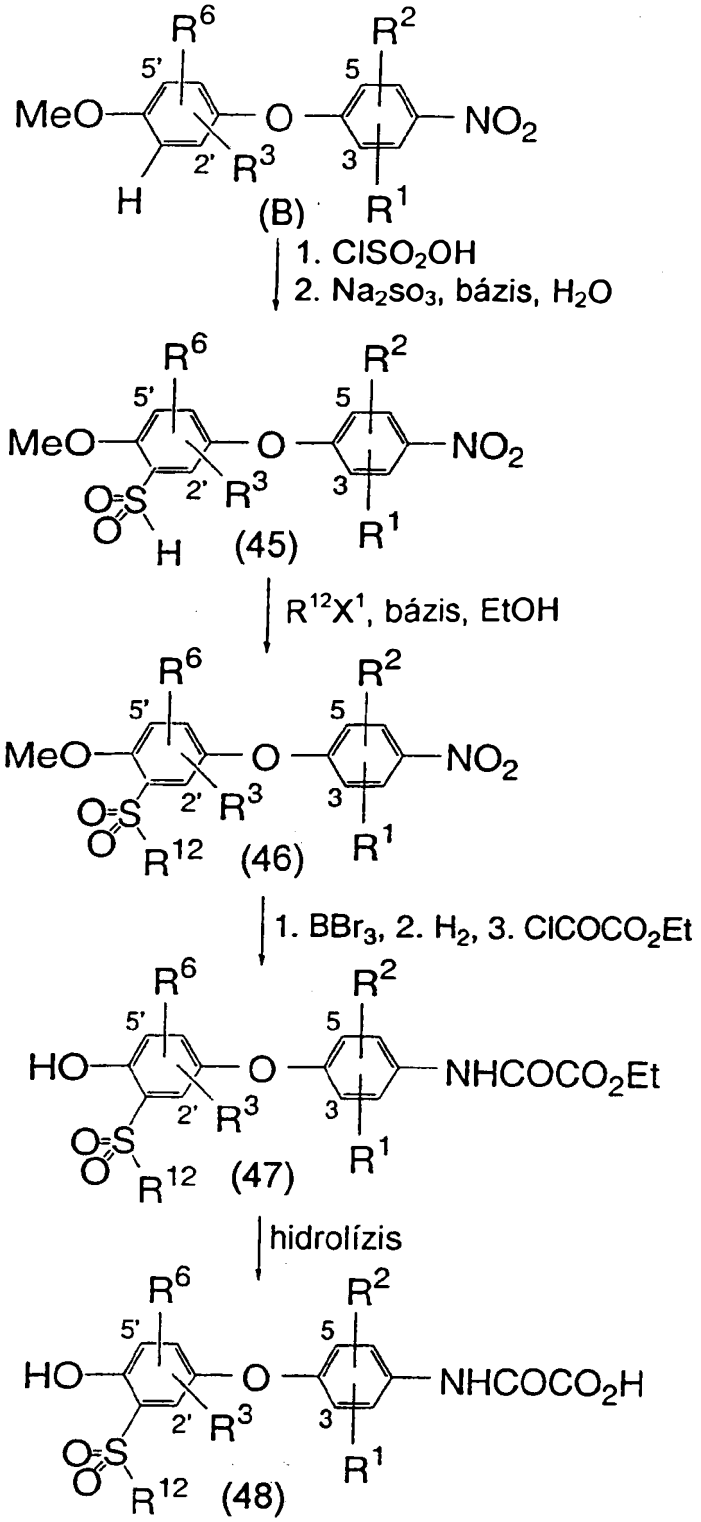
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

H) reakcióvázlat

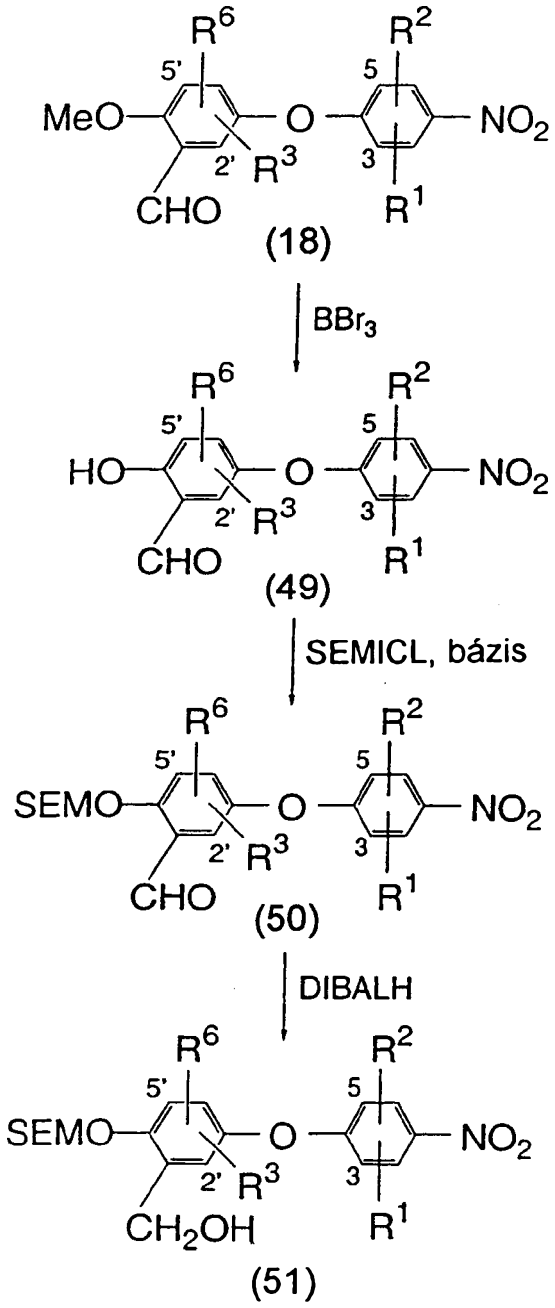


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

I) reakcióvázlat

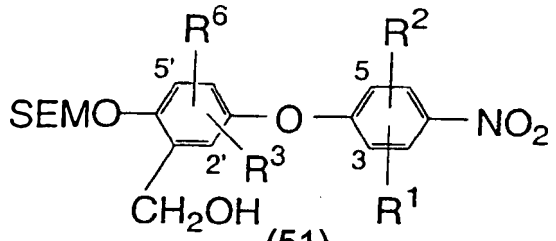


J) reakcióvázlat



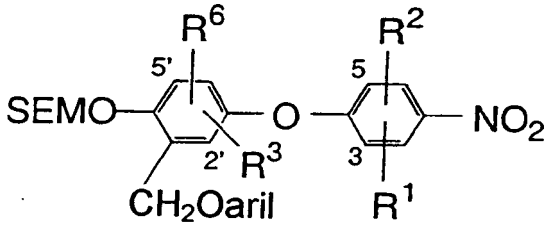
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

J) reakcióvázlat folytatása



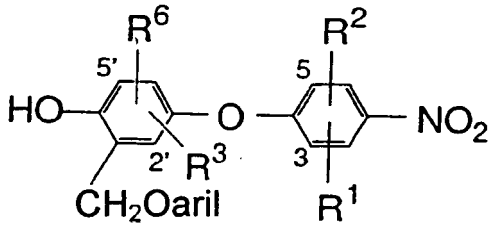
(51)

ArilOH
Mitsunobu körülmények



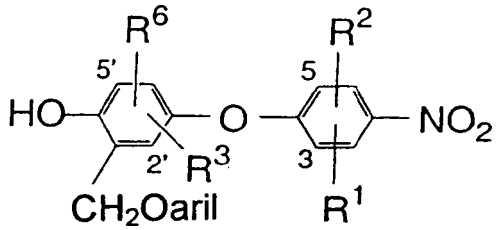
(52)

savas körülmények



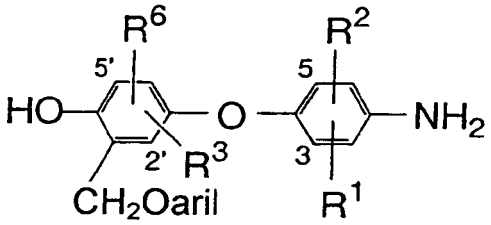
(53)

J) reakcióvázlat folytatása



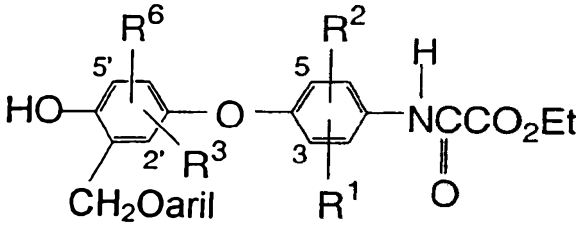
(53)

hidrogénezés



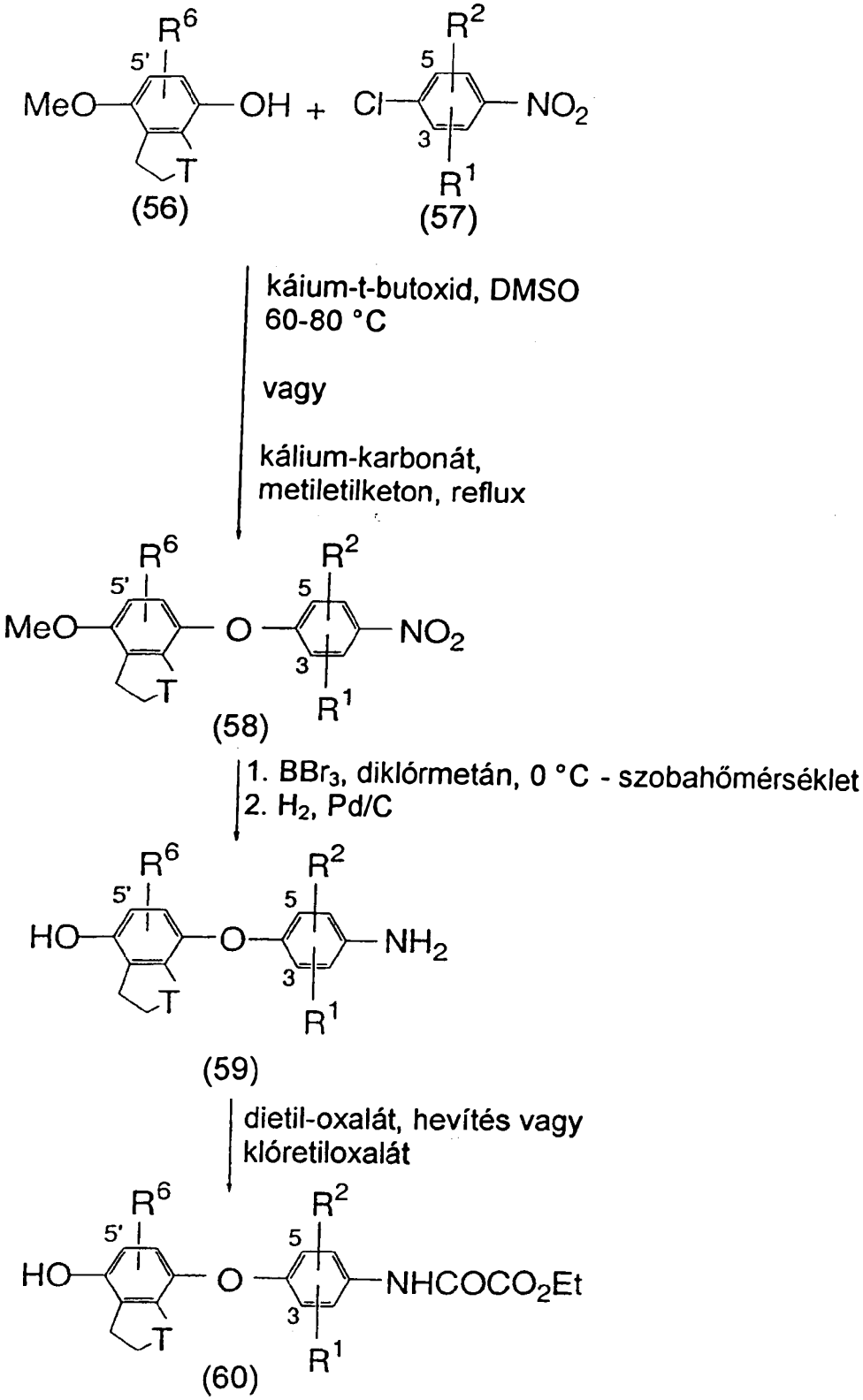
(54)

$(CO_2Et)_2$ vagy
$ClCOCO_2Et$



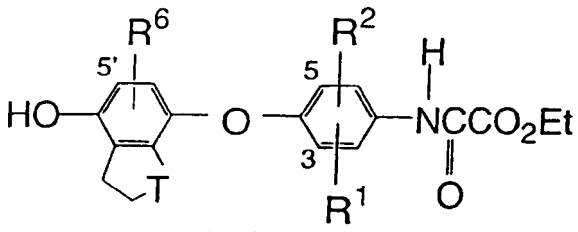
(55)

K) reakcióvázlat



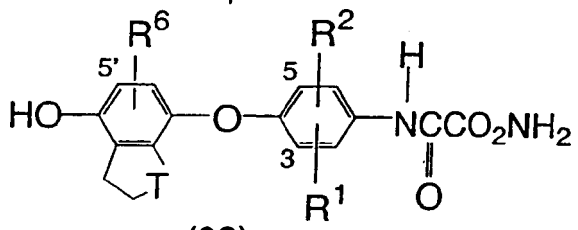
K) reakcióvázlat folytatása

(a)



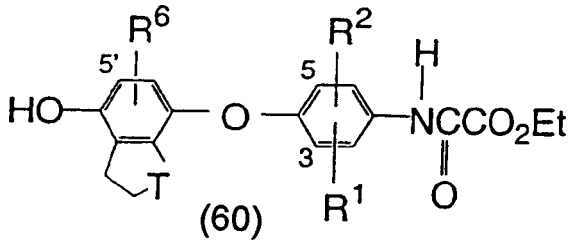
(60)

ammónia, metanol



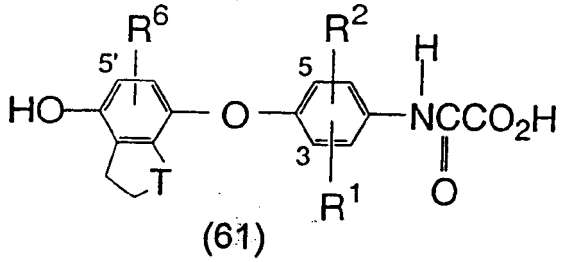
(62)

(b)



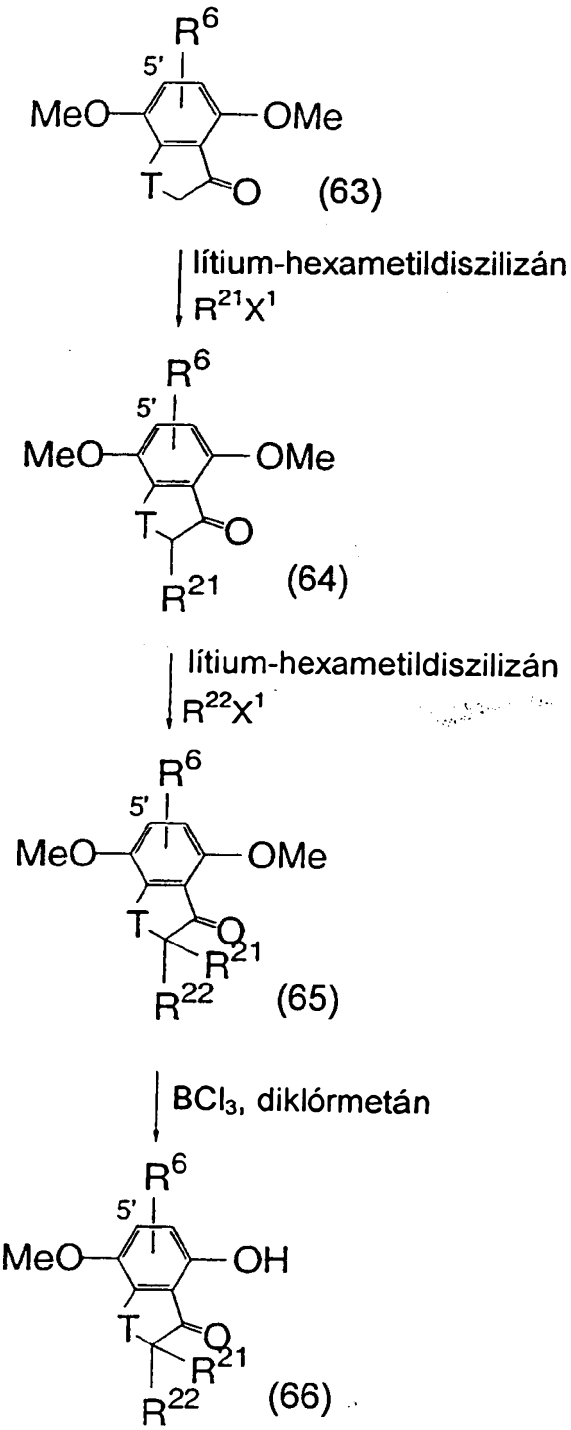
(60)

NaOH, EtOH, H_2O

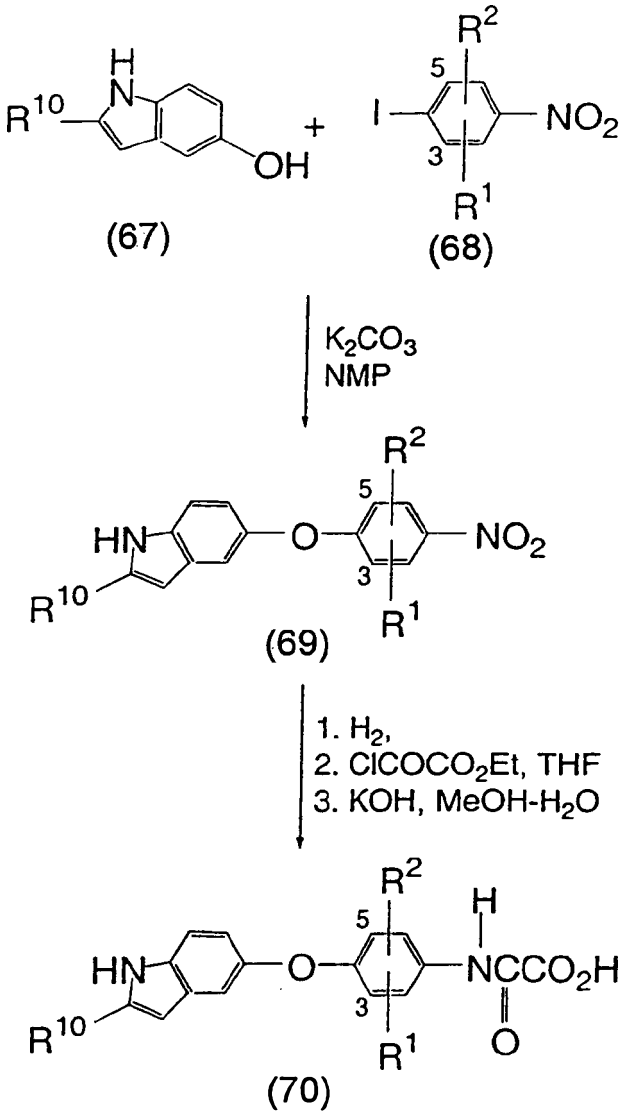


(61)

L) reakcióvázlat



M) reakcióvázlat



N) reakcióvázlat

