

N(FENILSZULFONIL)GLICIN-SZÁRMAZÉKOK, ~~ÉS~~~~GYÓGYÁSZATI~~ ALKALMAZÁSUK ^{ÉS AZ EZEKET TARTALMAZÓ}

GLYCYLÁZATI KÉSZÍTMÉNYEK

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5

A találmány új (I) általános képletű vegyületekre és azok savaddíciós sóira vonatkozik, a képletben

W jelentése klóratom,

X jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy klóratom,

10 Y és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy klóratom vagy

X és W vagy X és Y a kapcsolódó szénatomokkal együtt fenilgyűrűt alkot,

15 R jelentése hidrogénatom, allilcsoport vagy alkilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy fenil-, metoxi-, piridinil-, karboxamid- vagy N-metilkarboxamid-csoporttal va van,

R₁ jelentése hidrogénatom, alkil- vagy (CH₂)_m-R'₂ általános képletű csoport,

n és m értéke egymástól függetlenül 1, 2, 3 vagy 4,

20 R₂ és R'₂ jelentése egymástól függetlenül ^(előnyösen) (a), (b), (c), ^(vagy) (d), ~~(e),~~ ~~(f), (g) vagy (h)~~ általános képletű csoport, ~~és~~

~~R₃ jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,~~

R₄ jelentése hidrogénatom, COCH₃, COOCH₃ vagy alkilcsoport,

25 R₅ jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, amely szubsztituátlan vagy fenilcsoporttal szubsztituálva van,

~~R₆ jelentése hidrogénatom vagy CONHC₂H₅ csoport,~~

~~{R₇ jelentése hidrogénatom, (i), (j), (k), (l) vagy CONHCH₃ csoport}~~

~~{R₈ jelentése hidrogénatom, NH₂ vagy alkilcsoport}~~

~~{p értéke 4, 5 vagy 6}~~

- 5 A találmány a vegyületek előállítására szolgáló eljárást és a vegyületek ~~gyógyászati~~ alkalmazását is magában foglalja.

Az (1) általános képleti vegyületek fájdalom kezelésére hasznosulhatnak.

jellemző alkil: (H), (a), (b), (c), (d)

Köszönöm
05.01.13.

N(FENILSZULFONIL)GLICIN-SZÁRMAZÉKOK ÉS

~~GYÓGYÁSZATI~~ ALKALMAZÁSUK *és az esetet tartalmazó*
gyógyszeri készítmények KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya új N(fenilszulfonil)glicin-származékok, eljárás a vegyületek előállítására és alkalmazásuk gyógyszerészeti készítmények előállítására.

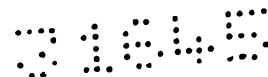
Az új vegyületek a gyógyászatban különösen fájdalom kezelésére használhatók.

A technika állása

Ismertek olyan vegyületek, amelyek szerkezete egy arilszulfonamid típusú csoportot és glicint tartalmaz. Például az EP 236 163 és az EP 236 164 számú szabadalmi leírásban N- α -arilszulfonilaminoacil-p-amidino-fenilalaninamid-származékokat ismertetnek, a vegyületek a trombin szelektív inhibítorai, és trombózisellenes hatóanyagként használhatók. Az EP 614 911 számú szabadalmi leírásból az előzőekhez igen hasonló szerkezetű vegyületek ismertek, ezek egyidejűleg tartalmaznak arilszulfonamid-csoportot és szubsztituált fenilamidin-csoportot. Ezek jellegzetessége, hogy az Y neuropeptid receptorokra kapcsolódnak, és felhasználhatók magas vérnyomás, angina pectoris, ateroszklerózis, depresszió, nyugtalanság, gyulladás, allergia és zsíros lerakódások kezelésére.

Az EP 558 961 számú dokumentumban javasolják a szubsztituált aminosav-arilszulfonamid szerkezetű vegyületek alkalmazását koagulációt gátló tulajdonságaik révén trombózis kezelésére.

Szerkezetükben arilszulfonamid-csoportot és fenilamidin-



csoportot tartalmazó vegyületek trombózisellenes hatásával kapcsolatos vizsgálatokról számoltak be a Pharmazie, 39 (5), 315-317 (1984) és Pharmazie, 41 (4), 233-235 (1986) irodalmi helyen is.

5 Azonos farmakológiai hatással kapcsolatos a WO 92/16549 A1 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett arilszulfonamid-csoportot tartalmazó fenilalanin-származékok proteináz inhibitor, közelebbről tromboin inhibitor hatása is.

10 A WO 97/25315 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésből ismertek továbbá N-(arilszulfonil)-aminosavak, amelyek gyulladásos megbetegedések kezelésére használhatók.

Eltérő gyógyászati területre vonatkoznak a WO 00/34313 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett peptidek, ezek a lánc végén arilszulfonil-csoportot tartalmazhatnak, és a prokollagén-C-proteinázt képesek gátozni. A J. Chem. Soc., Perkin Trans., 9, 1655-64 (1986) irodalmi helyről hasonló szerkezetű vegyületek ismertek, ezeket
20 sertés pankreász elasztáz inhibítorként írják le.

A találmány célja

A találmány olyan új vegyületekre vonatkozik, amelyek egy szubsztituált N-(arilszulfonil)-glicil-glicin láncot tartalmaznak, és amelyek gyógyszer hatóanyagként használhatók fájdalom
25 kezelésére, különösen túlzott fájdalomérzékenység és nagy fájdalmak kezelésére.

A találmány ismertetése

A találmány szerint új ipari termékként egy N-(fenilszulfonil)-glicin-származékot javasolunk, amelyre jellemző, hogy az
30 alábbiak közé tartozik:

i) (I) általános képletű vegyületek, ahol

W jelentése klóratom,

X jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy klóratom,

Y és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy
5 klóratom vagy

X és W vagy X és Y a kapcsolódó szénatomokkal együtt
fenilgyűrűt alkot,

R jelentése hidrogénatom, allilcsoport vagy 1-4 szénatomos
alkilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy fenil-, metoxi-,
10 piridinil-, karboxamid- vagy N-metilkarboxamid-csoporttal
szubsztituálva van,

R₁ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy
(CH₂)_m-R'₂ általános képletű csoport,

n és m értéke egymástól függetlenül 1, 2, 3 vagy 4,

15 R₂ és R'₂ jelentése egymástól függetlenül (a), (b), (c), (d), (e),
(f), (g) vagy (h) általános képletű csoport, és

R₃ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R₄ jelentése hidrogénatom, COCH₃, COOCH₃ vagy 1-4 szén-
atomos alkilcsoport,

20 R₅ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
amely szubsztituátlan vagy fenilcsoporttal szubsztituál-
va van,

R₆ jelentése hidrogénatom vagy CONHC₂H₅ csoport,

R₇ jelentése hidrogénatom, (i), (j), (k), (l) vagy CONHCH₃
25 csoport,

R₈ jelentése hidrogénatom, NH₂ vagy 1-4 szénatomos
alkilcsoport,

p értéke 4, 5 vagy 6;

ii) a fenti (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sói.

A találmány szerint javasolunk egy eljárást is az (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik előállítására.

Ugyancsak javasoljuk az (I) általános képlet alá tartozó anyagok és nem-toxikus addíciós sóik alkalmazását olyan gyógyszer előállítására, amely a humán- vagy állatgyógyászatban használható, és amely a fájdalommal kapcsolatos betegségek, közelebbről a gyulladásos állapotot követő fájdalommal szembeni túlérzékenység (hiperalgécia) vagy egyéb beteg állapottal, például a rákkal kapcsolatos nagyon nagy fájdalmak kezelésére vagy megelőzésére szolgál.

A találmány részletes ismertetése

Az (I) általános képletben 1-4 szénatomos alkilcsoporton olyan szénhidrogén láncot értünk, amely 1-4 szénatomot tartalmaz, amely egyenes vagy elágazó láncú vagy gyűrűs. Az 1-4 szénatomos alkilcsoportok közül példaként a következőket említjük: metil-, etil-, propil-, butil-, 1-metil-etil-, 1-metilpropil-, 2-metilpropil-, 1,1-dimetiletíl- vagy ciklopropilmetil-csoport.

Fenilcsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoporton olyan 1-4 szénatomos alkilcsoportot értünk, amelynek egyik hidrogénatomja fenilcsoporttal van helyettesítve. Ilyen csoportok például a következők: fenilmetil-, 2-(fenil)-etil-, 1-(fenil)-etil-, fenilpropil- vagy fenilbutil-csoport.

Amikor R_2 vagy R'_2 piperidin gyűrűt alkot, amely adott esetben R^3 csoporttal szubsztituálva van, a gyűrűre a kapcsolódás helye bármely helyettesíthető csúcs lehet.

Amikor R_2 vagy R'_2 piridin gyűrűt jelent, amely adott esetben R_8 csoporttal szubsztituálva van, a kapcsolódási hely és a helyettesítés a gyűrű bármely szénatomján lehetséges.

Amikor R_2 vagy R'_2 jelentése R_7 csoporttal szubsztituált fenilgyűrű, ahol R_7 jelentése hidrogénatomtól eltérő, a szubsztituensek relatív helyzete lehet orto-, meta- vagy para-, előnyös a para-helyzet.

- 5 Addíciós són olyan addíciós sót értünk, amelyet egy legalább egy bázisos csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület nem só formája és egy szerves vagy szervetlen sav reakciójával kapunk. Előnyösen gyógyszerészetileg alkalmazható addíciós sókról van szó.
- 10 Az (I) általános képletű lúgos vegyület sóvá alakításához megfelelő szervetlen savak közül előnyös a sósav, a hidrogén-bromid, a foszforsav és a kénsav. Az (I) általános képletű lúgos vegyület a só képzéséhez megfelelő szerves savak kö-
- 15 zül előnyös a metánszulfonsav, a benzolszulfonsav, a toluolszulfonsav, a maleinsav, a fumársav, az oxálsav, a citromsav, a borkősav, a tejsav és a trifluorecetsav.

A találmány szerinti vegyületek közül előnyösek azok, ahol R jelentése feniletíl- vagy metilcsoport vagy acetamid-csoport, és azok, ahol R_1 vagy R_2 közül az egyik szubsztituens tartalmaz a szerkezetében egy 5-imidazolil- vagy egy "amidinil"

20 csoportot, ahol az amidinil-csoporton olyan csoportot értünk, amely szerkezetében tartalmaz egy (m) képletű szerkezet-részt.

Így például az "amidinil-csoportok" közé tartozik az amidin-

25 csoport, a 2-imidazolil- vagy a 4,5-dihidro-2-imidazolil-csoport.

A találmány szerinti vegyületek közül ugyancsak előnyösek azok, amelyek képletében W jelentése klóratom, X jelentése metilcsoport vagy klóratom, Y jelentése hidrogén- vagy klór-

30 atom és Z jelentése hidrogénatom.

A találmány szerint a találmány szerinti vegyületek előállítá-

sára egy olyan általános eljárást javasolunk, amely az alábbi lépésekből áll:

- 1) egy (II) általános képletű benzolszulfonil-kloridot, ahol
 W, X, Y, Z jelentése a fenti,
- 5 egy RNH_2 általános képletű aminnal reagáltatunk, ahol R jelentése a fenti, a reakciót oldószerben, például diklórmetánban végezzük aprotikus bázis, például trietil-amin jelenlétében, és így (III) általános képletű vegyületet állítunk elő, majd
- 10 2) a kapott (III) általános képletű vegyületet a (IV) általános képletű N-(2-klóracetil)-glicin-etil-észterrel reagáltatjuk oldószerben, például dimetilformamidban, bázis, például kálium-karbonát jelenlétében, és így (V) általános képletű vegyületet állítunk elő, majd
- 15 3) az (V) általános képletű vegyület észter kötését erős bázissal, például kálium-hidroxiddal víz és adott esetben vízzel elegyedő szerves oldószer jelenlétében hidrolizáljuk, és így (VI) általános képletű N-szubsztituált glicint kapunk, majd
- 20 4) a kapott (VI) általános képletű N-szubsztituált glicint egy (VII) általános képletű primer vagy szekunder aminnal reagáltatjuk, a (VII) képletben
 n értéke 1, 2, 3 vagy 4
 Ra jelentése hidrogénatom vagy $(CH_2)_mR'b$ általános képletű csoport, ahol m értéke 1, 2, 3 vagy 4,
 Rb és $R'b$ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,
d) általános képletű csoport, ahol
 p értéke 4, 5 vagy 6;
(c) általános képletű csoport, ahol
- 25

- R_4 jelentése amino védőcsoport, COCH_3 , COOCH_3 csoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport és
- R_5 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal helyettesítve van,
- 5 vagy (a) általános képletű csoport, ahol
- R_3 jelentése amino védőcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
- vagy (g) általános képletű csoport, ahol
- R_8 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy
- 10 NHRc általános képletű csoport, amelyben R_c jelentése amino védőcsoport;
- vagy (b) általános képletű csoport, ahol
- R_3 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy amino védőcsoport;
- 15 vagy (f) általános képletű csoport, ahol
- R_6 jelentése hidrogénatom vagy CONHC_2H_5 csoport
- vagy (h) általános képletű csoport, ahol
- R_7 jelentése hidrogénatom, CN vagy CONHCH_3 csoport,
- a reakciót oldószerben, például diklórmétánban végezzük, legalább egy kapcsolószer, például 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-karbodiimid (EDCI) vagy 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) jelenlétében, és így a (VIII) általános képletű glicinamidot kapjuk, ahol
- 20 R_a , R_b és n jelentése a fenti, majd
- 25 5) kívánt esetben a kapott (VIII) általános képletű vegyületet olymódon reagáltatjuk, hogy az egy vagy több amino védőcsoportot, R_3 -at vagy R_c -t, hidrogénatommal helyettesítjük, például amikor R_3 jelentése terc-butoxikarbonil- (Boc)

csoport, akkor a reakciót trifluorecetsavval anizol és oldószer jelenlétében végezzük, így olyan (VIII) általános képletű vegyületet kapunk, ahol a szubsztituensek jelentése a fenti, kivéve R_3 és R_c jelentése hidrogénatom

- 5 6) és/vagy kívánt esetben, amennyiben R_7 jelen van és jelentése cianocsoport, a (VIII) általános képletű vegyületet

ao) etilén-diaminnal reagáltatjuk kén jelenlétében, így az R_7 csoportot 4,5-dihidro-2-imidazolil-csoporttá alakítjuk; vagy egymás után:

- 10 a) hidroxil-aminnal reagáltatjuk oldószerben, például DMSO-ban, így az R_7 csoportot (amino)(hidroximinom)etil-csoporttá alakítjuk,

- 15 b) majd ecetsavval reagáltatjuk oldószerben, így az R_7 csoportot (acetoximinom)(amino)etil-csoporttá alakítjuk,

- c) majd hidrogénnel reagáltatjuk hidrogénező katalizátor, például csontszénre vitt palládium jelenlétében oldószerben, például metanolban, így az R_7 csoportot aminoiminometil-csoporttá alakítjuk,

- 20 d) kívánt esetben a kapott vegyületet oly módon reagáltatjuk, hogy az egy vagy több amino védőcsoportot, R_3 -at vagy R_c -t, hidrogénatommal helyettesítjük, és így (I) általános képletű vegyületet kapunk,

- 25 7) és kívánt esetben az előzőek szerint előállított (I) általános képletű vegyületet, amennyiben bázisos csoportot tartalmaz, szervetlen vagy szerves savval reagáltatjuk, és így savas sót kapunk.

- A találmány szerint ugyancsak javasolunk egy eljárást olyan
30 (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_1 és R_2

közül legalább az egyik szubsztituens tartalmaz egy primer vagy szekunder aminocsoportot (különösen olyan (I) általános képletű vegyületekről van szó, amelyek olyan csoportot tartalmaznak, hol R_3 vagy R_4 vagy R_5 jelentése hidrogénatom),
5 amely eljárás az úgynevezett szilárd fázisú eljárás, és az alábbiakból áll:

a) egy (IX) általános képletű diamint, ahol

R_{11} és R_{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy együtt 1-3 szénatomos
10 alkilén láncot alkotnak,

x értéke 2 vagy 3,

y értéke 0 vagy 1

R_{13} jelentése amino védőcsoport, például Fmoc csoport,

egy olyan polisztirol gyantára rögzítünk, amely egy (X) általános képletű klór-tritil-csoporttal van reakcióképesé téve, a
15 (X) általános képletben a "polimer" jelentése sztirolos polimer, ahol a gyantát az alábbiakban az Res-Cl rövidítéssel említjük; tercier-amin és a diamint oldó oldószer jelenlétében, így (XI) képlettel jellemzett szerkezetű ojtott gyantát kapunk,
20 ahol R_{11} , R_{12} , x, y és R_{13} jelentése a fenti,

b) az R_{13} amino védőcsoporttal védett aminocsoportról a védőcsoportot eltávolítjuk például úgy, hogy a (XI) általános képletű gyantát piperidinnel reagáltatjuk oldószer jelenlétében, amennyiben R_{13} jelentése Fmoc csoport, így (XII) általános képletű ojtott gyantát kapunk, ahol R_{11} , R_{12} , x és y je-
25 lentése a fenti;

c) a (XII) általános képletű gyantát 2-nitrobenzolszulfonil-kloriddal reagáltatjuk oldószer és aprotikus bázis, például diizopropiletil-amin (DIPEA) jelenlétében, és így (XIII) általános képletű gyantát kapunk, ahol R_{11} , R_{12} , x és y je-
30 lentése a

fenti;

d) a (XIII) általános képletű gyantát egy (XIV) általános képletű alkohollal reagáltatjuk, ahol

n értéke 1, 2, 3 vagy 4 és

5 R_b jelentése

d) általános képletű csoport, ahol

p értéke 4, 5 vagy 6;

(c) általános képletű csoport, ahol

10 R_4 jelentése amino védőcsoport, COCH_3 , COOCH_3 csoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport és

R_5 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal helyettesítve van,

vagy (a) általános képletű csoport, ahol

15 R_3 jelentése amino védőcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

vagy (g) általános képletű csoport, ahol

R_8 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy NHR_c általános képletű csoport, amelyben R_c jelentése amino védőcsoport;

20 vagy (b) általános képletű csoport, ahol

R_3 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy amino védőcsoport;

oldószer jelenlétében, trifenilfoszfin és egy kapcsolószer, például diizopropilazodikarboxilát (DIAD) jelenlétében, így
25 (XV) általános képletű ojtott gyantát kapunk, ahol

R_{11} , R_{12} , x , y , n és R_b jelentése a fenti;

e) a (XV) általános képletű gyantát tiofenollal reagáltatjuk ol-

dószer és trietil-amin jelenlétében, így a 2-nitrobenzolszulfonil-csoportot eltávolítjuk, és a (XVI) általános képletű ojtott gyantát kapjuk, ahol

R_{11} , R_{12} , x , y , n és R_b jelentése a fenti;

- 5 f) a (XVI) általános képletű gyantát az általános eljárás 1-3. lépése szerint kapott (VI) általános képletű savval reagáltatjuk oldószer jelenlétében és kapcsolószerek, például diizopropilkarbodiimid (DIC) és hidroxibenzotriazol (HOBt) jelenlétében, így kialakítjuk az amid kötést, és a (XVII) általános
10 képletű gyantát kapjuk, ahol

W , X , Y , Z , R_{11} , R_{12} , R_b , x , y és n jelentése a fenti;

- g) a (XVII) általános képletű gyantát trifluorecetsavval reagáltatjuk oldószer jelenlétében, így felhasítjuk azt a kötést, amely a gyantára való ojtást biztosította, és egyidejűleg –
15 amennyiben jelen van – eltávolítjuk az R_b csoportban lévő amino védőcsoportot, és így a találmány szerinti (XVIII) általános képletű vegyületet kapjuk trifluorecetsav sója formájában, a képletben

R , R_{11} , R_{12} , x , y és n jelentése a fenti és

- 20 R_b jelentése (d) általános képletű csoport, ahol

p értéke 4, 5 vagy 6,

vagy (c) általános képletű csoport, ahol

- R_4 jelentése hidrogénatom, COCH_3 COOCH_3 csoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport és R_5 jelentése adott esetben fenil-
25 csoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport;

vagy (a) általános képletű csoport, ahol

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

vagy (g) általános képletű csoport, ahol

R_8 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy ami-

nocsoport,

vagy (b) általános képletű csoport, ahol

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

5 A fentiekben ismertetett szilárd fázisú eljárás egy változata szerint bizonyos találmány szerinti vegyületeket előállíthatunk úgy, hogy az alábbi lépéseket végezzük:

a) egy a fenti (b) eljárás szerint előállított (XII) általános képletű ojtott gyantát egy (XIX) általános képletű savval reagáltatunk, a képletben

10 R_b jelentése N-Boc-piperidin-csoport,

oldószerben, és kapcsolószerek, például diizopropilkarbodiimid és 1-hidroxibenzotriazol jelenlétében, és így (XX) általános képletű gyantát állítunk elő, ahol

15 R_{11} , R_{12} , R_b , x és y jelentése ugyanaz, mint a kiindulási vegyületekben;

b) a (XX) általános képletű ojtott gyanta amidcsoportját bóran-dimetilszulfid komplexszel oldószer jelenlétében redukáljuk, és (XXI) általános képletű gyantát állítunk elő, ahol

R_{11} , R_{12} , x , y és R_b jelentése a fenti;

20 c) a (XXI) általános képletű hordozóra vitt amint az általános eljárás 1-3. lépése szerint előállított (VI) általános képletű savval reagáltatjuk olyan reakciókörülmények között, amelyek analógok az előzőekben ismertetett szilárd fázisú eljárás f) lépésében leírtakkal, és így (XXII) általános képletű gyantát
25 kapunk, ahol

R_{11} , R_{12} , x , y , R_b jelentése a fenti, és R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal szubsztituálva van;

d) a kapott gyantát trifluorecetsavval reagáltatjuk, így fel-

bontjuk azt a kötést, amely a gyantára való ojtást biztosította, és eltávolítjuk az amino védőcsoportot, (XXIII) általános képletű találmány szerinti vegyületet állítunk elő trifluorecetsavval alkotott sója formájában.

- 5 A szilárd fázisú szintézisre vonatkozó kísérleti részben az amino védőcsoportokat, továbbá néhány oldószert és reagenst szokásos rövidítésekkel jelölünk, ezek az alábbiak:

Fmoc = 9-fluorenilmetiloxikarbonil

Boc = 1,1-dimetiletoxikarbonil

- 10 DIPEA = N,N-diizopropiletil-amin

DIC = diizopropilkarbodiimid

DIAD = diizopropilazodikarboxilát

HOBt = 1-hidroxibenzotriazol-hidrát

DCM = diklórmétán

- 15 THF = tetrahidrofuran

DMF = dimetilformamid

- A szilárd hordozó (gyanta), ha másként nem jelöljük, 1 % divinilbenzollal térhálósított sztírol polimer (PS), amelyet klórritil-csoporttal tettünk reakcióképpé. Ezzel a szilárd hordozóval rögzíteni tudunk egy RNH_2 képletű szubsztituált amint, és így szubsztituált gyantát állítunk elő. Ezt a folyamatot az 1. reakcióvázlaton szemléltetjük.
- 20

- A szöveg egyszerűsítése céljából a szilárd hordozót a következőkben Res-sel jelöljük, amely rövidítést megelőző az R helyettesítő helyzete.
- 25

Példaképpen az (A) képletű vegyületet, ahol PS jelentése a polisztirol hordozó, a következőképpen nevezzük: 4-(amino-metil)-1-Res-piperidin.

A szilárd fázisú szintézissel kapcsolatos műveletek ismertetésénél a keverő berendezések mindig orbitális mozgású keverők, a reakcióedény belsejében nincs keverő.

A szilárd fázisban előállított új vegyületek azonosítását és tisztaságának meghatározását LC/MS (tömegspektrométerhez kapcsolt folyadék fázisú kromatográfiás eljárás) analízissel végezzük. Ha másként nem adjuk meg, a kromatográfiás eljárást Hewlett Packard HP1100 kromatográfon végezzük, amelyen a kolonna 50 x 4,6 mm-es, és 3,5 vagy 5 μ m-es C17 ojtott szilícium-dioxid típusú stacioner fázissal van töltve (például a WATERS cég SYMMETRY nevű terméke). A kolonna hőmérsékletét 30 C°-on tartjuk. A mobil fázis áramlási sebessége 0,4 vagy 1 ml/perc, és azt az alábbi A és B oldószerek grádiense alkotja:

A : 0,05 % trifluorecetsavat tartalmazó desztillált víz

B : 0,05 % trifluorecetsavat tartalmazó acetonitril.

Az elemzéshez alkalmazott különböző gradiens kondíciók az alábbiak (a táblázatban megadott értékek a B oldószer mennyiségét jelentik százalékban az A + B keverékben).

t(mn)	0	5	6	7	8	9	10	12	Kolonna	Áramlási sebesség (ml/perc)
A gradiens	25	90	90	25			25		I	1
B gradiens	30	90	90	30			30		I	1
C gradiens	30	90	90	30			30		II	1

D grá- diens	30			30	90	30		30	III	0,4
--------------------	----	--	--	----	----	----	--	----	-----	-----

I. kolonna: 50 x 4,6 mm-es kolonna, 3,5 μm -es C_{18} ojtott szilícium-dioxid (SYMMETRY/WATERS)

II. kolonna: 50 x 4,6 mm-es kolonna, 5 μm -es C_{18} ojtott szilícium-dioxid (SYMMETRY/WATERS)

III. kolonna: 50 x 3 mm-es kolonna, 3 μm -es C_{18} ODB ojtott szilícium-dioxid (UPTISPHERE)

A tömegspektrográf egy PERKIN.ELME SCIEX API 150 MCA készülék, a detektálás APCI^+ ionizációval történik.

Az analitikai eredmény, amelyet a preparátum vagy példa után LC/MS-sel jelölünk, megadja az elemzés körülményeit (X grádiens) és a vegyület retenciós idejét percben és a perc tört részeiben.

A találmányt a következőkben előállítási példákkal illusztráljuk, valamint a találmány szerinti vegyületekkel végzett farmakológiai vizsgálatok eredményeit is megadjuk. Ezzel a találmány jobb megértését szolgáljuk, és ezek semmiképpen sem használhatók a találmány oltalmi körének korlátozására.

Az alábbiakban az mM rövidítés millimólt (10^{-3} mól) jelent.

I. preparátum

2,4-Diklór-3-metil-N-(2-feniletíl)-benzolszulfonamid

59,6 g (0,23 mól) 2,4-diklór-3-metilbenzolszulfonil-kloridot feloldunk 500 ml diklórmétánban és hozzáadunk 25,2 g (0,25 mól) trietil-amint, majd hozzácsepegtetünk 31,4 ml (0,25 mól) 2-feniletíl-amint. A reakcióelegyet 15 órán keresztül szoba-

hőmérsékleten keverjük, majd egymás után mossuk normál sósavoldattal telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot petrol-
éterből kristályosítjuk. 63,9 g cím szerinti vegyületet kapunk
5 fehér szilárd anyag formájában. Kitermelés: 81 %.

Olvadáspont: 75 C°.

II. preparátum

N-[2-[[[(2,4-Dikór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]ace-
10 til]glicin-etil-észter

47 g (0,139 mól) I. preparátum szerint előállított vegyület 300 ml dimetilformamiddal készített oldatához hozzáadunk 24,05 g (0,174 mól) kálium-karbonátot, majd 31,23 g (0,174 mól) N-
-klóracetilglicin-etil-észtert. A reakcióelegyet szobahőmér-
15 sékleten 28 órán keresztül keverjük, majd vízre öntjük.

A képződött csapadékot szűréssel elválasztjuk, majd etil-
acetáttal oldatba visszük. Ezt a szerves fázist normál sósav-
oldattal, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat-
tal, majd vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szá-
20 rítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott szilárd anyagot
izopropil-alkoholból átkristályosítjuk. 45,4 g cím szerinti ve-
gyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. Kitermelés:
67 %.

Olvadáspont: 100 C°.

25 III. preparátum

N-[2-[[[(2,4-Dikór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]ace-
til]glicin

48,7 g (99,9 mmól) II. preparátumban előállított észtert 150 ml dioxánban feloldunk, hozzáadunk 150 ml normál nátrium-
-hidroxid-oldatot és a reakcióelegyet 3 órán keresztül 50 C°-
30

on keverjük. A reakcióelegyet ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük, normál sósavoldattal savanyítjuk. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot petroléterből kristályosítjuk, 37 g cím szerinti vegyületet kapunk finom fehér szilárd anyag formájában. Kitermelés: 81 %.

Olvadáspont: 110 C°.

IV. preparátum

10 [3-[[[4-Cianofenil)metil]amino]propil]karbaminsav-1,1-dimetil-
etiletil-észter

2,61 g (15 mmól) (3-aminopropil)karbaminsav-1,1-dimetiletil-
-észtert feloldunk 10 ml etanolban, és hozzáadjuk 1 g (5,1
mmól) 4-(brómmetil)benzonitril 10 ml etanollal készített
15 szuszpenzióját. A reakcióelegyet oldószerben visszafolyató
hűtő alatt forralva 18 órán keresztül keverjük, majd vákuum-
ban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiás eljá-
rással tisztítjuk, eluensként diklórmétán/metanol/ammónia
98:2:0,2 térfogatarányú elegyét használjuk. 1,3 g cím szerinti
20 vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában, kitermelés:
88 %.

Olvadáspont: 64 C°.

V. preparátum

25 [2-[[[4-Cianofenil)metil]amino]butil]karbaminsav-1,1-dimetil-
etil-észter

A IV. preparátumban leírtakhoz hasonló módon árunk el, (4-
-aminobutil)karbaminsav-1,1-dimetiletil-észterből kiindulva
kapjuk a cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag formájá-
ban, kitermelés: 87 %.

30 Olvadáspont: 48-50 C°.

VI. preparátum

[4-[[[4-Cianofenil)metil]]2-[[2-[[2,4-diklór-3-metilfenil)szulfo-
nil](2-feniletil)amino]acetil]amino]acetil]amino]butil]karbamin-
sav-1,1-dimetiletil-észter

5 0,4 g (0,871 mmól) III. preparátumban előállított savat felol-
dunk 20 ml diklórmétánban, hozzáadunk 0,18 g (0,958 mmól)
1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-karbodiimid-hidrogénkloridot
(DCI), majd 0,13 g (0,958 mmól) 1-hidroxi-7-azabenzotriazolt
(HOAT). A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 percig ke-
10 verjük, majd hozzáadunk 0,1 g (1 mmól) trietil-amint és 0,29 g
(0,958 mmól) V. preparátumban előállított amint. A reakció-
elegyet 48 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd
vízre öntjük. Dekantálás és a vizes fázis eltávolítása után a
szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és
15 vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográ-
fiás eljárással tisztítjuk, eluensként diklórmétán/metanol 8:2
térfogatarányú elegyét használjuk. 0,48 g cím szerinti vegyü-
letet kapunk amorf fehér szilárd anyag formájában. Kiterme-
lés: 74 %.

20 Olvadáspont: 87 C°.

VII. preparátum

[4-[[[4-[Amino(hidroxiimino)metil]fenil)metil]]2-[[2-[[2,4-diklór-
-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetil]amino]acetil]-
amino]butil]karbaminsav-1,1-dimetiletil-észter

25 0,45 g (0,604 mmól) VI. preparátumban előállított vegyületet
feloldunk 10 ml dimetilszulfoxidban, hozzáadunk 0,15 g (2,1
mmól) hidroxil-amin-hidrokloridot és 0,427 g (4,2 mmól) trietil-
-amint. A reakcióelegyet 24 órán keresztül szobahőmérsékle-
ten keverjük, majd újabb 0,15 g hidroxil-amin-hidrokloridot és
30 0,427 g trietil-amint adunk hozzá, és ismét 24 órán keresztül
keverjük. Az elegyet ezután vízre öntjük, a képződött csapa-

déket leszűrjük, vízzel öblítjük és vákuumban megszáritjuk. 0,43 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. Kitermelés: 91 %.

Olvadáspont: 102 C°.

5 VIII. preparátum

4-[[[4-[(Acetiloxi)imino](amino)metil]fenil]metil][2-[2-[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetil]amino]-acetil]amino]butil]karbaminsav-1,1-dimetiletal-észter

175 mg (1,6 mmól) ecetsavanhidridet hozzáadunk 0,42 g (0,54 mmól) VII. preparátum szerint előállított vegyület 20 ml diklórmétánnal készített oldatához. Az elegyet 20 órán keresztül szobahőmérsékleten (20-25 C°-on) keverjük, majd te-
lített vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal és vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és
15 vákuumban bepároljuk. 0,43 g cím szerinti vegyületet kapunk amorf fehér szilárd anyag formájában. Kitermelés: 97 %.

Olvadáspont: 100 C°.

IX. preparátum

4-[[[4-(Aminoiminometil)fenil]metil][2-[2-[(2,4-diklór-3-metil-fenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetil]amino]acetil]amino]bu-
20 til]karbaminsav-1,1-dimetiletal-észter

0,39 g (0,476 mmól) VIII. preparátum szerint előállított ve-
gyület 30 ml metanollal készített oldatához hozzáadunk 40 mg szénhordozóra vitt platinát (5 % platina tartalommal). Az ele-
25 gyet hidrogén atmoszférában atmoszférikus nyomáson szoba-
hőmérsékleten 4 órán keresztül kevertjük. A katalizátort szű-
réssel eltávolítjuk, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A mara-
dékot NH₂-vel ojtott szilikagélen (Lichroprep NH₂-40-63 µm) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként diklórmé-
30 tán/metanol 96:4 térfogatarányú elegyet használunk. 0,37 g

cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. Kitermelés: 100 %.

Olvadáspont: 122 C°.

1. példa

5 N-[2-[(4-Aminobutil)][4-(aminoiminometil)fenil]metil]amino]-2-oxoetil]-2-[(2,4-diklór-3-metilfenil)sulfonil](2-feniletil)amino]acetamid-bisz-trifluoracetát

0,36 g (0,473 mmól) IX. preparátum szerint előállított vegyület és 0,051 g (0,473 mól) anizol elegyéhez hozzáadunk 1,5 ml trifluorecetsavat. A kapott oldatot 4 órán keresztül szobahő-
10 mérsékleten keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékhoz 5 ml toluolt adunk, majd az elegyet ismét vákuumban bepároljuk, így a trifluorecetsav felesleget kiűzzük. A szilárd anyagot dietiléterrel eldörzsöljük, és a folyadék fázist eltávo-
15 lítjuk. A visszamaradó szilárd anyagot 10 ml desztillált vízzel oldatba visszük, majd az oldatot szűrjük és liofilizáljuk, 0,28 g cím szerinti vegyületet kapunk finom könnyű fehér s formájában. Kitermelés: 67 %.

Olvadáspont: 123 C°.

20 X. preparátum

[3-[(4-Cianofenil)metil](2-[2-[(2,4-diklór-3-metilfenil)sulfonil](feniletil)amino]acetil]amino]acetil]amino]propil]karbaminsav-1,1-dimetiletil-észter

A VI. preparátumban leírtakkal analóg módon járunk el, kiindulási
25 vegyületként a IV. preparátum szerint előállított vegyületet alkalmazzuk, a cím szerinti vegyületet amorf szilárd anyag formájában kapjuk meg, kitermelés: 45 %.

Olvadáspont: 80 C°.

XI. preparátum

[3-[[[4-Amino(hidroxiimino)metil]fenil]metil][2-[[2-[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](feniletil)amino]acetil]amino]acetil]amino]propil]karbaminsav-1,1-dimetiletil-észter

- 5 A VII. preparátumban leírtakkal analóg módon járunk el. Kiindulási vegyületként a X. preparátum szerint előállított vegyületet alkalmazzuk, a cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg, kitermelés: 96 %.

Olvadáspont: 112 C°.

10 **XII. preparátum**

[3-[[[4-[(Acetiloxi)imino]metil]fenil]metil][2-[[2-[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](feniletil)amino]acetil]amino]acetil]amino]propil]karbaminsav-1,1-dimetiletil-észter

- 15 A VIII. preparátumban leírtakkal analóg módon járunk el, a XI. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva kapjuk meg a cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg, kitermelés: 93 %.

Olvadáspont: 92 C°.

XIII. preparátum

- 20 [3-[[[4-(Aminoiminometil)fenil]metil][2-[[2-[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](feniletil)amino]acetil]amino]acetil]amino]propil]karbaminsav-1,1-dimetiletil-észter

- 25 A IX. preparátumban leírtakkal analóg módon járunk el, a XII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva kapjuk meg a cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg, kitermelés: 69 %.

Olvadáspont: 106 C°.

2. példa

N-[2-[(3-Aminopropil)][4-(aminoiminometil)fenil]metil]amino]-2-

-oxoetil]-2-[[[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid-bisz-trifluoracetát

Az 1. példában leírtakkal analóg módon járunk el, a XIII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva. Könnyű finom fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 93 %.

Olvadáspont: 128 C°.

XIV. preparátum

4-[[[3-(1-Pirrolidinil)propil]amino]metil]benzonitril

10 1,96 g (15,3 mmól) 1-(3-aminopropil)pirrolidin 25 ml toluollal készített oldatához hozzáadunk 2 g (15,3 mmól) 4-cianobenzaldehydet. Az oldatot keverés mellett visszafolyató hűtő alatt forraljuk, a reakcióban képződő vizet Dean-Stark készülékkel távolítjuk el. A reakció körülbelül 6 órán keresztül tart.

15 Az oldószert ezután vákuumban lepároljuk, a maradékot 25 ml metanollal oldatba visszük. Hozzáadunk 0,58 g (15,3 mmól) nátrium-bórhidridet, majd a reakcióelegyet 20 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot diklórmétánnal felvesszük, a kapott szerves fázist kétszer vízzel mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Narancsszínű olaj formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 95 %.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,78 (d, 2H); 7,52 (d, 2H); 3,74 (s, 2H); 2,49 (m, 2H); 2,35 (m, 6H); 1,62 (m, 6H).

XV. preparátum

N-[2-[[[(4-Cianofenil)metil][3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxoetil]-2-[[[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid

30 A VI. preparátumban leírtakkal analóg módon járunk el, a XIV.

preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva. Amorf fehér por formájában kapjuk meg a cím szerinti veet. Kitermelés: 69 %.

Olvadáspont: 88 C°.

5 3. példa

N-[2-[[[4-[Amino(hidroxiimino)metil]fenil]metil][3-(1-pirroli-
dinil)propil]amino]-2-oxoetil]-2-[[2,4-diklór-3-metilfenil]szul-
fonil](2-feniletil)amino]acetamid

A VII. preparátumban leírtakkal analóg módon járunk el, a XV.
 10 preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva. Fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 90 %.

Olvadáspont: 92 C°.

4. példa

15 N-[2-[[[4-[[Acetiloxi]imino](amino)metil]fenil]metil][3-(1-pirro-
lidinil)propil]amino]-2-oxoetil]-2-[[2,4-diklór-3-metilfenil]szul-
fonil](2-feniletil)amino]acetamid

A VIII. preparátumban leírtakkal analóg módon járunk el a 3.
 példa szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd
 20 anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 79 %.

Olvadáspont: 90 C°.

5. példa

25 N-[2-[[[4-[[Aminoiminometil]fenil]metil][3-(1-pirrolidinil)pro-
pil]amino]-2-oxoetil]-2-[[2,4-diklór-3-metilfenil]szulfonil](2-
-feniletil)amino]acetamid

A IX. preparátumban leírtakkal analóg módon a 4. példa szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés:

39 %.

Olvadáspont: 105 C°.

6. példa

N-[2-[[[4-[(Aminoiminometil)fenil]metil][3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxoetil]-2-[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil]-(2-feniletil)amino]acetamid-dihidroklorid

80 mg (0,11 mmól) 5. példa szerint előállított vegyületet feloldunk 5 ml metanolban és hozzáadunk 1 ml telített dietiléterrel készített hidrogén-klorid-oldatot. Az elegyet 1 órán keresztül keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A szilárd maradékot 5 cm³ desztillált vízzel feloldjuk, az oldatot szűrjük, majd liofilizáljuk. 88 mg cím szerinti vegyületet kapunk finom fehér szilárd anyag formájában. Kitermelés: 100 %.

Olvadáspont: 145 C°.

XVI. preparátum

4-[[[2-(1-Pirrolidinil)etil]amino]metil]benzonitril

A XIV. preparátumban leírtakkal analóg módon járunk el, 1-(2-aminoetil)pirrolidinből kiindulva sárga színű olaj formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 77 %.

¹H-NMR (300 MHz): 7,7 (d, 2H); 7,5 (d, 2H); 3,77 (s, 2H); 2,50 (m, 4H); 1,66 (m, 4H).

XVII. preparátum

N-[2-[[[4-Cianofenil]metil][2-(1-pirrolidinil)etil]amino]-2-oxo-etil]-2-[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]-acetamid

A VI. preparátumban leírtakkal analóg módon járunk el, a XVI. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 77 %.

Olvadáspon: 65 C°.

7. példa

5 N-[2-[[[4-[(Amino(hidroxiimino)metil]fenil]metil][2-(1-pirrolidinil)etil]amino]-2-oxoetil]-2-[(2,4-diklór-3-metilfenil)sulfonil]-(2-feniletil)amino]acetamid

A VII. preparátumban leírtakkal analóg módon járunk el, a XVII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 97 %.

10 Olvadáspon: 85 %.

8. példa

N-[2-[[[4-[(Acetiloxi)imino](amino)metil]fenil]metil][2-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxoetil]-2-[(2,4-diklór-3-metilfenil)sulfonil](2-feniletil)amino]acetamid

15 A VIII. preparátumban leírtakkal analóg módon a 7. példa szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 91 %.

Olvadáspon: 82 %.

20 9. példa

N-[2-[[[4-[(Aminoiminometil)fenil]metil][2-(1-pirrolidinil)etil]amino]-2-oxoetil]-2-[(2,4-diklór-3-metilfenil)sulfonil](2-feniletil)amino]acetamid

25 A IX. preparátumban leírtakkal analóg módon a 8. példa szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 52 %.

Olvadáspon: 52 %.

10. példa

N-[2-[[[4-[(Aminoiminometil)fenil]metil][2-(1-pirrolidinil)etil]-amino]-2-oxoetil]-2-[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid-dihidroklorid

- 5 A 6. példában leírtakkal analóg módon a 9. példa szerint előállított vegyületből kiindulva finom fehér por formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 94 %.

Olvadáspont: 140%.

XVIII. preparátum

- 10 4-[[[4-(1-Pirrolidinil)butil]amino]metil]benzonitril

A XIV. preparátumban leírtakkal analóg módon 1-(4-amino-butyl)pirrolidinből kiindulva narancsszínű olaj formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 81 %.

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7,77 (d, 2H); 7,51 (d, 2H); 3,75 (s, 2H); 2,38 (m, 8H); 1,67 (m, 4H); 1,44 (m, 4H).

XIX. preparátum

N-[2-[[[4-[(Cianofenil)metil][4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-2-oxoetil]-2-[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid

- 20 A VI. preparátumban leírtakkal analóg módon a XVIII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva törtfehér amorf szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 62 %.

Olvadáspont: 70 C°.

- 25 **11. példa**

N-[2-[[[4-[(Amino(hidroxiimino)metil]fenil]metil][4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-2-oxoetil]-2-[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid

A VII. preparátumban leírtakkal analóg módon eljárva a XIX. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 96 %.

- 5 Olvadáspont: 92 C°.

12. példa

N-[2-[[[4-[(Acetiloxi)imino](amino)metil]fenil]metil][4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-2-oxoetil]-2-[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid

- 10 A VIII. preparátumban leírtakkal analóg módon eljárva a 11. példa szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 90 %.

Olvadáspont: 88 C°.

- 15 **13. példa**

N-[2-[[[4-[(Aminoiminometil)fenil]metil][4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-2-oxoetil]-2-[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid

- 20 A IX. preparátumban leírtakkal analóg módon eljárva a 12. példa szerint előállított vegyületből kiindulva amorf fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 40 %.

Olvadáspont: 155 C°.

14. példa

- 25 N-[2-[[[4-[(Aminoiminometil)fenil]metil][4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-2-oxoetil]-2-[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid-dihidroklorid

A 6. példában leírtakkal analóg módon eljárva a 13. példa szerint előállított vegyületből kiindulva finom és könnyű fehér

szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 100 %.

Olvadáspont: 155 C°.

XX. preparátum

5 4-[[[4-(Dimetilamino)butil]amino]metil]benzonitril

A XIV. preparátumban leírtakkal analóg módon N-N-dimetil-1,4-butándiaminból kiindulva sárga színű olaj formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet, Kitermelés: 77 %.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,76 (d, 2H); 7,52 (d, 2H); 3,74 (s, 2H); 2,49 (m, 2H); 2,14 (m, 2H); 2,08 (s, 6H); 1,39 (m, 4H).

XXI. preparátum

N-[2-[[[4-(Cianofenil)metil][4-(dimetilamino)butil]amino]-2-oxoetil]-2-[[2,4-diklór-3-metilfenil]szulfonil](2-feniletil)amino]-acetamid

15 A VI. preparátumban leírtakkal analóg módon a XX. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva amorf fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 68 %.

Olvadáspont: 60 C°.

20 **15. példa**

N-[2-[[[4-[[[Amino(hidroxiimino)metil]fenil]metil][4-(dimetilamino)butil]amino]-2-oxoetil]-2-[[2,4-diklór-3-metilfenil]szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid

25 A VII. preparátumban leírtakkal analóg módon a XXI. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 93 %.

Olvadáspont: 92 C°.

16. példa

N-[2-[[[4-[(Acetiloxi)imino](amino)metil]fenil]metil][4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-2-oxoetil]-2-[[[2,4-diklór-3-metilfenil]szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid

- 5 A VIII. preparátumban leírtakkal analóg módon eljárva a 15. példa szerint előállított vegyületből kiindulva amorf fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 100 %.

Olvadáspont: 55 C°.

10 **17. példa**

N-[2-[[[4-[(Aminoiminometil)fenil]metil][4-(dimetilamino)butil]amino]-2-oxoetil]-2-[[[2,4-diklór-3-metilfenil]szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid

- 15 A IX. preparátumban leírtakkal analóg módon eljárva a 16. példa szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 83 %.

Olvadáspont: 78 C°.

18. példa

- 20 N-[2-[[[4-[(Aminoiminometil)fenil]metil][4-(dimetilamino)butil]amino]-2-oxoetil]-2-[[[2,4-diklór-3-metilfenil]szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid-hidroklorid

- 25 A 6. példában leírtakkal analóg módon eljárva a 17. példa szerint előállított vegyületből kiindulva finom és könnyű fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 91 %.

Olvadáspont: 148 C°.

XXII. példa

4-[[[3-(Dimetilamino)propil]amino]metil]benzonitril

A XIV. preparátumban leírtakkal analóg módon N,N-dimetil-1,3-propándiaminból kiindulva narancsszínű olaj formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 40 %.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): 7,91 (d, 2H), 7,53 (d, 2H); 3,74 (s, 2H); 3,3 (m, 1H); 2,48 (t, 2H); 2,21 (t, 2H), 2,08 (s, 6H); 1,53 (m, 2H).

XXIII. preparátum

N-[2-[[[(4-Cianofenil)metil][3-(dimetilamino)propil]amino]-2-oxoetil]-2-[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid

A VI. preparátumban leírtakkal analóg módon a XXII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 51 %.

Olvadáspont: 70 C°.

19. példa

N-[2-[[[4-[(Amino(hidroxiimino)metil]fenil]metil][3-(dimetilamino)propil]amino]-2-oxoetil]-2-[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid

A VII. preparátumban leírtakkal analóg módon a XXIII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 98 %.

Olvadáspont: 56-58 C°.

20. példa

N-[2-[[[4-[(Amino(hidroxiimino)metil]fenil]metil][3-(dimetilamino)propil]amino]-2-oxoetil]-2-[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid-hidroklorid

A 6. preparátumban leírtakkal analóg módon a 19. példa sze-

rint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 98 %.

Olvadáspont: 142 C°.

5 **21. példa**

N-[2-[[[4-[(Acetiloxi)imino](amino)metil]fenil]metil][3-(dimetilamino)propil]amino]-2-oxoetil]-2-[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid

10 A VIII. preparátumban leírtakkal analóg módon a 19. példa szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 71 %.

Olvadáspont: 90 C°.

22. példa

15 N-[2-[[[4-[(Aminoiminometil)fenil]metil][3-(dimetilamino)propil]amino]-2-oxoetil]-2-[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil]-(2-feniletil)amino]acetamid

20 A IX. preparátumban leírtakkal analóg módon a 21. példa szerint előállított vegyületből kiindulva fehér amorf por formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 73 %.

Olvadáspont: 114 C°.

23. példa

25 N-[2-[[[4-[(Aminoiminometil)fenil]metil][3-(dimetilamino)propil]amino]-2-oxoetil]-2-[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil]-(2-feniletil)amino]acetamid-hidroklorid

A 6. példában leírtakkal analóg módon a 22. példa szerint előállított vegyületből kiindulva finom fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 98 %.

Olvadáspont: 157 C°.

XXIV. preparátum

4-[[[(4-Cianofenil)metil]amino]metil]-2-piperidin-karbonsav-1,1-dimetiletilészter

5 A XIV. preparátumban leírtakkal analóg módon a 4-(aminometil)-1-piperidinkarbonsav-terc-butil-észterből kiindulva sárga színű olaj formájában kapjuk meg a cím szerinti cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 88 %.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): 7,76 (d, 2H); 7,52 (d, 2H); 3,90
10 (d, 2H), 3,74 (s, 2H); 2,66 (m, 1H); 2,30 (d, 2H); 1,68 (d, 2H); 1,54 (m, 2H); 1,37 (s, 9H); 0,95 (m, 2H).

XXV. preparátum

4-[[[(4-Cianofenil)metil][2-[[2-[[2,4-diklór-3-metilfenil)sulfo-
15 nil]-(2-feniletil)amino]acetil]amino]acetil]amino]metil]-1-piperidin-karbonsav-1,1-dimetiletil-észter

A VI. preparátumban leírtakkal analóg módon a XXIV. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva viszkózus olaj formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 84 %.

20 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO): 8,88 (m, 1H); 8,54 (m, 2H); 8,43 (d, 1H); 8,22 (d, 1H); 8,08 (d, 2H); 7,83 (m, 5H); 5,52 (s, 1H); 5,37 (s, 1H); 4,82 (d, 2H); 4,75 (d, 1H); 4,58 (m, 3H); 4,14 (m, 2H); 3,98(m, 2H); 3,86 (d, 2H); 3,40 (m, 3H); 3,05 és 2,96 (2s, 3H) ; 2,22 (m, 2H); 2,045 (d, 9H); 1,68 (m, 2H).

25 XXVI. példa

4-[[[4-[Amino(hidroxiimino)metil]fenil]metil][2-[[2-[[2,4-diklór-3-metilfenil)sulfonil](2-feniletil)amino]acetil]amino]acetil]amino]metil]-1-piperidin-karbonsav-1,1-dimetiletil-észter

A VII. preparátumban leírtakkal analóg módon a XXV. prepa-

rátum szerint előállított vegyületből kiindulva bézs színű amorf szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 84 %.

Olvadáspont: 100 C°.

5 XXVII. preparátum

4-[[[4-[(Acetiloxi)imino](amino)metil]fenil]metil][2-[[2-[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetil]amino]acetil]amino]metil]-1-piperidinkarbonsav-1,1-dimetiletal-észter

A VIII. preparátumban leírtakkal analóg módon a XXVI. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 89 %.

Olvadáspont: 110 C°.

XXVIII. preparátum

15 4-[[[4-[(Aminoiminometil)]fenil]metil][2-[[2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetil]amino]acetil]amino]metil]-1-piperidinkarbonsav-1,1-dimetiletal-észter

A IX. preparátumban leírtakkal analóg módon a XXVII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 98 %.

Olvadáspont: 140 C°.

24. példa

25 N-[2-[[[4-(Aminoiminometil)fenil]metil](4-piperidiniletal)amino]-2-oxoetil]-2-[[2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletal)amino]acetamid-bisz-trifluoracetát

Az 1. példában leírtakkal analóg módon a XXVIII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés:

88 %.

Olvadáspont: 130 C°.

XXIX. preparátum

5 4-[[[(2,4-Dinitrofenil)szulfonil]amino]metil]-1-piperidinkarbonsav-1,1-dimetiletil-észter

5,36 g (25 mmól) 4-(aminometil)-1-piperidinkarbonsav-1,1-dimetiletil-észtert feloldunk 60 ml diklórmétánban és hozzáadjuk 6,66 g (25 mmól) 2,4-dinitrobenzolszulfonil-klorid 40 ml diklórmétánnal készített oldatát, majd hozzáadunk 2,52 g (25 mmól) piridint. A reakcióelegyet 18 órán keresztül szobahő-
10 mérsékleten keverjük, majd egymás után mossuk 0,1 N sósavval, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és tiszta vízzel. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk, a maradékot szilikagélen
15 kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként ciklohexán/etil-acetát 6:4 térfogatarányú elegyét használjuk. 6,9 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű szilárd anyag formájában. Kitermelés: 62 %.

Olvadáspont: 148 C°.

20 **XXX. preparátum**

4-[[[4-[[[(1,1-Dimetiletoxi)karbonil]amino]butil]amino]metil]-1-piperidinkarbonsav-1,1-dimetiletil-észter-hidrogén-klorid

a) 1,33 g (3 mmól) XXIX. preparátum szerint előállított vegyületet feloldunk 20 ml tetrahidrofuránban. Hozzáadunk
25 1,57 g (6 mmól) trifenilfoszfint, hozzáadjuk 1,13 g (6 mmól) (4-hidroxibutil)karbaminsav 1,1-dimetiletil-észterének 20 ml toluóllal készített oldatát, majd 1 g (6 mmól) dietilazodikarboxilátot. Az elegyet 4 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd hozzáadunk 10 g kromatog-
30 ráfiás eljáráshoz alkalmas szilikagélt, és az elegyet váku-

umban bepároljuk. A por szerű maradékot preparatív kromatográfiás eljárásnak vetjük alá, szilikagélen, eluensként etil-acetát/hexán 4:6 térfogatarányú elegyét használjuk, 1,86 g 4-[[[4-[[[(1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]butil][2,4-dinitrofenil]szulfonil]amino]metil]-1-piperidin-karbonsav-1,1-dimetiletil-észtert kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő reakciólépésben.

b) A fentiek szerint előállított vegyület 20 ml diklórmétánban feloldjuk, hozzáadunk 0,6 g (6 mmól) trietil-amint és 0,36 g (3,9 mmól) tioglikolsavat. Az elegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd híg nátrium-hidroxid-oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 25 ml dietiléterrel elkeverjük, majd erőteljesen keverjük, és az elegyet leszűrjük. A szilárd anyagot eltávolítjuk, a szűrlethez 1 ml dietiléterrel készített hidrogénklorid-oldatot adunk. A képződött csapadékot leszűrjük és megszáritjuk. 0,85 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér por formájában. Kitermelés: 67 %.

Olvadáspont: 156 C°.

XXXI. preparátum

4-[[[2-[[2-[[[(2,4-Dikór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetil]amino]acetil][4-[[[(1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]butil]amino]metil]-1-piperidinkarbonsav-1,1-dimetiletil-észter

A VI. preparátummal analóg módon járunk el, a XXX. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva sárga színű olaj formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 63 %.

25. példa

N-[2-[(4-Aminobutil)(4-piperidinilmetil)amino]-2-oxoetil]-2-

-[[[2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid-
-bisz-trifluoracetát

Az 1. példában leírtakkal analóg módon a XXXI. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 58 %.

Olvadáspont: 90 C°.

XXXII. preparátum

4-[[[4-(Acetiloxi)butil]amino]metil]-1-piperidinkarbonsav-1,1-
-dimetiletil-észter

- a) 0,444 g (1 mmól) XXIX. példa szerint előállított vegyületet feloldunk 5 ml dimetilformamidban. Hozzáadunk 0,48 g (2 mmól) 4-jódbutil-acetátot és 0,69 g (5 mmól) kálium-karbonátot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán keresztül keverjük, majd 50 ml etil-acetáttal hígítjuk és egymás után mossuk 0,1 N sósavval, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Eluensként ciklohexán/etil-acetát 6:4 térfogatarányú elegyét használjuk. 0,23 g 4-[[[4-(acetiloxi)butil][(2,4-dinitrofenil)szulfonil]amino]metil]-1-piperidinkarbonsav-1,1-dimetiletil-észtert kapunk narancssárga színű olaj formájában. Kitermelés: 41 %.
- b) A fentiek szerint előállított vegyülethez a 30. preparátum (b) lépése szerinti eljárással analóg módon tioglikolsavat adunk. A tisztítást a nem só formájú vegyülettel végezzük szilikagélen kromatográfiás eljárással, eluensként diklórmetán/metanol/ammónia 8:2:0,5 térfogatarányú elegyét használjuk. A kapott termék vörös színű olaj. Kitermelés: 91 %.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): 3,98 (t, 2H); 3,91 (m, 2H); 2,66 (m, 2H); 2,51 (m, 2H); 2,39 (d, 2H); 1,99 (s, 3H); 1,67-1,53 (m, 5H); 1,45 (m, 2H); 1,38 (s, 9H); 0,95 (m, 2H).

XXXIII. preparátum

5 4-[[[4-(Acetiloxi)butil][2-[[2-[[2,4-diklór-3-metilfenil)sulfonil]-(2-feniletil)amino]acetil]amino]acetil]amino]metil]-1-piperidin-
karbonsav-1,1-dimetiletil-észter

A VI. preparátummal analóg módon a XXXII. preparátum szerint előállított vegyületből rosszul kristályosodó szilárd anyag
10 formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 42 %.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): 8,18 (m, 1H); 7,86 (d, 1H); 7,57 (d, 1H); 7,12 (m, 3H); 7,04 (m, 2H); 4,17 (s 2H); 3,99 (m, 2H); 3,93 (m, 4H); 3,45 (m, 2H); 3,24 (m, 2H); 3,13 (m, 2H); 2,74
15 (t, 2H); 2,60 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 1,96 (s, 3H); 1,76 (m, 1H); 1,55 (m, 4H); 1,48 (m, 2H); 1,35 (s, 9H); 0,98 (m, 2H).

26. példa

N-[2-[(4-Hidroxibutil)[4-piperidinilmetil)amino]-2-oxoetil]-2-
-[[2,4-diklór-3-metilfenil)sulfonil](2-feniletil)amino]acetamid-
20 -trifluoracetát

Az 1. példában leírtakkal analóg módon a XXXII. preparátum szerint előállított vegyületből fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 41 %.

Olvadáspont: 80 C°.

25 XXXIV. preparátum

4-[[[4-(Acetilamino)butil]amino]metil]-2-piperidinkarbonsav-
-1,1-dimetiletil-észter

a) 0,64 g (3 mmól) 4-(aminometil)-1-piperidinkarbonsav-1,1-dimetiletil-észtert feloldunk 10 ml acetonitrilben, hozzá-

- adunk 0,55 g (4 mmól) kálium-karbonátot és 0,7 g (2,5 mmól) N-(4-brómbutil)ftálimidet. A reakcióelegyet 16 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetáttal oldatba visszük, a szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként diklórmétán/metanol/diizopropil-amin 90:10:2 térfogatarányú elegyét használjuk, rosszul kristályosodó szilárd anyag formájában kapjuk meg az N-[4-[[[1-[(1,1-dimetiletoxi)karbonil]-4-piperidinil]metil]amino]butil]ftálimidet. Kitermelés: 49 %.
- b) 0,49 g (1,18 mmól) fentiek szerint előállított vegyületet feloldunk 10 ml tetrahidrofuránban, hozzáadunk 0,15 g (1,5 mmól) trietil-amint és 0,24 g (1,4 mmól) benzil-klórformiátot. A reakcióelegyet 24 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd 60 ml etil-acetáttal hígítjuk. A kapott szerves fázist híg sósavoldattal, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Eluensként ciklohexán/etil-acetát 6:4 térfogatarányú elegyét használjuk. 0,51 g N-[4-[[[1-(1,1-dimetiletoxi)karbonil]-4-piperidinil]meti][(fenilmetoxi)karbonil]amino]butil]ftálimidet kapunk, kitermelés: 78 %.
- c) 0,11 g (0,2 mmól) fentiek szerint előállított vegyületet feloldunk 1 ml etanolban, és hozzáadunk 0,02 g (0,4 mmól) hidrazin-hidrátot. Az elegyet 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként diklórmétán/metanol/diizopropil-amin 9:1:0 térfogatarányú

elegyét használjuk. 66 mg 4-[[4-(aminobutil)](fenilmetoxi)-karbonil]amino]metil]-1-piperidinkarbonsav-1,1-dimetiletil-észtert kapunk, kitermelés: 78 %.

d) 0,17 g (0,4 mmól) előző lépés szerint előállított vegyületet feloldunk 1 ml piridinben, hozzáadunk 51 mg (0,5 mmól) ecetsavanhidridet. A reakcióelegyet 48 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd 10 ml etil-acetáttal hígítjuk. A szerves fázist savas közegben, majd nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. 0,18 g 4-[[4-(acetilamino)butil]](fenilmetoxi)karbonil]amino]metil]-1-piperidinkarbonsav-1,1-dimetiletil-észtert kapunk. Kitermelés: 96 %.

e) 1,04 g előző lépés szerint előállított vegyületet feloldunk 10 ml etanolban, és hozzáadunk 100 mg 10 %-os csontszénre vitt palládiumot. Az elegyet hidrogénatmoszférában atmoszférikus nyomáson 3 órán keresztül keverjük, majd a katalizátort szűréssel eltávolítjuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk, 0,58 g cím szerinti vegyületet kapunk halvány-sárga olaj formájában. Kitermelés: 79 %.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): 7,80 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 3,88 (m, 2H); 2,99 (m, 2H); 2,65 (m, 2H); 2,46 (m, 2H); 2,36 (d, 2H); 1,87 (s, 3H); 1,64 (m, 3H); 1,50 (m, 4H); 1,38 (s, 9H); 0,96 (m, 2H).

25 XXXV. preparátum

4-[[[4-(Acetilamino)butil]]2-[[2-[[2-(2,4-diklór-3-metilfenil)sulfonyl]](2-feniletil)amino]acetil]amino]acetil]amino]metil]-1-piperidinkarbonsav-1,1-dimetiletil-észter

A VI. preparátumban leírtakkal analóg módon a 34. preparátum (e) lépése szerint előállított vegyületből kiindulva paszta szerű termék formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyüle-

tet. Kitermelés: 87 %.

¹H-NMR (250 MHz, DMSO): 8,16 (m, 1H); 7,86 (d, 2H); 7,82 (m, 1H); 7,57 (d, 2H); 7,12 (m, 3H); 7,04 (m, 2H); 4,17 (s, 2H); 3,95 (m, 4H); 3,46 (m, 4H); 3,23 (m, 2H); 3,15 (m, 2H);
 5 3,04 (m, 2H); 2,73 (m, 2H); 2,38 (s, 3H); 1,78 (s, 3H); 1,52 (m, 5H); 1,40 (m, 2H); 1,37 (s, 9H); 1,02 (m, 2H).

27. példa

N-[2-[[4-(Acetilamino)butil](4-piperidinilmetil)amino]-2-oxo-
 etil]-2-[[[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]-
 10 acetamid-trifluoracetát]

Az 1. példában leírtakkal analóg módon a XXXV. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 93 %.

15 Olvadáspont: 100 C°.

XXXVI. preparátum

N-Metil-4-[[[3-(1-pirrolidinil)propil]amino]metil]benzamid

A IV. preparátumban leírtakkal analóg módon N-(3-amino-propil)pirrolidinből és 4-formil-N-metil-benzamidből kiindulva
 20 sárga színű olaj formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 35 %.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): 8,36 (m, 1H); 7,80 (d, 2H); 7,37 (d, 2H); 3,7 (s, 2H); 2,76 (d, 3H); 2,46 (m, 8H); 2,26 (m, 1H); 1,63 (m, 4H); 1,55 (m, 2H).

25 28. példa

4-[[[2-[[2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]-
 acetil]amino]acetil][3-(1-pirrolidinil)propil]amino]metil]-N-me-
 til-benzamid]

A VI. preparátumban leírtakkal analóg módon a XXXVI. prepa-

rátum szerint előállított vegyületből kiindulta törtfehér színű szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet- Kitermelés: 31 %.

Olvadáspont: 80 C°.

5 29. példa

4-[[[2-[[2-[[2,4-Diklór-3-metilfenil)sulfonil](2-feniletil)amino]acetyl]amino]acetyl][3-(1-pirrolidinil)propil]amino]metil]-N-metil-benzamid-hidroklorid

10 A 6. példában leírtakkal analóg módon a 28. példa szerint előállított vegyületből kiindulva finom fehér por formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet Kitermelés: 86 %.

Op.: 110 C°.

XXXVII. preparátum

6-Amino-N-[3-(1-pirrolidinil)propil]nikotinamid

15 0,8 g (6,24 mmól) 1-(3-aminopropil)pirrolidint feloldunk 30 ml diklórmétánban, hozzáadunk 1,89 g (18,7 mmól) trietil-amint és 1,2 g (6,24 mmól) 6-aminonikotinoil-kloridot hidrokloridja formájában. A reakcióelegyet 48 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, a képződött csapadékot szűréssel elválasztjuk, diklórmétánnal mossuk és megszárítjuk. 0,75 g cím szerinti vegyületet kapunk bézs színű szilárd anyag formájában. Kitermelés: 50 %.

20

Olvadáspont: 90 C°.

XXXVIII. preparátum

25 6-Amino-N-[3-(1-pirrolidinil)propil]-3-piridinmetán-amin

0,73 g (2,94 mmól) XXXVII. preparátum szerint előállított vegyületet 50 ml diklórmétánban szuszpendálunk. Cseppenként hozzáadunk 10,3 ml (20,6 mmól) 2 mólos tetrahidrofuránnal készített borán/imetil-szulfid komplex oldatot. A reakcióele-

gyet 24 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd hozzáadunk 15 ml 5 N sósavoldatot, majd 15 ml vizet és 100 ml metanolt. Az elegyet 20 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot NH₂-vel ojtott szilikagélen (Lichroprep NH₂) kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként diklórmétán/metanol 98:2 térfogatarányú elegyét használjuk. 0,15 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában, kitermelés: 22 %.

Olvadáspont: 45-47 C°.

10 30. példa

N-[2-[[[(6-Amino-3-piridinil)metil][3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxoetil]-2-[[[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid

A VI. preparátumban leírtakkal analóg módon a XXXVIII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 42 %.

Olvadáspont: 80 C°.

31. példa

20 N-[2-[[[(6-Amino-3-piridinil)metil][3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxoetil]-2-[[[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid-hidroklorid

A 6. példában leírtakkal analóg módon a 30. példa szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 98 %.

Olvadáspont: 142 C°.

32. példa

N-[2-[bisz[3-(Dimetilamino)propil]amino]-2-oxoetil]-2-[[[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid

A VI. preparátumban leírtakkal analóg módon bisz[3-(dime-tilamino)propil]aminból kiindulva sárga színű olaj formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 47 %.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): 8,15 (m, 1H); 7,86 (d, 1H); 7,56 (d, 1H); 7,12 (m, 3H); 7,0 (m, 2H); 4,17 (s, 2H); 4,0 (d, 1H); 3,49 (t, 2H); 3,25 (m, 4H); 2,71 (t, 2H); 2,38 (s, 3H); 2,19 (m, 4H); 2,11 (s, 6H); 2,09 (s, 6H); 1,15 (m, 4H).

33. példa

N-[2-[bisz[3-(Dimetilamino)propil]amino]-2-oxoetil]-2-[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid-hidroklorid

A 6. példában leírtakkal analóg módon a 32. példa szerint előállított vegyületből kiindulva könnyű finom fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 90 %.

Olvadáspont: 100 C°.

XXXIX. preparátum

4-[[[2-[[2-[[2-(4, Diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetil]amino]acetil][3-(dimetilamino)propil]amino]metil]benzolkarboximidinsav-etil-Iszter-hidroklorid

0,8 g (1,215 mmól) XXIII. preparátum szerint előállított vegyületet 50 ml etanolban feloldunk, az oldatot 0 C°-ra hűtjük jeges fürdőn, majd hidrogén-klorid gázárammal telítjük. A reakcióelegyet ezután 48 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A képződött csapadékot szűrőssel elválasztjuk, dietil-éterrel mossuk és megszáritjuk. 0,65 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér kristályok formájában. Kitermelés: 68 %.

Olvadáspont: 45-46 C°.

34. példa

2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]-N-[2-
-[[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil][3-(dimetilamino)-
propil]amino]-2-oxoetil]acetamid

- 5 0,057 g (0,95 mmól) etilén-diamint feloldunk 30 ml etanolban. Cseppenként az etanol forráspontjának hőmérsékletén hozzáadjuk 0,64 g (0,91 mmól) XXXIX. preparátum szerint előállított vegyület 50 ml etanollal készített oldatát. A reakcióelegyet 48 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot diklórmetánnal felvesszük, a kapott szerves fázist vízzel mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott nyersterméket NH₂-vel ojtott szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként toluol/2-propanol 95:5 térfogat-
15 arányú elegyét használjuk. 0,18 g cím szerinti vegyületet kapunk krémfehér színű amorf szilárd anyag formájában. Kitermelés: 31 %.

Olvadáspont: 75 C°.

35. példa

- 20 2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]-N-[2-
-[[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil](3-(dimetilami-
no)propil]amino]-2-oxoetil]acetamid-hidroklorid

- A 6. példában leírtakkal analóg módon a 34. példa szerint előállított vegyületből kiindulva fehér finom szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés:
25 93 %.

Olvadáspont: 142 C°.

XL. preparátum

- N-[2-[[[(4-Cianofenil)metil]metilamino]-2-oxoetil]-2-[[[(2,4-di-
30 klór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid

A VI. preparátumban leírtakkal analóg módon 4-(metilamino-metil)benzonitrilből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 75 %.

Olvadáspont: 72 C°.

5 **36. példa**

N-[2-[[[4-[Amino(hidroxiimino)metil]fenil]metil]metilamino]-2-oxoetil]-2-[[[2,4-diklór-3-metilfenil]szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid

10 A VII. preparátumban leírtakkal analóg módon a XL. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 98 %.

Olvadáspont: 97 C°.

37. példa

15 N-[2-[[[3-[(Acetoxi)imino](amino)metil]fenil]metil]metilamino]-2-oxoetil]-2-[[[2,4-diklór-3-metilfenil]szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid

20 A VIII. preparátumban leírtakkal analóg módon a 36. példa szerint előállított vegyületből kiindulva amorf fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 82 %.

Olvadáspont: 50 C°.

38. példa

25 N-[2-[[[4-(Aminoiminometil)fenil]metil]metilamino]-2-oxoetil]-2-[[[2,4-diklór-3-metilfenil]szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid

A IX. preparátumban leírtakkal analóg módon a 37. példa szerint előállított vegyületből kiindulva amorf fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. kitermelés: 95 %.

Olvadáspont: 102 C°.

39. példa

N-[2-[[[4-(Aminoiminometil)fenil]metil]metilamino]-2-oxoetil]-2-
-[[[2,4-diklór-3-metilfenil]szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid-
-hidroklorid

A 6. példában leírtakkal analóg módon a 38. példa szerint előállított vegyületből kiindulva fehér finom és amorf szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Ki-termelés: 88 %.

10 Olvadáspont: 130 C°.

XLI. preparátum

4-[[[2-[[2-[[[2,4-Diklór-3-metilfenil]szulfonil](2-feniletil)amino]-
acetil]amino]acetil]metilamino]metil]benzolkarboximidsav-etil-
-észter-hidroklorid

15 A XXXIX. preparátumban leírtakkal analóg módon a XL. pre-parátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Ki-termelés: 60 %.

Olvadáspont: 47-48 C°.

20 **40. példa**

2-[[[2,4-Diklór-3-metilfenil]szulfonil](2-feniletil)amino]-N-[2-
-[[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]metilamino]-2-
-oxoetil]acetamid

25 A 34. példában leírtakkal analóg módon a XLI. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva törtfehér színű szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Ki-termelés: 17 %.

Olvadáspont: 80 C°.

41. példa

2-[[2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]-N-[2-
-[[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]metilamino]-2-
-oxoetil]acetamid-hidroklorid

- 5 A 6. példában leírtakkal analóg módon a 40. példa szerint előállított vegyületből kiindulva finom fehér színű szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 90 %.

Olvadáspont: 100 C°.

10 **XLII. preparátum**

N-[2-[[[4-Cianofenil]metil]amino]-2-oxoetil]-2-[[[2,4-diklór-3-
-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid

- A VI. preparátumban leírtakkal analóg módon 4-(aminometil)benzonitrilből kiindulva fehér szilárd anyag formájában
15 kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 52 %.

Olvadáspont: 82 C°.

42. példa

N-[2-[[[4-[Amino(hidroxiimino)metil]fenil]metil]amino]-2-oxo-
etil]-2-[[[2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]-
20 acetamid

- A VII. preparátumban leírtakkal analóg módon a XLII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 98 %.

- 25 Olvadáspont: 100 C°.

43. példa

N-[2-[[[4-[[[Acetiloxi]imino](amino)metil]fenil]metil]amino]-2-
-oxoetil]-2-[[[2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)ami-
no]acetamid

A VIII. preparátumban leírtakkal analóg módon a 42. példa szerint előállított vegyületből kiindulva fehér amorf szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 50 %.

5 Olvadáspont: 104 C°.

44. példa

N-2-[[[4-(Aminoiminometil)fenil]metil]amino]-2-oxoetil]-2-
-[[[(2,4-dikór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid

10 A IX. preparátumban leírtakkal analóg módon a 43. példa szerint előállított vegyületből kiindulva törtfehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 91 %.

Olvadáspont: 130 C°.

45. példa

15 N-2-[[[4-(Aminoiminometil)fenil]metil]amino]-2-oxoetil]-2-(2,4-
-dikór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid-hidro-
lorid

20 A 6. példában leírtakkal analóg módon a 44. példa szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 83 %.

Olvadáspont: 140 C°.

XLIII. preparátum

25 4. [[[(9H-Fluoren-9-il-metoxi) karbonil] amino] metil]-1-piperidin-
karbonsav-1,1-dimetiletilészter vagy [4-(Fmoc-aminometil)-1-
-Boc-piperidin]

8,66 g (40,5 mmól) 4-(aminometil)-1-Boc-piperidint feloldunk 100 ml DCM-ben, hozzáadunk 5,26 g (40,5 mmól) DIPEA-t és hozzáadjuk 10,47 g (40,5 mmól) 9H-fluoren-9-il-klórformiát (vagy Fmoc-Cl) 50 ml DCM-mel készített oldatát. A reakció-

elegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük, telített vizes kálium-hidrogén-szulfát-oldattal, majd vízzel semlegesre mossuk. A szerves fázist megszáritjuk, majd vákuumban bepároljuk. 16,9 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelyet tovább
5 tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben.

XLIV. preparátum

(4-Piperidinilmetil)karbaminsav-9H-fluoren-9-il-metil-észter
(vagy: 4-(Fmoc-aminometil)piperidin), trifluoracetát

0,5 g (1,15 mmól) XLIII. preparátum szerint előállított vegyületet 10 ml DCM-ben feloldunk és hozzáadunk 3 ml tri-
10 fluorecetsavat. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot toluollal felvesszük és ismét bepároljuk vákuumban. A bepárlási maradékot 10 ml dietil-éterrel eldörzsöljük, és a képződött kristályos szilárd anyagot szűrőssel elválasztjuk, 5 ml
15 dietil-éterrel mossuk, majd vákuumban megszáritjuk. 0,45 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. Kitermelés: 87 %.

Olvadáspont: 167 C°.

XLV. preparátum

[(1-Res-4-piperidinil)metil]karbaminsav-9H-fluoren-9-il-metil-észter
(vagy: 4-(Fmoc-amino-metil)-1-Res-piperidin)

5,36 g (11 mmól) reakcióképesé tett gyantát (Novabiochem cégtől beszerezett 2,05 mmól/g aktív klórral töltött klórritil-
25 -csoporttal reakcióképesé tett 1 % divinilbenzolt tartalmazó sztirol kopolimer) 40 ml DCM-ben szuszpendálunk. Hozzáadunk 5,69 g (44 mmól) DIPEA-t, majd oldatban 7,43 g (16,5 mmól) XLIV. preparátum szerint előállított vegyületet. A reakcióelegyet orbitális keverővel szobahőmérsékleten 18 órán ke-
30 resztül keverjük. A gyantát szűrőssel elválasztjuk és egymás

után 10 ml DMF-fel, 10 ml metanollal, 10 ml DCM-mel, 10 ml metanollal, 10 ml DMC-mel és 10 ml dietil-éterrel öblítjük. Szárítás után a gyantát közvetlenül használjuk fel a következő lépéshez.

5 XLVI. preparátum

2-[[[(1-Res-4-piperidinil)metil]amino]karbonil]-1-piperidin-karbonsav-1,1-dimetiletil-észter vagy [N-[(1-Res-4-piperidinil)metil]-1-Boc-2-piperidinkarboxamid]

0,158 g (0,2 mmól) XLV. preparátum szerint előállított gyantát
10 (ojtási arány: 1,27 mmól/g) 5 ml 20 %-os DMF-fel készített piperidin-oldatban szuszpendálunk. A reakcióelegyet 5 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd leszűrjük. A gyantát egymás után mossuk 3 ml DMF-fel, 3 ml DMC-mel, majd 3 ml DMF-fel, és 5 ml DMF-ben újra szuszpendáljuk.
15 Ezután hozzáadunk 0,155 g (1,2 mmól) DIPEA-t, 0,138 g (0,6 mmól) N-Boc-2-piperidinkarbonsavat, 0,076 g (0,6 mmól) HOBT-t és 0,075 g (0,6 mmól) DIC-t. Az elegyet 22 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd leszűrjük. A gyantát egymás után mossuk 3 ml DMF-fel, 3 ml metanollal,
20 3 ml THF-fel, 3 ml metanollal, 3 ml THF-fel és 5 ml DCM-mel, majd megszáritjuk. A száraz gyantát közvetlenül használjuk fel a következő lépéshez.

XLVII. preparátum

2-[[[(1-Res-4-piperidinil)metil]amino]metil]-1-piperidin-karbonsav-1,1-dimetiletil-észter vagy 2-[[[(1-Res-4-piperidinil)metil]-amino]metil]-1-Boc-2-piperidin

0,2 mmól XLVI. preparátum szerint előállított gyantát 2 ml tetrahidrofuránban szuszpendálunk, hozzáadunk 0,083 g (0,8 mmól) trimetil-borátot, majd 2 ml 2 mólos dietil-éterrel készített borán/dimetil-szulfid komplexet. Az elegyet szobahőmérsékleten 23 órán keresztül keverjük, majd szűréssel a gyantát
30

elválasztjuk, és azt 3 ml DMC-mel, majd 3 ml THF-fel mossuk, és szobahőmérsékleten 72 órán keresztül újra reakcióba visszük 2 ml THF, 0,083 g (0,8 mmól) trimetilborát és 2 ml 2 mólos dietil-éterrel készített borán/dimetil-szulfid komplex jelenlétében. A gyantát szűrőssel elválasztjuk, 3 ml DMC-mel, majd 3 ml THF-fel mossuk, és 2 ml THF és 0,4 g (8 mmól) propil-amin jelenlétében 24 órán keresztül keverjük. A gyantát ezután leszűrjük, 3 ml DMF-fel, 3 ml metanollal, 3 ml THF-fel, 3 ml metanollal, 3 ml THF-fel és 4 ml DMC-mel mossuk. Szárítás után a gyantát közvetlenül használjuk fel a következő lépéshez.

XLVIII. preparátum

2-[[[2-[[2-[(2,4-Diklór-3-metilfenil)sulfonil]](2-feniletil)amino]acetil]amino]acetil]](1-Res-4-piperidinil)metil]amino]metil]-1-piperidinkarbonsav-1,1-dimetiletli-észter

0,2 mmól LXVII. preparátum szerint előállított gyantát 4 ml dimetilformamidban szuszpendálunk. Hozzáadjuk 0,081 g (0,6 mmól) HOBT 1 ml DMF-fel készített oldatát, hozzáadunk 0,076 g (0,6 mmól) DIC-t, 0,159 g (1,2 mmól) DIPEA-t, majd hozzáadjuk 0,276 g III. preparátum szerint előállított sav 1 ml DMF-fel készített oldatát. A reakcióelegyet 12 órán keresztül 50 C°-on, majd 10 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A gyantát szűrőssel elválasztjuk és egymás után mossuk 4 ml DMF-fel, 4 ml DCM-mel, majd 4 ml DMF-fel. A gyantát ezután újabb savas kapcsolási ciklusnak vetjük alá ugyanilyen körülmények között, majd ismét mossuk 4 ml DMF-fel, 4 ml metanollal, 4 ml THF-fel, 4 ml metanollal, 4 ml THF-fel és 4 ml DMC-mel, majd megszáritjuk.

46. példa

2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)sulfonil]](2-feniletil)amino]-N-[2-oxo-2-[(2-piperidinilmetil)(4-piperidinilmetil)amino]etil]-

acetamid-bisz-trifluoracetát

0,2 mmól XLVIII. preparátum szerint előállított gyantát 4 ml DMC-ben szuszpendálunk és hozzáadunk 0,4 ml trifluor-
 ecetsavat. Az elegyet 1,5 órán keresztül szobahőmérsékleten
 5 keverjük, majd a gyantát leszűrjük, 5 ml DCM-mel, majd 5 ml metanollal átöblítjük. A szűrleteket egyesítjük, majd nitrogén-
 áramban bepároljuk, a bepárlási maradékot preparatív HPLC
 eljárással tisztítjuk, 250 x 20 mm-es kolonnán, amelynek sta-
 cioner fázisa a G.L. Sciences Inc. cégtől beszerzett INERTSIL
 10 PREP. ODS. Grádiens eluálást végzünk víz/acetonitril
 eleggyel 0,05 %-os trifluorecetsav jelenlétében. 117 mg cím
 szerinti vegyületet kapunk. LC/MS (C grádiens): 2,32 perc.

A XLVI. preparátumtól a 46. példáig a lépések ciklusát követ-
 ve, a XLVI. preparátumban alkalmazott savat változtatva, az
 15 alábbi példák szerinti vegyületeket állítjuk elő:

47. példa

[2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]-N-[2-
 -oxo-2-[bisz(4-piperidinilmetil)amino]etil]acetamid-bisz-tri-
 fluoracetát

20 LC/MS (C grádiens): 2,17 perc.

48. példa

[2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]-N-[2-
 -[[1-metil-4-piperidinil]metil](4-piperidinilmetil)amino]-2-oxo-
 etil]acetamid-bisz-trifluoracetát

25 LC/MS (C grádiens): 2,20 perc.

49. példa

[2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]-N-[2-
 -[[1-etil-4-piperidinil]metil](4-piperidinilmetil)amino]-2-oxo-
 etil]acetamid-bisz-trifluoracetát

LC/MS (C grádiens): 2,30 perc.

IL. preparátum

N-[(1-Res-4-piperidinil)metil]-2-nitro-benzolszulfonamid

0,158 g (0,2 mmól) XLV. preparátum szerint előállított gyantát
5 (ojtási arány 1,27 mmól/g) 5 ml 20 %-os DMF-fel készített
piperidin-oldatban szuszpendálunk. Az elegyet szobahőmér-
sékleten 5 órán keresztül keverjük, majd leszűrjük. A gyantát
a szűrőn 2 ml DMF-fel, majd 2 ml DCM-mel mossuk, majd 5 ml
DMC-ben szuszpendáljuk. Hozzáadunk 0,077 g (0,6 mmól)
10 DIPEA-t, majd hozzáadjuk 0,133 g (0,6 mmól) 2-nitro-
benzolszulfonil-klorid 2 ml DMC-mel készített oldatát. A reak-
cióelegyet 30 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük,
majd leszűrjük. A gyantát egymás után mossuk 2-2 ml DMF-
fel, metanollal, THF-fel, metanollal, THF-fel és DCM-mel,
15 majd felhasználjuk a következő lépéshez.

L. preparátum

4-[2-[(2-Nitrofenil)szulfonil][1-Res-4-piperidinil)metil]amino]- etil]-1-piperidinkarbonsav-1,1-dimetiletetil-észter

0,2 mmól IL. preparátum szerint előállított gyantát szuszpen-
20 dálunk 1 ml THF-ben, hozzáadunk 0,52 g (2 mmól) trife-
nilfoszfint 2 ml THF-ben oldva, majd hozzáadjuk 0,46 g
(2 mmól) 4-(2-hidroxietil)-1-piperidinkarbonsav-1,1-dimetiletetil-
észter 1 ml THF-fel készített oldatát, majd 0,20 g (1 mmól)
DIAD-t. A reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten ke-
25 verjük, majd újabb 0,20 g (1 mmól) DIAD-t adunk hozzá. Az
elegyet szobahőmérsékleten 20 órán keresztül keverjük. A
gyantát leszűrjük, 2 ml DCM-mel, majd 2 ml THF-fel mossuk
és újabb alkilező ciklusnak vetjük alá azonos körülmények kö-
zött. A gyantát ezután elválasztjuk és egymás után mossuk 2-
30 2 ml DMF-fel, metanollal, THF-fel, metanollal, THF-fel és
DCM-mel. Az így kapott ojtott gyantát használjuk fel a követ-

kező lépéshez.

LI. preparátum

4-[2-[[1-Res-4-piperidinil)metil]amino]etil]-1-piperidinkarbon-
sav-1,1-dimetiletil-észter

- 5 0,2 mmól L. preparátum szerint előállított gyantát 5 ml DMF-
ben szuszpendálunk. Hozzáadunk 0,22 g (2 mmól) tioenolt,
majd 0,12 g (1,2 mmól) trietil-amint. A reakcióelegyet szoba-
hőmérsékleten 22 órán keresztül keverjük, majd a gyantát
szűréssel elválasztjuk és egymás után mossuk 2-2 ml DMF-
10 fel, metanollal és THF-fel. Ezután másodszor is alávetjük a
fentiekben ismertetett reakció ciklusnak, és a szűrőn egymás
után mossuk 2-2 ml DMF-fel, metanollal, THF-fel, metanollal,
THF-fel és DCM-mel. A kapott gyantát a következő lépéshez
felhasználjuk.

LII. preparátum

4-[2-[[2-[[2-[(2,4-Diklór-3-metilfenil)sulfonil](2-feniletil)ami-
no]acetil]amino]acetil][1-Res-4-piperidinil)metil]amino]etil]-1-
-piperidinkarbonsav-1,1-dimetiletil-észter

- A XLVIII. preparátumban leírtakkal analóg módon az LI. pre-
20 parátum szerint előállított gyantából kiindulva kapjuk meg a
cím szerinti gyantát.

50. példa

- 2-[[2,4-Diklór-3-metilfenil)sulfonil](2-feniletil)amino]-N-[2-
-oxo-2-[[2-(4-piperidinil)etil](4-piperidinilmetil)amino]etil]-
25 acetamid-bisz-trifluoracetát

A 46. példában leírtakkal analóg módon az LII. preparátum
szerint előállított vegyületből kiindulva kapjuk meg a cím sze-
rinti vegyületet.

LC/MS (B grádiens): 2,22 perc.

Az L. preparátumtól az 50. példáig tartó reakciólépések sorozatával analóg módon az L. preparátumhoz felhasznált amino-alkoholt változtatva az alábbi találmány szerinti vegyületeket állítjuk elő:

5 **51. példa**

2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]-N-[2-oxo-2-[[2-(1-piperidinil)etil](4-piperidinilmetil)amino]etil]-acetamid-bisz-trifluoracetát

LC/MS (B grádiens): 2,45 perc.

10 **52. példa**

2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]-N-[2-oxo-2-[[2-(1-pirrolinil)etil](4-piperidinilmetil)amino]etil]-acetamid-bisz-trifluoracetát

LC/MS (B grádiens): 2,42 perc.

15 **53. példa**

2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]-N-[2-[[2-(hexahidro-1H-azepin-1-il)etil](4-piperidinilmetil)amino]-2-oxo-etil]acetamid-bisz-trifluoracetát

LC/MS (B grádiens): 2,55 perc.

20 **54. példa**

2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]-N-[2-[[[(1-metil-3-piperidinil)metil](4-piperidinilmetil)amino]-2-oxo-etil]acetamid-bisz-trifluoracetát

LC/MS (B grádiens): 2,35 perc.

25 **55. példa**

2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]-N-[2-[[[(1-metil-2-piperidinil)metil](4-piperidinilmetil)amino]-2-oxo-etil]acetamid-bisz-trifluoracetát

LC/MS (B grádiens): 2,43 perc.

56. példa

2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]-N-[2-
-[(3-aminopropil)(4-piperidinilmetil)amino]-2-oxo-etil]-

5 acetamid-bisz-trifluoracetát

LC/MS (B grádiens): 2,20 perc.

57. példa

2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]-N-[2-
-[[3-(dimetilamino)propil](4-piperidinilmetil)amino]-2-oxo-etil]-

10 acetamid-bisz-trifluoracetát

LC/MS (A grádiens): 2,78 perc.

58. példa

2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]-N-[2-
-[[2-[metil(fenilmetil)amino)etil](4-piperidinilmetil)amino]-2-

15 -oxo-etil]acetamid-bisz-trifluoracetát

LC/MS (B grádiens): 2,78 perc.

59. példa

2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]-N-[2-
-[[2-(4-metil-1-piperazinil)etil](4-piperidinilmetil)amino]-2-oxo-

20 -etil]acetamid-bisz-trifluoracetát

LC/MS (B grádiens): 1,93 perc.

60. példa

2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]-N-[2-
oxo-2-[(4-piperidinilmetil)(4-piridinilmetil)amino]etil]-acetamid-

25 bisz-trifluoracetát

LC/MS (A grádiens): 2,75 perc.

LIII. preparátum

N-Res-1,4-butándiamin

7,32 g (15 mmól) reakcióképesé tett gyantát (analóg ahhoz, amelyet a XLV. preparátumnál alkalmaztunk) 60 ml DCM-ben szuszpendálunk. Hozzáadunk 3,88 g (30 mmól) DIPEA-t és 2,65 g (30 mmól) 1,4-bután-diamint. A reakcióelegyet 18 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd a gyantát leszűrjük, és egymás után mossuk 15-15 ml DMC-mel, metanollal, DCM-mel és dietil-éterrel. Ezután felhasználjuk a következő lépéshez.

LIV. preparátum

N-Res-N'-[(2-nitrofenil)szulfonil]-1,4-butándiamin

0,2 mmól LIII. preparátum szerint előállított gyantát 5 ml DCM-ben szuszpendálunk, hozzáadunk 0,077 g (0,6 mmól) DIPEA-t, majd 0,133 g (0,6 mmól) 2-nitrobenzolszulfonil-kloridot 2 ml DCM-ben. A reakcióelegyet 30 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd leszűrjük. A gyantát egymás után mossuk 2-2 ml DMF-fel, metanollal, THF-fel, metanollal, THF-fel és DCM-mel, majd a következő lépéshez felhasználjuk.

Ezután az L., LI., LII. preparátumban és az 50. példában leírt lépésekkel analóg módon az LIV. preparátum szerint előállított gyantából kiindulva és az első lépésben felhasznált alkohol megfelelően módosítva, az alábbi találmány szerinti vegyületeket állítjuk elő:

61. példa

N-[2-[(4-Aminobutil)[2-(dimetilamino)etil]amino]-2-oxoetil]-2-[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid-bisz-trifluoracetát

LC/MS (A grádiens): 2,72 perc.

62. példa

N-[2-[(4-Aminobutil)[3-(dimetilamino)etil]amino]-2-oxoetil]-2-
-[[2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid-
-bisz-trifluoracetát

5 LC/MS (A grádiens): 2,70 perc.

63. példa

N-[2-[(4-Aminobutil)[2-(1-pirrolidinil)etil]amino]-2-oxoetil]-2-
-[[2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid-
-bisz-trifluoracetát

10 LC/MS (A grádiens): 2,80 perc.

64. példa

N-[2-[(4-Aminobutil)[2-(1-piperidinil)etil]amino]-2-oxoetil]-2-
-[[2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid-
bisz-trifluoracetát

15 LC/MS (A grádiens): 2,88 perc.

65. példa

N-[2-[(4-Aminobutil)[2-(4-piperidinil)etil]amino]-2-oxoetil]-2-
-[[2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid-
-bisz-trifluoracetát

20 LC/MS (A grádiens): 2,72 perc.

66. példa

N-[2-[(4-Aminobutil)(3-piperidinilmetil)amino]-2-oxoetil]-2-
-[[2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid-
-bisz-trifluoracetát

25 LC/MS (A grádiens): 2,72 perc.

67. példa

N-[2-[(4-Aminobutil)[(1-metil-3-piperidinil)metil]amino]-2-oxo-
etil]-2-[[2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]-

acetamid-bisz-trifluoracetát

LC/MS (A grádiens): 2,75 perc.

68. példa

5 N-[2-[(4-Aminobutil)[(1-metil-3-piperidinil)metil]amino]-2-oxo-
etil]-2-[[2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]-
acetamid-bisz-trifluoracetát

LC/MS (A grádiens): 2,82 perc.

69. példa

10 N-[2-[(4-Aminobutil)[2-)hexahidro-1H-azepin-1-il)etil]amino]-2-
-oxoetil]-2-[[2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)ami-
no]acetamid-bisz-trifluoracetát

LC/MS (A grádiens): 2,98 perc.

70. példa

15 N-[2-[(4-Aminobutil)[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]amino]-2-oxo-
etil]-2-[[2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]-
acetamid-bisz-trifluoracetát

LC/MS (A grádiens): 2,48 perc.

71. példa

20 N-[2-[(4-Aminobutil)[2-(4-piridinil)etil]amino]-2-oxoetil]-2-
-[[2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid-
-bisz-trifluoracetát

LC/MS (C grádiens): 3,02 perc.

72. példa

25 N-[2-[(4-Aminobutil)[3-(4-piridinil)propil]amino]-2-oxoetil]-2-
-[[2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid-
-bisz-trifluoracetát

LC/MS (A grádiens): 2,73 perc.

73. példa

N-[2-[(4-Aminobutil)[3-(3-piridinil)propil]amino]-2-oxoetil]-2-
-[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid-
-bisz-trifluoracetát

5 LC/MS (A grádiens): 2,75 perc.

74. példa

N-[2-[(4-Aminobutil)[3-(2-piridinil)propil]amino]-2-oxoetil]-2-
-[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid-
-bisz-trifluoracetát

10 LC/MS (A grádiens): 2,77 perc.

75. példa

N-[2-[(4-Aminobutil)[2-[(etilamino)karbonil]oxi]etil]amino]-2-
-oxoetil]-2-[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)ami-
no]acetamid-bisz-trifluoracetát

15 LC/MS (D grádiens): 5,93 perc.

76. példa

N-[2-[(4-Aminobutil)[3-[(etilamino)karbonil]oxi]propil]amino]-
-2-oxoetil]-2-[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)ami-
no]acetamid-bisz-trifluoracetát

20 LC/MS (D grádiens): 5,97 perc.

77. példa

N-[2-[(4-Aminobutil)[4-[(etilamino)karbonil]oxi]butil]amino]-2-
-oxoetil]-2-[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)ami-
no]acetamid-bisz-trifluoracetát

25 LC/MS (D grádiens): 6,12 perc.

78. példa

N-[2-[(4-Aminobutil)[3-[(metoxi)karbonil]amino]propil]amino]-
-2-oxoetil]-2-[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)ami-

no]acetamid-bisz-trifluoracetát

LC/MS (D grádiens): 5,82 perc.

79. példa

5 N-[2-[(4-Aminobutil)[4-[(metoxi)karbonil]amino]butil]amino]-2-
-oxoetil]-2-[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)ami-
no]acetamid-bisz-trifluoracetát

LC/MS (D grádiens): 5,82 perc.

80. példa

10 N-[2-[(4-Aminobutil)(3-aminopropil)amino]-2-oxoetil]-2-[(2,4-
-diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]acetamid-bisz-
-trifluoracetát

LC/MS (A grádiens): 2,65 perc.

LV. preparátum

15 5-[3-[[4-(1-Pirrolidinil)butil]amino]propil]-1-(trifenilmetil)-1H-
-imidazol

A XIV. preparátumban leírtakkal analóg módon 1-(4-amino-
butil)pirrolidinből és 1-(trifenilmetil)-1-H-imidazol-5-propanal-
ból kiindulva sárga színű olaj formájában kapjuk meg a cím
szerinti vegyületet. Kitermelés: 35 %.

20 $n_D^{22} = 1,596$

LVI. preparátum

2-[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-feniletil)amino]-N-[2-
-oxo-2-[[4-(1-pirrolidinil)butil][3-[1-(trifenilmetil)-1H-imidazol-
-5-il]propil]amino]etil]acetamid

25 1,84 g (4 mmól) III. preparátum szerint előállított savat felol-
dunk 20 ml acetonitrilben, hozzáadjuk 1,97 g (4 mmól) LV.
preparátum szerint előállított amin 20 ml acetonitrillel készí-
tett oldatát, majd hozzáadunk 1,67 g (4,4 mmól) HBTU-t (O-

-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurónium)-hexafluor-foszfát), majd 0,59 g (4,4 mmól) HOBT-t és 0,57 g (4,4 mmól) diizopropiletilamint. A reakcióelegyet 20 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot diklórmetánnal felvesszük, és a kapott szerves fázist híg nátrium-hidroxid-oldattal, majd vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként diklórmetán/metanol 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk. 3,6 g cím szerinti vegyületet kapunk amorf szilárd anyag formájában. Kitermelés: 87 %.

Olvadáspont: 72 C°.

81. példa

2-[[[(2,4-Dikór-3-metilfeni)szulfonil](2-feniletil)amino]-N-[2-[[3-(1H-imidazol-5-il)propil][4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-2-oxo-etil]acetamid

3,6 g (3,86 mmól) LV. preparátum szerint előállított vegyületet feloldunk 30 ml diklórmetánban és hozzáadunk 0,42 g (3,86 mmól) anizolt, majd 15 ml trifluorecetsavat. A reakcióelegyet 20 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékhoz 100 ml toluolt adunk, és az elegyet ismét vákuumban bepároljuk, így a trifluorecetsavat kiűzzük. A maradékot szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként diklórmetán/metanol/ammónia 90:10:1 térfogatarányú elegyét használjuk. 2,1 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér amorf szilárd anyag formájában. Kitermelés: 78 %.

Olvadáspont: 114 C°.

82. példa

2-[[[(2,4-Dikór-3-metilfeni)szulfonil](2-feniletil)amino]-N-[2-[[2-

-(1H-imidazol-5-il)propil][4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-2-oxo-
-etil]acetamid-dihidroklorid

A 6. példában leírtakkal analóg módon a 81. példa szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 98 %.

Olvadáspont: 122 C°.

LVII. preparátum

2,4-Diklór-N,3-dimetil-benzolszulfonamid

Az I. preparátumban leírtakkal analóg módon metilamin-hidrokloridból és tietil-amin feleslegből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 83 %.

Olvadáspont: 112 C°.

LVIII. preparátum

N-[2-[[2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil)metilamino]acetil]glicin-etil-észter

A II. preparátumban leírtakkal analóg módon az LVII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 51 %.

Olvadáspont: 120 C°.

LIX. preparátum

N-[2-[[2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil)metilamino]acetil]glicin

Az LVIII. preparátum szerint előállított vegyületből 465 g-ot (11 mmól) feloldunk 100 ml THF-ben, és hozzáadjuk 0,96 g (23 mmól) litin 20 ml vízzel készített oldatát. A reakcióelegyet 3 órán keresztül 50 C°-on keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot vízzel felvesszük és 1 N sósav-oldattal 5 C°-on savanyítjuk. Az elegyet DCM-mel extraháljuk, a szer-

ves fázist vízzel mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. 3,79 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. Kitermelés: 93 %.

Olvadáspont: 154 C°.

5 LX. preparátum

[(4-Cianofenil)metil]metilkarbaminsav-fenilmetil-észter

7 g (47,9 mmól) [(4-cianofenil)metil]metánamint elegyítünk 60 ml DCM-mel, és hozzáadunk 5,8 g (57,5 mmól) trietil-amint. Az elegyet 0 C°-ra hűtjük és cseppenként hozzáadjuk 9,8 g
10 (57,5 mmól) klórhangyasav-benzil-észter 20 ml DCM-mel készített oldatát. Az elegyet ezután 20 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd 0,1 N vizes sósavoldattal, majd vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiás
15 eljárással tisztítjuk, eluensként toluol/etil-acetát 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk. 11,4 g cím szerinti vegyületet kapunk olaj formájában. Kitermelés: 87 %.

$n_D^{22} = 1,564$.

LXI. preparátum

20 [[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]metil-karbaminsav-fenilmetil-észter

11,3 g (40 mmól) LX. preparátum szerint előállított vegyületet elegyítünk 40 ml etilén-diaminnal, és hozzáadunk 0,64 g (20 mmól) kén virágot. A reakcióelegyet 2 órán keresztül 100 C°-
25 on keverjük, majd lehűtjük. Az elegyhez vizet adunk, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként diklórmétán/metanol/amónia 95:5:0,5
30 térfogatarányú elegyét használjuk. 11 g cím szerinti vegyüle-

tet kapunk fehér szilárd anyag formájában. Kitermelés: 85 %.

Olvadáspont: 84 C°.

LXII. preparátum

4,5-Dihidro-2-[4-[[metil]fenilmetoxi)karbonil]amino]metil]fenil]-
-1H-imidazol-1-karbonsav-1,1-dimetiletil-észter

3,22 g (10 mmól) LXI. preparátum szerint előállított vegyületet feloldunk 45 ml DCM-ben és hozzáadunk 1,34 g (11 mmól) N,N-dimetilaminopiridint, majd cseppenként hozzáadjuk 2,4 g (11 mmól) di-terc-butyl-dikarbonát 45 ml DCM-mel készített oldatát. A reakcióelegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd 0,5 N sósavoldattal és vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot izopropil-éterből kristályosítjuk, majd leszűrjük és megszáritjuk. 4 g cím szerinti vegyületet kapunk finom fehér kristályok formájában. Kitermelés: 94 %.

Olvadáspont: 124 C°.

LXIII. preparátum

4,5-Dihidro-2-[4-[(metilamino)metil]fenil]-1H-imidazol-1-kar-
bonsav-1,1-dimetiletil-észter

4,23 g (10 mmól) LXII. preparátum szerint előállított vegyületet 80 ml metanollal elegyítünk, és hozzáadunk 0,4 g csontszénre vitt palládiumot (10 % palládium tartalommal). Az elegyet hidrogénatmoszférában szobahőmérsékleten atmoszférikus nyomáson 2 órán keresztül keverjük. A katalizátort szűrővel eltávolítjuk, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként diklórmétán/metanol/ammónia 9:10:0,1 térfogatarányú elegyét használjuk. 2,5 g cím szerinti vegyületet kapunk törtfehér színű szilárd anyag formájában. Kitermelés:

90 %.

Olvadáspont: 65 C°.

LXIV. preparátum

2-[4-[[[2-[[2-[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil]metilamino]ace-
 5 til]amino]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imida-
 zol-1-karbonsav-1,1-dimetiletil-észter

A VI. preparátumban leírtakkal analóg módon az LIX. és LXIII.
 preparátumok szerint előállított vegyületekből kiindulva fehér
 szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyüle-
 10 tet. Kitermelés: 90 %.

Olvadáspont: 61 C°.

83. példa

2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil]metilamino]-N-[2-[[[4-(4,5-
 -dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]metilamino]-2-oxoetil]-
 15 acetamid

Az 1. példában leírtakkal analóg módon a LXIV. preparátum
 szerint előállított vegyületből kiindulva szilikagélen kromatog-
 ráfiás eljárással végzett tisztítás után, amelynél eluensként
 diklórmétán/metanol/ammónia 95:5:0,1 térfogatarányú elegyét
 20 használjuk, fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím
 szerinti vegyületet. Kitermelés: 98 %.

Olvadáspont: 72 C°.

84. példa

2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil]metilamino]-N-[2-[[[4-(4,5-
 25 -dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]metilamino]-2-oxoetil]-
 acetamid-hidroklorid

A 6. példában leírtakkal analóg módon a 83. példa szerint
 előállított vegyületből kiindulva fehér por formájában kapjuk
 meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 88 %.

Olvadáspont: 162 C°.

LXV. preparátum

2,4-Diklór-3-metil-N-(1,1-dimetiletil)-benzolszulfonamid

Az I. preparátumban leírtakkal analóg módon terc-butil-amin-
5 ból kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím
szerinti vegyületet. Kitermelés: 84 %.

Olvadáspont: 150 C°.

LXVI. preparátum

N-[2-[[2,4-Diklór-3-metilfenil]szulfonil][1,1-dimetiletil]amino]- 10 acetil]glicin-etil-észter

3 g (10 mmól) LXV. preparátum szerint előállított vegyületet
feloldunk 80 ml vízmentes dimetilformamidban, és hozzáadunk
0,264 g (11 mmól) nátrium-hidridet. Az elegyet 1 órán ke-
resztül szobahőmérsékleten keverjük, majd cseppenként hoz-
15 záadunk 2,98 g (11 mmól) N-(1-jód-acetil)glicin-etil-észter-
oldatot. A reakcióelegyet 15 órán keresztül szobahőmérsék-
leten keverjük, majd vízre öntjük és etil-acetáttal extraháljuk.
A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk ésvában bepároljuk.
A maradékot szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk,
20 eluensként metilciklohexán/etil-acetát 6:4 térfogatarányú ele-
gyét használjuk. 1,87 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér
szilárd anyag formájában. Kitermelés: 42 %.

Olvadáspont: 180 C°.

LXVII. preparátum

N-[2-[[2,4-Diklór-3-metilfenil]szulfonil](1,1-dimetiletil)ami- 25 no]acetil]glicin

A LIX. preparátumban leírtakkal analóg módon a LXVI. prepa-
rátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér por for-
májában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés:

80 %.

Olvadáspont: 178 C°.

LXVIII. preparátum

5 2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil][1,1-dimetiletetil]amino]-N-
-[2-oxo-2-[[4-(1-pirrolidinil)butil][3-[1-(trifenilmetil)-1H-imida-
zol-5-il]propil]amino]etil]acetamid

A LVI. preparátumban leírtakkal analóg módon a LXVII. prepa-
 rátum szerint előállított savból kiindulva bézs színű szilárd
 anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Ki-
 10 termelés: 95 %.

Olvadáspont: 85 C°.

85. példa

2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil]amino]-N-[2-[[3-(1H-imida-
zol-5-il)propil][4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-2-oxoetil]acetamid

15 A 81. példában leírtakkal analóg módon a LXVIII. preparátum
 szerint előállított vegyületből kiindulva amorf fehér szilárd
 anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet.

Kitermelés: 67 %.

Olvadáspont: 88 C°.

20 86. példa

2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil]amino]-N-[2-[[3-(1H-imida-
zol-5-il)propil][4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-2-oxoetil]acetamid-
-dihidroklorid

A 6. példában leírtakkal analóg módon a 85. példa szerint
 25 előállított vegyületből kiindulva törtfehér por formájában kap-
 juk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 75 %.

Olvadáspont: 55 C°.

LXIX. preparátum**2,4-Diklór-N-[2-metoximetil]-3-metil-benzolszulfonamid**

Az I. preparátumban leírtakkal analóg módon 2-metoxietil-aminból kiindulva sárga színű olaj formájában kapjuk meg a
5 cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 78 %.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ: 8,00 (s, 1H, NH); 7,83 (d, 1H); 7,63 (d, 1H); 3,27 (t, 2H); 3,07 (s, 3H); 3,02 (t, 2H); 2,49 (s, 3H).

LXX. preparátum

10 **N-[2-[[2,4-Diklór-3-metilfenil]szulfonil](2-metoxietil)amino]-
acetyl]glicin-etil-észter**

A II. preparátumban leírtakkal analóg módon a LXIX. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Ki-
15 termelés: 87 %.

Olvadáspont: 108 C°.

LXXI. preparátum

**N-[2-[[2,4-Diklór-3-metilfenil]szulfonil](2-metoxietil)amino]-
acetyl]glicin**

20 A LIX. preparátumban leírtakkal analóg módon a LXX. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Ki-
termelés: 86 %.

Olvadáspont: 140 C°.

25 **LXII. preparátum**

**2-[[2,4-Diklór-3-metilfenil]szulfonil](2-metoxietil)amino]-N-[2-
-oxo-2-[[4-(1-pirrolidinil)butil][3-[1-(trifenilmetil)-1H-imidazol-
-5-il]propil]amino]etil]acetamid**

A LVI. preparátumban leírtakkal analóg módon a LXXI. preparátum szerint előállított savból kiindulva finom sárga szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 66 %.

5 Olvadáspont: 50 C°.

87. példa

2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-metoxietil)amino]-N-[2-
-[[3-(1H-imidazol-5-il)propil][4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-2-
-oxoetil]acetamid

10 A 81. példában leírtakkal analóg módon a LXXII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva törtfehér színű szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 70 %.

Olvadáspont: 50 C°.

15 **88. példa**

2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-metoxietil)amino]-N-[2-
-[[3-(1H-imidazol-5-il)propil][4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-2-
-oxoetil]acetamid-dihidroklorid

20 A 6. példában leírtakkal analóg módon a 87. példa szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 97 %.

Olvadáspont: 92 C°.

LXXIII. preparátum

2,4-Diklór-3-metil-N-[2-(3-piridinil)etil]-benzolszulfonamid

25 Az I. preparátumban leírtakkal analóg módon 2-(3-piridinil)-etilaminből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 80 %.

Olvadáspont: 106 C°.

LXXIV. preparátum

N-2-[2-[[2-(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil][2-(3-piridinil)etil]-amino]acetyl]glicin-1,1-dimetiletil-észter

- 5 A II. preparátumban leírtakkal analóg módon a LXXIII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva törtfehér színű szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 36 %.

Olvadáspont: 130 C°.

LXXV. preparátum

- 10 N-2-[2-[[2-(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil][2-(3-piridinil)etil]-amino]acetyl]glicin-hidroklorid

- 0,53 g (1,02 mól) LXXIV. preparátum szerint előállított észtert feloldunk 10 ml diklórmétánban, hozzáadunk 10 ml telített dioxános hidrogén-klorid-oldatot. A reakcióelegyet 10 napig 15 szobahőmérsékleten keverjük, majd a képződött csapadékot leszűrjük és diklórmétánnal mossuk, majd szárítjuk. 0,43 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. Kitermelés: 84 %.

Olvadáspont: 154 C°.

- 20 **LXXVI. preparátum**

2-[[2-(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil][2-(3-piridinil)etil]amino]-N-[2-oxo-2-[[4-(1-pirrolidinil)butil][3-[1-(trifenilmetil)-1H-imidazol-5-il]propil]amino]etil]acetamid

- 25 A LVI. preparátumban leírtakkal analóg módon a LXXV. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 63 %.

Olvadáspont: 82 C°.

89. példa

2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil][2-(3-piridinil)etil]amino]-
-N-[2-[[3-(1H-imidazol-t-il)propil][4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-
-2-oxoetil]acetamid

- 5 A 81. példában leírtakkal analóg módon a LXXVI. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva bézs színű paszta formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 99 %.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ: 8,28 (m, 2H); 8,21 (m, 1H); 7,84 (d, 1H); 7,56 (d, 2H); 7,07 (t, 1H); 6,81 (d, 1H); 4,21 (d, 2H); 3,98 (dd, 2H); 3,49 (t, 2H); 3,27 (d, 4H); 3,15 (s, 4H); 3,03 (2 H); 2,74 (t 2H); 2,49 (m, 2H); 2,34 (s, 3H); 1,88(m, 6H); 1,53 (m, 4H).

90. példa

- 15 2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil][2-(3-piridinil)etil]amino]-
-N-[2-[[3-(1H-imidazol-t-il)propil][4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-
-2-oxoetil]acetamid-trisz-trifluoracetát

- 0,14 g (0,202 mmól) 89. példa szerint előállított vegyületet 2 ml metanolban oldunk, és hozzáadunk 50 µl trifluorecetsavat.
- 20 A reakcióelegyet 15 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 20 ml vízzel elvesszük, és a kapott oldatot liofilizáljuk. 0,17 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. Kitermelés: 81 %.

- 25 Olvadáspont: 60 C°.

LXXVII. preparátum

2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil]amino]acetamid

Az I. preparátumban leírtakkal analóg módon 2-amino-acetamidból kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk

meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 60 %.

Olvadáspont: 180 C°.

LXXVIII. preparátum

5 N-[2-[(2-Amino-2-oxoetil)](2,4-diklór-3-metilfenil)sulfonil]-
amino]acetil]glicin-etil-észter

A II. preparátumban leírtakkal analóg módon a LXXVII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér por formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 76 %.

10 Olvadáspont: 190 C°.

LXXIX. példa

N-[2-[(2-Amino-2-oxoetil)](2,4-diklór-3-metilfenil)sulfonil]-
amino]acetil]glicin

15 A LIX. preparátumban leírtakkal analóg módon a LXXVIII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 43 %.

Olvadáspont: 94 C°.

LXXX. preparátum

20 2-[4-[[[2-[(2-Amino-2-oxoetil)](2,4-diklór-3-metilfenil)sulfonil]amino]acetil]amino]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-karbonsav-1,1-dimetiletal-észter

25 A VI. preparátumban leírtakkal analóg módon a LXXIX. és LXIII. preparátum szerint előállított vegyületekből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 53 %.

Olvadáspont: 118 C°.

91. példa

N-[2-[(2-Amino-2-oxoetil)[(2,4-diklór-3-metilfenil)sulfonil]amino]-N-[2-[[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]metilamino]-2-oxoetil]acetamid-trifluoracetát

- 5 Az 1. példában leírtakkal analóg módon a LXXX. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 83 %.

Olvadáspont: 130 C°.

10 LXXXI. preparátum

N-Metil-2,3,4-triklórbenzolszulfonamid

- A LVII. preparátumban leírtakkal analóg módon 2,3,4-triklórbenzolszulfonil-kloridból kiindulva bézs színű szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 53 %.

Olvadáspont: 134 C°.

LXXXII. preparátum

N-[2-[Metil-[(2,3,4-triklórfenil)sulfonil]amino]acetyl]glicin-etil-észter

- 20 A II. preparátumban leírtakkal analóg módon a LXXXI. preparátum szerint előállított vegyületből és etil-N-(jódacetyl)-glicinátból kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 80 %.

Olvadáspont: 140 C°.

25 LXXXIII. preparátum

N-[2-[Metil-[(2,3,4-triklórfenil)sulfonil]amino]acetyl]glicin

A LIX. preparátumban leírtakkal analóg módon a LXXXII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér por for-

májában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 93 %.

Olvadáspont: 132 C°.

LXXXIV. preparátum

- 5 N-[2-[Metil-[(2,3,4-triklórfenil)szulfonil]amino]-N-[2-oxo-2-[[4-(1-pirrolidinil)butil][3-[1-(trifenilmetil)-1H-imidazol-5-il]propil]-amino]etil]acetamid

A LVI. preparátumban leírtakkal analóg módon a LXXXIII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva bézs színű szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 68 %.

Olvadáspont: 120 C°.

92. példa

- 15 N-[2-[[3-(1H-imidazol-5-il)propil][4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-2-oxoetil]-2-[metil[(2,3,4-triklórfenil)szulfonil]amino]acetamid-bisz-trifluoracetát

A 81. példában leírtakkal analóg módon, de a nyersterméket diklórmétán/metanol 90:10 térfogatarányú elegyével megtisztítva, bézs színű szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 71 %.

Olvadáspont: 76 C°.

LXXXV. preparátum

N-(2-Propenil)-2,4-diklór-3-metilbenzolszulfonamid

25 Az I. preparátumban leírtakkal analóg módon allil-aminból kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 77 %.

Olvadáspont: 91 C°.

LXXXVI. preparátum

N-[2-[[2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil]-2-propenilamino]acetyl]glicin-etil-észter

5 A II. preparátumban leírtakkal analóg módon a LXXXV. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 87 %.

Olvadáspont: 81 C°.

LXXXVII. preparátum

10 N-[2-[[2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil]-2-propenilamino]acetyl]glicin

15 A LIX. preparátumban leírtakkal analóg módon a LXXXV. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 99 %.

Olvadáspont: 138 C°.

LXXXVIII. preparátum

20 2-[[2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil]-2-propenilamino]-N-[2-oxo-2-[[4-(1-pirrolidinil)butil][3-[1-(trifenilmetil)-1H-imidazol-5-il]propil]amino]etil]acetamid

Az LVI. preparátumban leírtakkal analóg módon a LXXXVII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 40 %.

25 Olvadáspont: 60 C°.

93. példa

2-[[2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil]-2-propenilamino]-N-[2-[[3-(1H-imidazol-5-il)propil][4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-2-oxoetil]acetamid

A 81. példában leírtakkal analóg módon a LXXXVIII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva amorf szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 75 %.

5 példa 50 C°.

94. példa

2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil]-2-propenilamino]-N-[2-
-[[3-(1H-imidazol-5-il)propil][4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-2-
oxoetil]acetamid-dihidroklorid

10 A 6. példában leírtakkal analóg módon a 93. példa szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 80 %.

Olvadáspont: 90 C°.

LXXXIX. preparátum

15 N-Metil-2,6-diklórbenzolszulfonamid

Az LVII. preparátumban leírtakkal analóg módon 2,6-benzolszulfonil-kloridból kiindulva törtfehér színű szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 99 %.

20 Olvadáspont: 115 C°.

XC. preparátum

N-[2-[[[(2,6-Diklórfenil)szulfonil]metilamino]acetyl]glicin-etil-
-észter

25 A II. preparátumban leírtakkal analóg módon a LXXXIX. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva kapjuk meg a cím szerinti vegyületet, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a későbbi műveletekhez.

XCI. preparátum

N-[2-[[[(2,6-Diklórfenil)szulfonil]metilamino]acetyl]glicin

Az LIX. preparátumban leírtakkal analóg módon a XC: preparátum szerint előállított észterből kiindulva törtfehér színű szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 76 %.

Olvadáspont: 157 C°.

XCII. preparátum

2-[4-[[[2-[[2-[[[(2,6-Diklórfenil)szulfonil]metilamino]acetyl]amino]acetyl]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-karboxilsav-1,1-dimetiletilészter

A LXIV. preparátumban leírtakkal analóg módon a XCI. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 57 %.

Olvadáspont: 88 C°.

95. példa

N-[2-[[[(2,6-Diklórfenil)szulfonil]metilamino]-N-[2-[[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]fenil]metil]metilamino]-2-oxoetil]-acetamid-trifluoracetát

Az 1. példában leírtakkal analóg módon a XCII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 81 %.

Olvadáspont: 96 C°.

XCIII. preparátum

γ-Oxo-N-[3-(4-piridinil)propil]-1-pirrolidinbutánamid

A VI. preparátumban leírtakkal analóg módon γ-oxo-1-pirro-

lidinbutánsavból és 4-piridinpropánaminból kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 56 %.

Olvadáspont: 110 C°.

5 XCIV. preparátum

N-[4-(1-Pirrolidinil)butil]-4-piridinpropánamin

640 mg (2 mmól) XCIII. preparátum szerint előállított vegyületet 30 ml vízmentes tetrahidrofuránban feloldunk, és hozzáadunk 505 mg (13 mmól) lítium-alumínium-hidridet. Az elegyet 10 20 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt melegítve keverjük, ezután hozzáadunk 20 ml tetrahidrofuránt és 1 g nátrium-szulfát-hidrátot. Az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd leszűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, az olajos maradékot C₁₈-cal ojtott szilikagélen kromatográfiás 15 eljárással tisztítjuk, eluensként víz/acetonitril/trifluorecetsav 90:10:5 térfogatarányú elegyét használjuk. 320 mg cím szerinti vegyületet kapunk sárga paszta formájában. Kitermelés: 20 %.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ: 9,94 (s, 1H); 8,80 (d, 2H); 8,73 (s, 2H); 7,79 (d, 2H); 3,52 (m, 2H); 3,11 (m, 2H); 2,90 (m, 8H); 1,92 (m, 6H); 1,64 (m, 4H).

96. példa

2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil]metilamino]-N-[2-oxo-2-
-[[3-(4-piridinil)propil][4-(1-pirrolidinil)butil]amino]etil]-
25 acetamid

Az XVI. preparátumban leírtakkal analóg módon az LIX. preparátum szerint előállított savból és a XCIV. preparátum szerint előállított aminből kiindulva szintelen paszta formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 35 %.

30 ¹H-NMR (250 MHz, DMSO) δ: 8,45 (m, 2H); 8,02 (t, 1H); 7,88

(d, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,25 (m, 2H); 3,99 (s, 2H); 3,94 (t, 2H); 3,25 (m, 4H); 2,88 (s, 3H); 2,45 (m, 2H); 2,50 (s, 3H); 2,40 (m, 6H); 1,85 (m, 2H); 1,65 (s, 4H); 1,41 (m, 4H).

97. példa

- 5 2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil]metilamino]-N-[2-oxo-2-
-[3-(4-piridinil)propil][4-(1-pirrolidinil)butil]amino]etil]-
acetamid-dihidroklorid

A 6. példában leírtakkal analóg módon a 96. példa szerint előállított savból kiindulva sárga színű paszta formájában
10 kapjuk meg a cím szerinti vegyület. Kitermelés: 68 %.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ: 10,95 (m, 2H); 8,81 (t, 2H); 8,12 (t, 1H); 7,98 (dd, 2H); 7,89 (d, 1H); 7,65 (d, 1H); 4,00 (s, 4H); 3,96 (t, 2H); 3,49 (m, 2H); 3,33 (m, 4H); 3,07 (m, 2H); 2,91 (m, 2H); 2,87 (s, 3H); 2,49 (s, 3H); 1,92 (m, 6H); 1,62 (m,
15 4H).

XCV. preparátum

4-[[[4-(1-Pirrolidinil)butil]amino]metil]fenol

A XIV. preparátumban leírtakkal analóg módon 1-(4-aminobu-
til)pirrolidinből és 4-(trimetilszililoxi)benzaldehydből kiindulva
20 narancsszínű olaj formájában kapjuk meg a cím szerinti ve-
gyületet. Kitermelés: 99 %.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ: 7,03 (d, 2H); 6,62 (d, 2H); 3,51 (s, 2H); 2,2-2,6 (m, 8H); 1,55-1,8 (m, 4H); 1,3-1,5 (m, 4H).

98. példa

- 25 2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil]metilamino]-N-[2-[[4-hid-
roxifenil]metil][4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-2-oxoetil]acetamid

A 96. példában leírtakkal analóg módon a XCV. preparátum szerint előállított aminból kiindulva fehér szilárd anyag for-
májában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés:

33 %.

Olvadáspont: 104 C°.

XCVI. preparátum

N-[2-[[2-(2-Klórfenil)szulfonil]metilamino]acetil]glicin-etil-észter

- 5 A LXXXIX. preparátumban leírtakkal analóg módon N-metil-2-klórbenzolszulfonamidból kiindulva kapjuk meg a cím szerinti vegyületet, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő reakcióhoz.

XCVII. preparátum

- 10 N-[2-[[2-(2-Klórfenil)szulfonil]metilamino]acetil]glicin

Az LIX. preparátumban leírtakkal analóg módon a XCVI. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva bézs színű szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 84 %.

- 15 Olvadáspont: 132 C°.

XCVIII. példa

2-[4-[[2-[[2-[[2-(2-Klórfenil)szulfonil]metilamino]acetil]amino]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-karbonsav-1,1-dimetiletil-észter

- 20 A XCII. preparátumban leírtakkal analóg módon a XCVII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 45 %.

Olvadáspont: 82 C°.

- 25 **99. példa**

2-[[2-(2-Klórfenil)szulfonil]metilamino]-N-[2-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]metilamino]-2-oxoetil]acetamid-trifluoracetát

Az 1. példában leírtakkal analóg módon a XCVIII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 80 %.

5 Olvadáspont: 100 C°.

IC. preparátum

2-[4-[[[2-[[2-[(2,3,4-Triklórfenil)szulfonil]metilamino]acetil]-amino]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-karbonsav-1,1-dimetiletil-észter

10 A XCII. preparátumban leírtakkal analóg módon a LXXXIII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 67 %.

Olvadáspont: 94 C°.

15 **100. példa**

2-[[[(2,3,4-Triklórfenil)szulfonil]metilamino]-N-[2-[[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]metilamino]-2-oxoetil]-acetamid-trifluoracetát

20 Az 1. példában leírtakkal analóg módon a IC. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 60 %.

Olvadáspont: 95 C°.

C. preparátum

25 2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil]amino]-N-metil-acetamid

Az I. preparátumban leírtakkal analóg módon 2-amino-N-metil-acetamidből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 76 %.

Olvadáspont: 148 C°.

CI. preparátum

N-[2-[[2-(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil]]-2-(metilamino)-2-oxo-
etil]amino]acetil]glicin-etil-észter

- 5 A II. preparátumban leírtakkal analóg módon a C. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 63 %.

Olvadáspont: 140 C°.

CII. preparátum

- 10 N-[2-[[2-(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil]]-2-(metilamino)-2-
-oxoetil]amino]acetil]glicin

- 15 Az LIX. preparátumban leírtakkal analóg módon a CI. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva törtfehér színű szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 81 %.

Olvadáspont: 205 C°.

CIII. preparátum

- 20 2-[4-[8-[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil]-2-metil-3,6,10-tri-
oxo-2,5,8,11-tetraazadodec-1-il]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-
-1-karbonsav-1,1-dimetiletil-észter

- A XCII. preparátumban leírtakkal analóg módon a CII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 53 %.

- 25 Olvadáspont: 105 C°.

101. példa

2-[[2-(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil]]-2-[[2-[[4-(4,5-dihidro-1H-
-imidazol-1-il)fenil]metil]metilamino]-2-oxoetil]amino]-2-oxo-
etil]amino]-N-metli-acetamid-trifluoracetát

Az 1. példában leírtakkal analóg módon a CIII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 99 %.

5 Olvadáspont: 106 C°.

CIV. preparátum

2-[4-[[[2-[[2-[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil]-2-propenilamino]acetil]amino]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-karbonsav-1,1-dimetiletil-észter

10 A XCII. preparátumban leírtakkal analóg módon a LXXXVII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 35 %.

Olvadáspont: 70 C°.

15 **102. példa**

2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil]-2-propenilamino]-N-[2-[[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]metilamino]-2-oxoetil]acetamid

20 Az 1. példában leírtakkal analóg módon ammónia hozzáadásával a CIV. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 84 %.

Olvadáspont: 90 C°.

103. példa

25 2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil]-2-propenilamino]-N-[2-[[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]metilamino]-2-oxoetil]acetamid-hidroklorid

A 6. példában leírtakkal analóg módon a 102. példa szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájá-

ban kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 54 %.

Olvadáspont: 125 C°.

CV. preparátum

5 2-[4-[8-[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil]-2-metil-3,6-dioxo-1,1-
-oxa-2,5,8-triazadodec-1-il]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-
-karbonsav-1,1-dimetiletil-észter

A XCII. preparátumban leírtakkal analóg módon a LXXI. preparátum szerint előállított savból kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés:
 10 76 %.

Olvadáspont: 80 C°.

104. példa

15 2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-metoxietil)amino]-N-[2-
-[[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]metilamino]-2-
-oxoetil]acetamid

A 102. példában leírtakkal analóg módon a CV. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva törtfehér színű szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 99 %.

20 Olvadáspont: 76 C°.

105. példa

2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil](2-metoxietil)amino]-N-[2-
-[[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]metilamino]-2-
-oxoetil]acetamid-hidroklorid

25 A 6. példában leírtakkal analóg módon a 104. példa szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 85 %.

Olvadáspont: 130 C°.

CVI. preparátumN-Metil-2,3-diklórbenzolszulfonamid

- 5 Az LVII. preparátumban leírtakkal analóg módon 2,3-diklórbenzolszulfonil-kloridból kiindulva kapjuk meg a cím szerinti vegyületet, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő reakcióban.

CVII. preparátumN-2-[[(2,3-Diklórfenil)szulfonil]metilamino]acetil]glicin-etil-észter

- 10 A LXXII. preparátumban leírtakkal analóg módon a CVI. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva kapjuk meg a cím szerinti vegyületet, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő reakcióhoz.

CVIII. preparátum

- 15 N-2-[[(2,3-Diklórfenil)szulfonil]metilamino]acetil]glicin

Az LIX. preparátumban leírtakkal analóg módon a CVII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 55 %.

- 20 Olvadáspont: 147 C°.

CIX. preparátum2-[4-[[[2-[[2-[[(2,3-Diklórfenil)szulfonil]metilamino]acetyl]amino]acetyl]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-karbonsav-1,1-dimetiletil-észter

- 25 A XCII. preparátumban leírtakkal analóg módon a CVIII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 59 %.

Olvadáspont: 88 C°.

106. példa

2-[[[(2,3-Diklórfenil)szulfonil]metilamino]-N-[2-[[[4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]fenil]metil]metilamino]-2-oxoetil]acetamid-trifluoracetát

- 5 Az 1. példában leírtakkal analóg módon a CIX. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 80 %.

Olvadáspont: 100 C°.

10 **CX. preparátum**

N-[2-[[[(2,4-Diklórfenil)szulfonil]metilamino]acetyl]glicin

A LXXXIX-XCI. preparátumokban leírtakkal analóg módon 2,4-diklórbenzolszulfonil-kloridból kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés:

15 30 %.

Olvadáspont: 179 C°.

CXI. preparátum

2-[4-[[[2-[[2-[[[(2,4-Diklórfenil)szulfonil]metilamino]acetyl]amino]acetyl]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-karbonsav-1,1-dimetiletil-észter

20

A LXIV. preparátumban leírtakkal analóg módon a CX. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 68 %.

- 25 Olvadáspont: 72 C°.

107. példa

2-[[[(2,4-Diklórfenil)szulfonil]metilamino]-N-[2-[[[4-(4,5-dihidro-1-imidazol-2-il)fenil]metil]metilamino]-2-oxoetil]acetamid-trifluoracetát

Az 1. példában leírtakkal analóg módon a CXI. preparátumból kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 99 %.

Olvadáspont: 90 C°.

5 108. példa

2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil]metilamino]-N-[2-[metil-[4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-2-oxoetil]acetamid

10 Az LVI. preparátumban leírtakkal analóg módon az LIX: preparátum szerint előállított savból és N-metil-1-pirrolidinbutánamidből kiindulva sárga színű olaj formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 91 %.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ: 8,01 (m, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,64 (d, 1H); 3,99 (s, 2H); 3,94 (m, 2H); 3,26 (m, 6H); 2,91 (s) és 2,80 (s) (teljes 3H); 2,88 (s, 3H); 2,50 (s, 3H); 2,38 (m, 2H);
15 1,65 (s, 4H); 1,44 (m, 4H).

109. példa

2-[[[(2,4-Diklór-3-metilfenil)szulfonil]metilamino]-N-[2-[metil-[4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-2-oxoetil]acetamid-fumarát

127 mg (0,25 mmól) 108. példa szerint előállított vegyületet 6
20 ml metanolban feloldunk, és hozzáadunk 29 mg (0,25 mmól) fumársavat. A reakcióelegyet 15 percig keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 10 ml vízben feloldjuk, majd liofilizáljuk. 145 mg cím szerinti vegyületet kapunk amorf szilárd anyag formájában. Kitermelés: 93 %.

25 ¹H-NMR (250 MHz, DMSO) δ: 8,04 (m, 1H); 8,01 (d, 1H); 7,64 (d, 1H); 5,51 (s, 2H); 4,00 (s, 2H); 3,95 (t, 2H); 3,28 (m, 2H); 2,87 (m, 12H); 2,49 (s, 3H); 1,81 (s, 4H); 1,49 (m, 4H).

CXII. preparátum

N-[2-[Metil-(1-naftalenilszulfonil)amino]acetyl]glicin

A CX. preparátumban leírtakkal analóg módon 1-naftalinszulfonil-kloridból kiindulva sárga színű szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 40 %.

Olvadáspont: 120 C°.

5 XCIII. preparátum

4,5-Dihidro-2-[4-[[metil-[2-[[2-[metil-(1-naftalenilszulfonil)amino]acetil]amino]metil]fenil]-1H-imidazol-1karbonsav-1,1-dimetil-etil-észter

10 A XCII. preparátumban leírtakkal analóg módon a CXII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 53 %.

Olvadáspont: 90 C°.

110 példa

15 N-[2-[[[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]metilamino]-2-oxoetil]-2-[metil-(1-naftalenilszulfonil)amino]acetamid-trifluoracetát

20 Az 1. példában leírtakkal analóg módon a CXIII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 88 %.

Olvadáspont: 115 C°.

CXIV. preparátum

N-[2-[Metil-(2-naftalenilszulfonil)amino]acetil]glicin

25 A CX. preparátumban leírtakkal analóg módon 2-naftalinszulfonil-kloridból kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 54 %.

Olvadáspont: 185 C°.

CXV. preparátum

4,5-Dihidro-2-[4-[[metil-2-[2-(metil-(2-naftalenilszulfonil)amino]acetil]amino]metil]fenil]-2H-imidazol-1-karbonsav-1,1-dimetil-észter

- 5 A XCII. preparátumban leírtakkal analóg módon a CXIV. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 62 %.

Olvadáspont: 89 C°.

10 **111. példa**

N-[2-[[[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]metilamino]-2-oxoetil]-2-[metil-(2-naftalenilszulfonil)amino]acetamid-trifluoracetát

- 15 Az 1. példában leírtakkal analóg módon a CXV. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 85 %.

Olvadáspont: 101 C°.

CXVI. preparátum20 **N-Ciklopropil-2,6-diklórbenzolszulfonamid**

A LXXXIX. preparátumban leírtakkal analóg módon ciklopropánaminból kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 99 %.

Olvadáspont: 76 C°.

25 **CXVII. preparátum**

N-[2-[Ciklopropil-[(2,6-diklórfenil)szulfonil]amino]acetil]glicin-etil-észter

A XC. preparátumban leírtakkal analóg módon a CXVI. prepa-

rátum szerint előállított vegyületből kiindulva sárga színű szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 76 %.

Olvadáspont: 125 C°.

5 CXVIII. preparátum

N-[2-[Ciklopropil-[(2,6-diklórfenil)szulfonil]amino]acetyl]glicin

A XCI. preparátumban leírtakkal analóg módon a CXVII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 62 %.

Olvadáspont: 164 C°.

CXIX. preparátum

2-[4-[[[2-[2-[Ciklopropil-[(2,6-diklórfenil)-szulfonil]amino]acetyl]amino]acetyl]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-karbonsav-1,1-dimetiletil-észter

A CXII. preparátumban leírtakkal analóg módon a CXVIII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 55 %.

20 Olvadáspont: 66 C°.

112. példa

2-[Ciklopropil[(2,6-diklórfenil)szulfonil]amino]-N-[2-[[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]-metil]metilamino]-2-oxoetil]-acetamid-trifluoracetát

25 Az 1. példában leírtakkal analóg módon a CXIX. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 71 %.

Olvadáspont: 118 °C.

CXX. preparátumN-Ciklopropil-2,3-diklórbenzolszulfonamid

A CVI. preparátumban leírtakkal analóg módon ciklopropán-aminből kiindulva törtfehér színű szilárd anyag formájában
5 kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 50 %.

Olvadáspont: 140 °C

CXXI. preparátumN-[2-[Ciklopropil-(2,3-diklórfenil)-szulfonil]amino]acetyl]glicin-etil-észter

10 A XC. preparátumban leírtakkal analóg módon a CXX. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 89 %.

Olvadáspont: 155 °C.

15 CXXII. preparátumN-[2-[Ciklopropil-[2,3-diklórfenil)-szulfonil]amino]acetyl]glicin

A XCI. preparátumban leírtakkal analóg módon a CXII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva törtfehér színű szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 72 %.

Olvadáspont: 174 °C.

CXXIII. preparátum2-[4-[[[2-[[2-Ciklopropil-[(2,3-diklórfenil)szulfonil]amino]acetyl]amino]acetyl]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-karbonsav-1,1-dimetiletil-észter

25 A XCII. preparátumban leírtakkal analóg módon a CXXII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Ki-

termelés: 67 %.

Olvadáspont: 98 °C.

113. példa

5 2-[Ciklopropil-[(2,3-diklórfenil)szulfonil]amino]-N-[2-[[[4-(4,5-
-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]metilamino]-2-oxoetil]-
-acetamid-trifluoracetát

10 Az 1. példában leírtakkal analóg módon a CXXIII. preparátum
 szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag
 formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés:
 84 %.

Olvadáspont: 88 °C.

CXXIV. preparátum

2-Klór-N-ciklopropil-benzolszulfonamid

15 A CXVI. preparátumban leírtakkal analóg módon 2-klórben-
 zolszulfonil-kloridból kiindulva fehér szilárd anyag formájában
 kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 82 %.

Olvadáspont: 117 °C.

CXXV. preparátum

20 N-[2-[[[(2-Klórfenil)szulfonil]ciklopropilamino]acetyl]glicin-etil-
-észter

A CXXIV. preparátumban leírtakkal analóg módon a CXIV.
 preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva kapjuk
 meg a cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag formájában.
 Kitermelés: 93 %.

25 Olvadáspont: 98 °C.

CXXVI. preparátum

N-[2-[[[(2-Klórfenil)szulfonil]ciklopropilamino]acetyl]glicin

A XCI. preparátumban leírtakkal analóg módon a CXXV. pre-

parátum szerint előállított vegyületből kiindulva sárga színű szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 72 %.

Olvadáspont: 125 °C.

5 CXXVII. preparátum

2-[4-[[[2-[[2-[[2-(Klórfenil)szulfonil]ciklopropilamino]acetil]amino]acetil]metil-amino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-karbonsav-2,2-dimetiletil-észter

- 10 A CXII. preparátumnál leírtakkal analóg módon a CXXVI. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 75 %.

Olvadáspont: 70 °C.

15 114. példa

2-[[[(2-Klórfenil)szulfonil]ciklopropilamino]-N-[2-[[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]metilamino]-2-oxoetil]acetamid-trifluoracetát

- 20 Az 1. példában leírtakkal analóg módon a CXXVII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva . Kitermelés: 76 %.

Olvadáspont: 106 °C.

CXXVIII. preparátum

2-[[[(2,6-Diklórfenil)szulfonil]amino]acetamid

- 25 A CXVI. preparátumnál leírtakkal analóg módon 2-amino-acetamidből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 54 %.

Olvadáspont: 164 °C.

CXXIX. preparátum

N-[2-[(2-Amino-2-oxoetil)](2,6-diklórfenil)szulfonil]amino]-
acetil]glicin-etil-észter

- 5 A II. preparátumnál leírtakkal analóg módon a CXXVII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva bézs színű szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 31 %.

Olvadáspont: 178 °C.

CXXX. preparátum

- 10 N-[2-[(2-Amino-2-oxoetil)](2,6-diklórfenil)szulfonil]amino]-
-acetil]glicin

- 15 A LXXV. preparátumnál leírtakkal analóg módon a CXXIX. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva bézs színű paszta formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 99 %.

¹H-NMR (250 MHz, DMSO) δ: 8,61 (t, 1H); 7,68 (s, 1H); 7,61 (m, 2H); 7,52 (dd, 1H); 7,10 (s, 1H) 4,21 (s, 2H); 4,08 (s, 2H); 3,74 (d, 2H).

CXXXI. preparátum

- 20 2-[4-[[[2-[[2-[(2-Amino-2-oxoetil)](2,6-diklórfenil)szulfonil]amino]acetil]amino]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-
-imidazol-1-karbonsav-1,1-dimetiletal-észter

- 25 A VI. preparátumnál leírtakkal analóg módon a CXXX. és LXIII. preparátum szerint előállított vegyületekből kiindulva színtelen paszta formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 15 %.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,47 (m, 5H); 7,32 (m, 2H); 7,21 (m, 2H); 5,75 (s, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,26 (s, 2H); 4,1 (m, 4H); 3,96 (m, 4H); 2,87 (sm 3H); 1,27 (s, 9H).

115. példa

2-[(2-Amino-2-oxoetil)[(2,6-diklórfenil)szulfonil]amino]-N-[2-
-[[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]metilamino]-2-
-oxoetil]acetamid-trifluoracetát

- 5 Az 1. példában leírtakkal analóg módon a CXXXI. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 90 %.

Olvadáspont: 124 C°.

10 **CXXXII. preparátum**

2-[[[(2,3-Diklórfenil)szulfonil]amino]acetamid

A CVI. preparátumnál leírtakkal analóg módon 2-amino-acetamidből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 54 %.

- 15 Olvadáspont: 152 C°.

CXXXIII. preparátum

N-[2-[(2-Amino-2-oxoetil)-[(2,3-diklórfenil)szulfonil]amino]ace-
til]glicin-etil-észter

- 20 A II. preparátumnál leírtakkal analóg módon a CXXXII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva bézs színű szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 46 %.

Olvadáspont: 208 C°.

CXXXIV. preparátum

- 25 N-[2-[(2-Amino-2-oxoetil)-[(2,3-diklórfenil)szulfonil]amino]ace-
til]glicin

A LXXV. preparátumnál leírtakkal analóg módon a CXXXIII. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva bézs színű

szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 99 %.

Olvadáspont: 110 C°.

CXXXV. preparátum

- 5 2-[4-[[[2-[2-[(2-Amino-2-oxoetil)-[(2,3-diklórfenil)szulfonil]-amino]acetil]amino]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-karbonsav-1,1-dimetiletil-észter

A VI. preparátumnál leírtakkal analóg módon a CXXXIV. és LXIII. preparátum szerint előállított vegyületekből kiindulva
10 fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 64 %.

Olvadáspont: 118 C°.

116. példa

- 15 2-[(2-Amino-2-oxoetil)-[(2,3-diklórfenil)szulfonil]amino]-N-[2-[[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]metilamino]-2-oxo-etil]acetamid-trifluoracetát

Az 1. példában leírtakkal analóg módon a CXXXV. preparátum szerint előállított vegyületből kiindulva fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés:
20 71 %.

Olvadáspont: 122 C°.

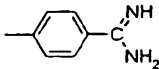
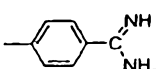
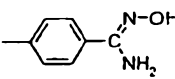
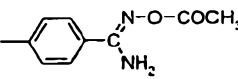
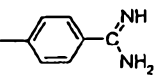
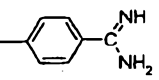
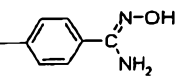
A fentiekben ismertetett találmány szerinti vegyületek kémiai szerkezetét az 1., 2. és 3. táblázatban foglaljuk össze, az 1. táblázatban olyan vegyületek szerepelnek, ahol R jelentése feniletil-csoport, a 2. táblázatban olyanok, ahol R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, és a 3. táblázatban azok a vegyületek, ahol az X szubsztituens jelentése metilcsoporttól eltérő.
25

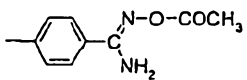
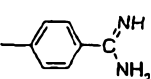
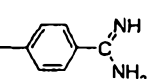
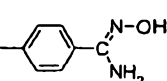
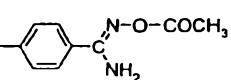
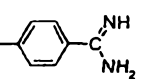
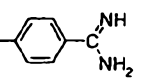
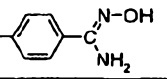
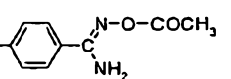
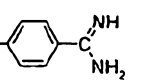
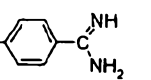
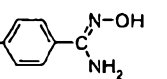
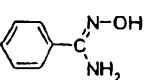
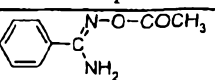
1. táblázat

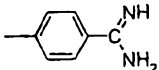
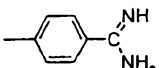
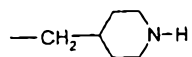
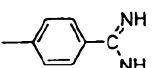
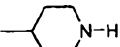
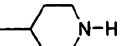
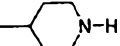
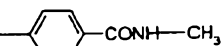
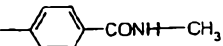
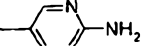
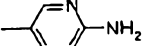
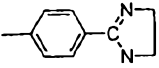
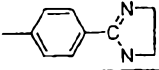
(I/1) általános képletű vegyületek

5

10

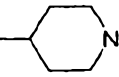
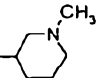
Példa száma	R_1	R_2	n	Só
1	$-(CH_2)_4-NH_2$		1	TFA
2	$-(CH_2)_3-NH_2$		1	TFA
3	$-(CH_2)_3-N$ 		1	-
4	$-(CH_2)_3-N$ 		1	-
5	$-(CH_2)_3-N$ 		1	-
6	$-(CH_2)_3-N$ 		1	2HCl
7	$-(CH_2)_2-N$ 		1	-

8	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}$ 		1	-
9	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}$ 		1	-
10	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}$ 		1	2HCl
11	$-(\text{CH}_2)_4-\text{N}$ 		1	-
12	$-(\text{CH}_2)_4-\text{N}$ 		1	-
13	$-(\text{CH}_2)_4-\text{N}$ 		1	-
14	$-(\text{CH}_2)_4-\text{N}$ 		1	2HCl
15	$-(\text{CH}_2)_4-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	-
16	$-(\text{CH}_2)_4-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	-
17	$-(\text{CH}_2)_4-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	-
18	$-(\text{CH}_2)_4-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	2HCl
19	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	
20	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	2HCl
21	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	

22	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	
23	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	2HCl
24			1	2TFA
25	$-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$		1	2TFA
26	$-(\text{CH}_2)_4-\text{OH}$		1	1TFA
27	$-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-\text{COCH}_3$		1	1 TFA
28	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}$ 		1	-
29	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}$ 		1	1HCl
30	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}$ 		1	
31	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}$ 		1	2HCl
32	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	2	
33	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	2	2HCl
34	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	
35	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	2HCl

36	-CH ₃		1	
37	-CH ₃		1	
38	-CH ₃		1	
39	-CH ₃		1	1HCl
40	-CH ₃		1	
41	-CH ₃		1	1HCl
42	H		1	
43	H		1	
44	H		1	
45	H		1	1HCl
46			1	2TFA
47			1	2TFA
48			1	2TFA
49			1	2TFA

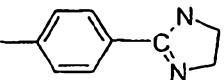
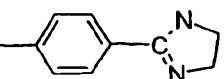
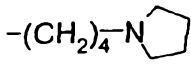
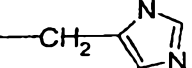
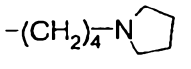
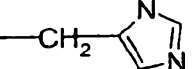
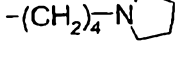
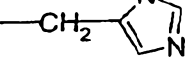
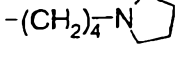
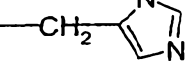
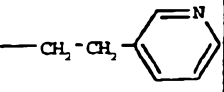
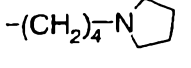
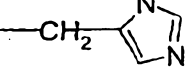
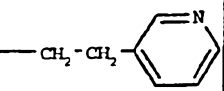
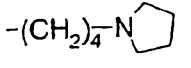
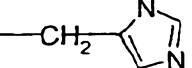
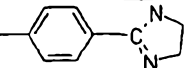
50			1	2TFA
51			1	2TFA
52			1	2TFA
53			1	2TFA
54			1	2TFA
55			1	2TFA
56			1	2TFA
57			1	2TFA
58			1	2TFA
59			1	2TFA
60			1	2TFA
61			3	2TFA

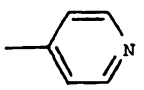
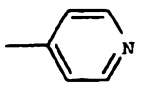
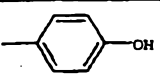
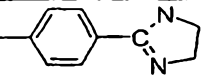
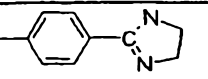
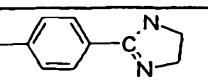
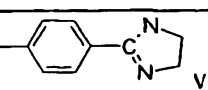
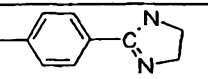
62	$-(CH_2)_5-N(CH_3)_2$	$-CH_2-NH_2$	3	2TFA
63	$-(CH_2)_2-N$ 	$-CH_2-NH_2$	3	2TFA
64	$-(CH_2)_2-N$ 	$-CH_2-NH_2$	3	2TFA
65	$-(CH_2)_2$ 	$-CH_2-NH_2$	3	2TFA
66	$-CH_2$ 	$-CH_2-NH_2$	3	2TFA
67	$-CH_2$ 	$-CH_2-NH_2$	3	2TFA
68	$-CH_2$ 	$-CH_2-NH_2$	3	2TFA
69	$-(CH_2)_2-N$ 	$-CH_2-NH_2$	3	2TFA
70	$-(CH_2)_2-N$  $-CH_3$	$-CH_2-NH_2$	3	2TFA
71	$-(CH_2)_2$ 	$-CH_2-NH_2$	3	2TFA
72	$-(CH_2)_3$ 	$-CH_2-NH_2$	3	2TFA
73	$-(CH_2)_3$ 	$-CH_2-NH_2$	3	2TFA

74	$-(\text{CH}_2)_3-$ 	$-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	3	2TFA
75	$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	3	1TFA
76	$-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	3	1TFA
77	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	3	1TFA
78	$-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{O}-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	3	1TFA
79	$-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{O}-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	3	1TFA
80	$-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$	$-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	3	2TFA
81	$-(\text{CH}_2)_4-\text{N}$ 	$-\text{CH}_2-$ 	2	
82	$-(\text{CH}_2)_4-\text{N}$ 	$-\text{CH}_2-$ 	2	2HCl

2. táblázat

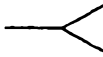
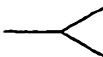
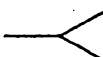
(1/2) általános képletű vegyületek

5	Példa száma	R	R ₁	R ₂	n	Só
	83	CH ₃	CH ₃		1	
10	84	CH ₃	CH ₃		1	HCl
	85	H			2	-
	86	H			2	2HCl
	87	-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃			2	-
	88	-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃			2	2 HCl
	89				2	-
	90				2	3TFA
	91	-CH ₂ -CO-NH ₂	CH ₃		1	TFA

Ex	R	R ₁	R ₂	n	Sel
93	-CH ₂ -CH=CH ₂	-(CH ₂) ₄ -N 	-CH ₂ - 	2	-
94	-CH ₂ -CH=CH ₂	-(CH ₂) ₄ -N 	-CH ₂ - 	2	2HCl
96	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -N 		3	-
97	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -N 		3	2HCl
98	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -N 		1	-
101	-CH ₂ -CO-NH-CH ₃	CH ₃		1	TFA
102	-CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₃		1	-
103	-CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₃		1	HCl
104	CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃	CH ₃		1	-
105	CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃	CH ₃		1	HCl
108	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -N 	3	-
109	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -N 	3	Fumarate

3. táblázat

(I/3) általános képletű vegyületek

Példa száma	X	Y	Z	R
95	H	H	Cl	CH ₃
99	H	H	H	CH ₃
100	Cl	Cl	er H	CH ₃
106	Cl	H	H	CH ₃
107	H	Cl	H	CH ₃
112	H	H	Cl	
113	Cl	H	H	
114	H	H	H	
115	H	H	Cl	CH ₂ CONH ₂
116	Cl	H	H	CH ₂ CONH ₂

Valamennyi 3. táblázatban szereplő vegyület trifluorecetsavsó formában szerepel.

A vegyületek biológiai hatásának vizsgálata

Megvizsgáltuk a találmány szerinti vegyületek fájdalomcsillapító hatását, az egérnél a formaldehiddel kiváltott fájdalom vizsgáló teszt segítségével [lásd Shibata, M., Ohkubo, T., Takahashi, J. & R. Inoki, Modified formalin test: characteristic biphasic pain response, Pain, 38, 347-352]. Röviden, a vizsgálatot úgy végezzük, hogy formaldehidet (0,92 %-os fiziológias oldatban) adagolunk a hátsó lábba, és feljegyezzük a nyalogatás időtartamát, amely jellemző a fájdalom intenzitására. A feljegyzést az injekció után 0-5. percben (1. fázis) és 15-30. percben (2. fázis) végezzük. A formaldehid által kiváltott második nyalogatási fázisban a gátlás százalékát adjuk

meg az alábbi táblázatban néhány találmány szerinti vegyület esetében.

Példa szám	Dózis	Az adagolás módja	A 2. nyalogatási fázisban a gátlás %-ban
14	10	i.p.	93
82	10	i.p.	63
84	30	i.p.	57
25	30	s.c.	87
23	30	s.c.	98
24	10	s.c.	76
35	10	s.c.	92

i.p.: intraperitoneális

5 s.c.: szubkután

Az eredményekből látható, hogy a találmány szerinti vegyületek adagolása után a fájdalom igen jelentősen csökken.

10 Az előző vizsgálatban nyert eredmények alapján a találmány szerinti vegyületeket megvizsgáltuk egy olyan tesztben, amely a bradikinin B1 receptorával kapcsolatban mutatja ki a vegyületek hatását.

Ebben a vizsgálatban emberi köldök vénát alkalmazunk, és a vizsgálatot az alábbiak szerint végezzük:

15 15-25 cm hosszú emberi köldök-zsinórt gyűjtünk, közvetlenül

a keletkezése után, és ezeket azonnal egy alábbi összetételű Krebs-oldatot tartalmazó flakonba helyezzük (az összetételt mmól-ban adjuk meg): NaCl 119; KCl 4,7; KH_2PO_4 1,18; MgSO_4 1,17; NaHCO_3 25; CaCl_2 2,5; glükóz 5,5; EDTA 0,026; 5 ezután azt 4 C°-on tároljuk.

A köldökzsinórt Krebs-oldat alatt vágjuk fel a köldök-véna kiszabadítása céljából. A vénát megtisztítjuk a rátapadt szövetektől, és kis, 3-4 mm széles gyűrűkre vágjuk. Az endotéliumot óvatosan fejtjük le olymódon, hogy a vénát enyhén dörzsölővé tett 1-es számú vékony katéter beömlő nyílásába bevezetjük. 10

A bradikinin B_1 receptor expressziójának kiváltása céljából a véna szegmenseket 37 C°-on 25 ml-es edényben 16 órán keresztül EMEM tenyésztő közegben inkubáljuk, amely közeg 15 95 % oxigént és 5 % CO_2 keverékkel van oxigénben dúsítva, és amelyhez az alábbi antibiotikumokat adagoljuk: penicillin 10 000 UI/ml és sztreptomycin 10 000 UG/ml. Másnap a véna gyűrűket rozsdamentes acél hordozóra szereljük, amelyhez izometriás érzékelő kapcsolódik, és amely 95 % oxigén és 20 5 % CO_2 keverékével oxigénben dúsított Krebs-oldatot tartalmazó, 37 C°-ra termosztált, 8 ml-es izolált szerv kádba helyezzük.

Egy órás pihentetés után, amely alatt a gyűrűket 5-6-szor leöblítjük a Krebs-oldattal (amelyet a művelet teljes időtartama alatt 37 C° hőmérsékleten tartunk, és a 95 % oxigén + 5 % CO_2 keverékkel oxigénben dúsítunk), majd a vénát fokozatosan 1 g feszültségnek vetjük alá. Amikor a feszültség már stabil, körülbelül 45 perc elteltével, a Krebs-oldatot ugyanilyen összetételű túlkáliumozott oldattal helyettesítjük (KPSS: 30 37 C°-os), amely nátrium-klorid helyett 125 mmól kálium-kloridot tartalmaz.

A sorozatos öblítés, pihentetés és a feszültség újra beállítása után a KPSS oldattal végzett újabb depolarizáció révén meghatározzuk minden szegmens maximális összehúzódását.

5 Egy újabb pihentetési periódus után, amely alatt folyamatosan beállítjuk az 1 g feszültséget, az izolált szerv fürdőhöz az alábbi vegyületeket adagoljuk: mepiramin (1 μmol), atropin (1 μmol), indometacin (3 μmol), LNA (30 μmol), kaptopril (10 μmol), DL-tiorfán (1 μmol) és nifedipin (0,1 μmol).

10 20 perccel később az izolált szervfürdőbe adagoljuk a vizsgálandó molekulát vagy a molekula oldószerét. A molekulákat 10 μmol koncentrációban vizsgáljuk. Amennyiben olyan molekulát találunk, amelynek kielégítő mértékű az aktivitása, akkor azt alacsonyabb koncentrációkkal is megvizsgáljuk (például 1-0,1-0,01 μmol koncentrációban).

15 15 perces inkubálás után a véna szegmenseket összehúzzuk oly módon, hogy a kádban növekvő koncentrációban des-Arg¹⁰-Kallidint adagolunk (0,1 nmól - 30 000 nmól). Az EC₅₀ értékeket (amelyek azon hatékony agonista koncentrációk, amelyek a KPSS-sel kapott maximális reakció 50 %-ának kifejtéséhez szükségesek) a legkisebb négyzetek módszerével számoljuk.

20

A $\text{pK}_B = [-\log K_B]$ értéket az alábbi egyenletből kapjuk:

$$K_B = [A] / (\text{koncentráció arány} - 1)$$

ahol az [A] az antagonistá koncentráció és a (koncentráció arány) az antagonistá jelenlétében található EC₅₀ és az antagonistá nélküli EC₅₀ értékek közötti arányt jelenti. Ezen vizsgálat szerint a leírásban említett találmány szerinti vegyületek pK_B értéke 7 és 9 közötti.

25

A találmány szerinti vegyületek a fájdalom különböző formái kezelésére használhatók, ilyenek például a gyulladásos fájdalom túlérzékenység, az allodínia, a különböző, például a

30

következő állapotokkal együtt járó idegrendszeri fájdalom: cukorbetegség, neuropátiák (ülőideg összehúzódás, lumbágó), mindenféle sérülés, sebészeti beavatkozás (foghúzás, mandulakivétel), intersticiális cisztitisz, bél gyulladásos betegség,
5 rák.

Kimutattuk egyébként, hogy bizonyos találmány szerinti vegyületek lényegesen csökkentik a korábban már leírt módon egéرنél karragenin mellhártyába történő injektálása által kiváltott neutrofil migrációt [lásd A. L. F. Sampaio, G. A. Rae, &
10 M. G. M. O. Henriques, Participation of endogenous endothelins in delayed eosinophil and neutrophil recruitment in mouse pleurisy, *Inflamm. Res.*, 49, 170-176 (2000)].

A találmány szerinti vegyületek tehát talán alkalmazhatók az olyan betegségek kezelésére is, amelyek a neutrofilek felhalmozódásával járnak, mint amilyenek például a következők: az
15 akut légzési szorongás szindróma, a pszoriázis, a krónikus tüdőelzáródások, a bél gyulladásos betegségei és a reumás poliartritisz.

A találmány szerinti vegyületek biológiai vizsgálatok során kimutatott hatása jellemzően fájdalomcsillapító hatás, ezért a
20 vegyületek gyógyászati alkalmazását ez lehetővé teszi.

A találmány szerint javasoljuk az (I) általános képletű vegyületek, valamint ezek nem-toxikus savakkal alkotott sóinak alkalmazását gyógyszerek hatóanyagaként, amely gyógyszerek
25 emlősök, különösen ember kezelésére alkalmasak fájdalom vagy bizonyos olyan betegségek esetén, amelyekre jelentős neutrofil migráció jellemző.

Azon betegségek közül, amelyek legalább egy (I) általános képletű vegyület hatékony mennyiségének adagolásával kezelhetők, a következőket említhetjük: gyulladásos fájdalom
30 túlérzékenységek, neuropátiás fájdalmak, sérüléssel vagy

túlérzékenységek, neuropátiás fájdalmak, sérüléssel vagy rákkal együtt járó fájdalmak, bél gyulladásos megbetegedései, reumás poliarthritis, pszoriázis, krónikus tüdőelzáródások vagy az akut légzési szorongásos szindróma.

- 5 A hatóanyag dózis függ az adagolás módjától és a betegség fajtájától, általában azonban 0,05 és 10 mg/kg közötti. A tervezett kezelés függvényében az (I) általános képletű vegyületek vagy sóik kombinálhatók egyéb hatóanyagokkal, és szokásos vivőanyagokkal formálандók.
- 10 A gyors hatás elérése céljából, különösen amikor fájdalom kezeléséről van szó, a gyógyszert előnyösen injekció útján, például intramuszkuláris vagy szubkután injekcióval adagoljuk.

Szabadalmi igénypontok

1. N-(Fenilszulfonil)-glicin származék, **azzal jellemezve, hogy az alábbiak közül választjuk:**
- 5 i) (I) általános képletű vegyületek, ahol
W jelentése klóratom,
X jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy klóratom,
Y és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy klóratom vagy
- 10 X és W vagy X és Y a kapcsolódó szénatomokkal együtt fenilgyűrűt alkot,
R jelentése hidrogénatom, allilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy fenil-, metoxi-, piridil-, karboxamid- vagy N-metilkarboxamid-csoporttal szubsztituálva van,
- 15 R₁ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy (CH₂)_m-R'₂ általános képletű csoport,
n és m értéke egymástól függetlenül 1, 2, 3 vagy 4,
R₂ és R'₂ jelentése egymástól függetlenül (a), (b), (c), (d),
20 (e), (f), (g) vagy (h) általános képletű csoport, és
R₃ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
R₄ jelentése hidrogénatom, COCH₃, COOCH₃ vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
R₅ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
25 amely szubsztituátlan vagy fenilcsoporttal szubsztituálva van,
R₆ jelentése hidrogénatom vagy CONHC₂H₅ csoport,
R₇ jelentése hidrogénatom, (i), (j), (k), (l) vagy CONHCH₃

csoport,

R_8 jelentése hidrogénatom, NH_2 vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

p értéke 4, 5 vagy 6;

5 ii) a fenti (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sói.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, **azzal jellemezve, hogy** R jelentése fenilmetil-csoport.

10 3. Az 1. igénypont szerinti vegyület, **azzal jellemezve, hogy** R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, **azzal jellemezve, hogy**

15 R_1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy egy $(CH_2)_m-R'_2$ általános képletű csoport, ahol

m értéke 1, 2, 3 vagy 4,

R'_2 jelentése (a), (b), (c), (d), (f) vagy (g) általános képletű csoport, és

20 R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R_4 jelentése hidrogénatom, $COCH_3$ vagy $COOCH_3$ csoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R_5 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal szubsztituálva van,

25 R_6 jelentése hidrogénatom vagy $CONHC_2H_5$ általános képletű csoport,

R_8 jelentése hidrogénatom,

p értéke 4, 5 vagy 6.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, **azzal jellemezve, hogy**

5 R_2 jelentése (a), (c), (e), (g) vagy (h) általános képletű csoport,

R_3 jelentése hidrogénatom,

R_4 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metilcsoport,

10 R_5 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metilcsoport,

R_7 jelentése hidrogénatom, (i), (j), (k) vagy (l) képletű csoport vagy CONHCH_3 csoport,

R_8 jelentése hidrogénatom vagy NH_2 csoport.

15

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, **azzal jellemezve, hogy** R_1 vagy R_2 a szerkezetében tartalmaz egy "amidinil"-csoportot.

20 7. A 6. igénypont szerinti vegyület, **azzal jellemezve, hogy** R_2 jelentése fenilamidin-csoport.

8. A 6. igénypont szerinti vegyület, **azzal jellemezve, hogy** R_2 tartalmaz egy 2-imidazolil-csoportot.

25

9. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, **azzal jellemezve, hogy** az alábbiak közül választjuk:

N-[2-[[[4-(aminoiminometil)fenil]metil][4-(1-pirrolidinil)butil]-amino]-2-oxoetil]-2-[[[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil]-(2-feniletil)amino]acetamid-dihidroklorid

5 N-[2-[[[4-(aminoiminometil)fenil]metil][3-(dimetilamino)propil]-amino]-2-oxoetil]-2-[[[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil]-(2-feniletil)amino]acetamid-dihidroklorid

N-[2-[[[4-(aminoiminometil)fenil]metil](4-piperidiniletil)amino]-2-oxoetil]-2-[[[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil]-(2-feniletil)-amino]acetamid-dihidroklorid

10 N-[2-[(4-aminobutil)-(4-piperidinilmetil)amino]-2-oxoetil]-2-[[[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil]-(2-feniletil)amino]-acetamid-bisz-trifluoracetát

15 2-[[[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil]-(2-feniletil)amino]-N-[2-[[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-[3-(dimetilamino)propil]amino]-2-oxoetil]acetamid-dihidroklorid

2-[[[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil]metilamino]-N-[2-[[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]metilamino]-2-oxoetil]-acetamid-hidroklorid

20 2-[[[(2,4-diklór-3-metilfenil)szulfonil]-(2-feniletil)amino]-N-[2-[[[3-(1H-imidazol-5-il)propil][4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-2-oxoetil]acetamid-dihidroklorid.

10. Gyógyszerészeti készítmény, **azzal jellemezve, hogy** legalább egy fiziológiailag elfogadható vivőanyaggal együtt
25 tartalmaz legalább egy 1-9. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy annak savaddíciós sóját.

11. Egy 1-9. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület vagy savaddíciós sójának alkalmazása fáj-

dalom kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

12. Egy 1-9. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános
képletű vegyület vagy savaddíciós sójának alkalmazása gyul-
5 ladásos betegségek kezelésére szolgáló gyógyszer előállítá-
sára.

Tisztelettel:
a meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Baranyi Eva

szabadalmi ügyvivő

10

15

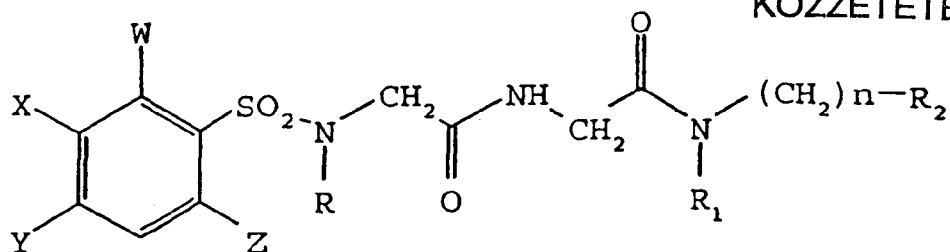
+ 5 lépés

Van Allen

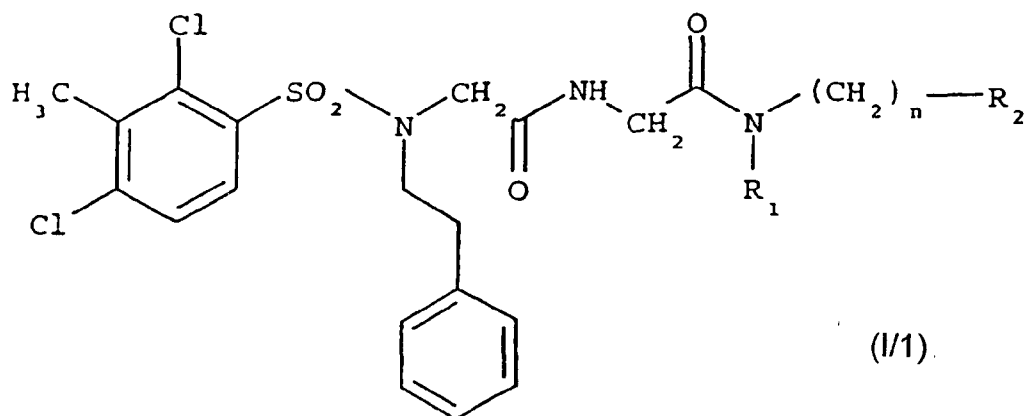
P 04 02507

31845

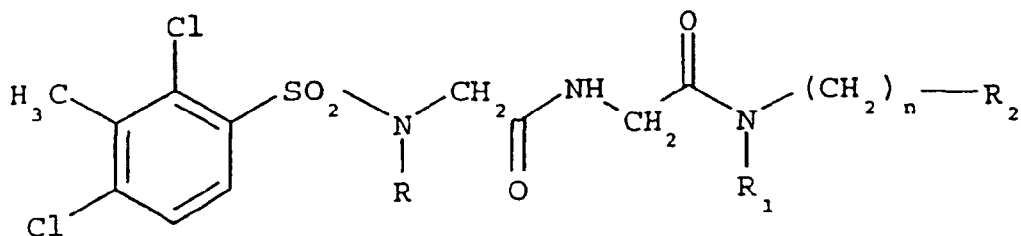
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY^{1/5}



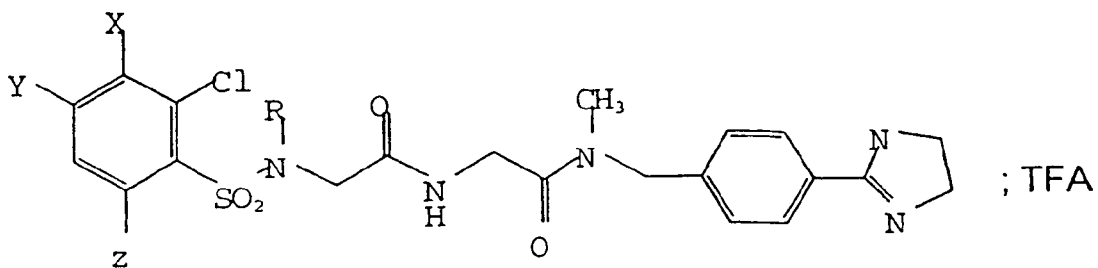
(I)



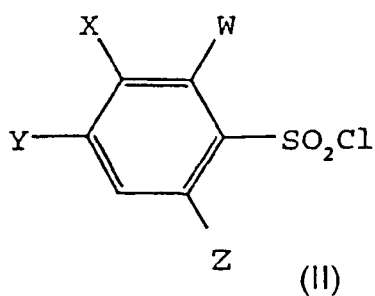
(II/1)



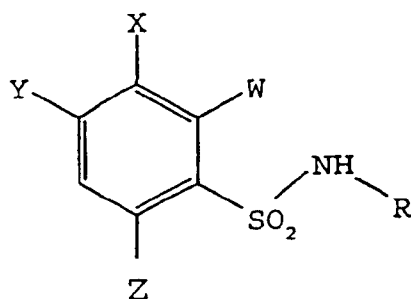
(II/2)



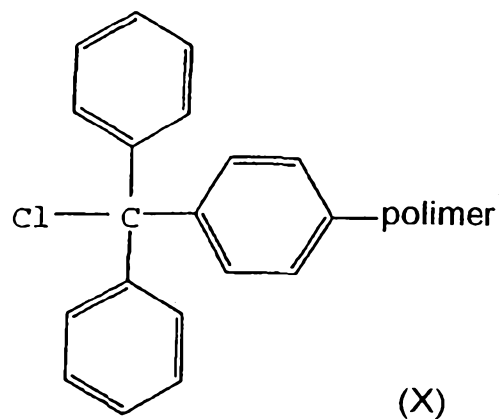
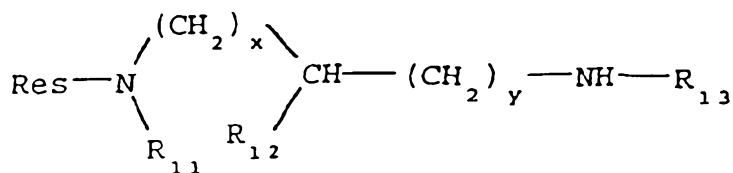
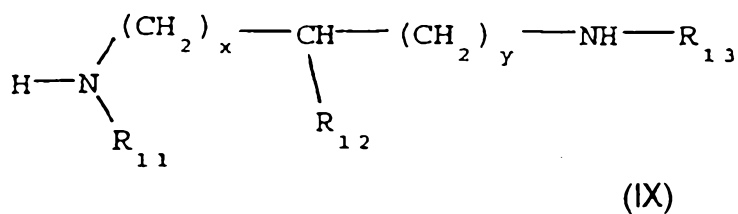
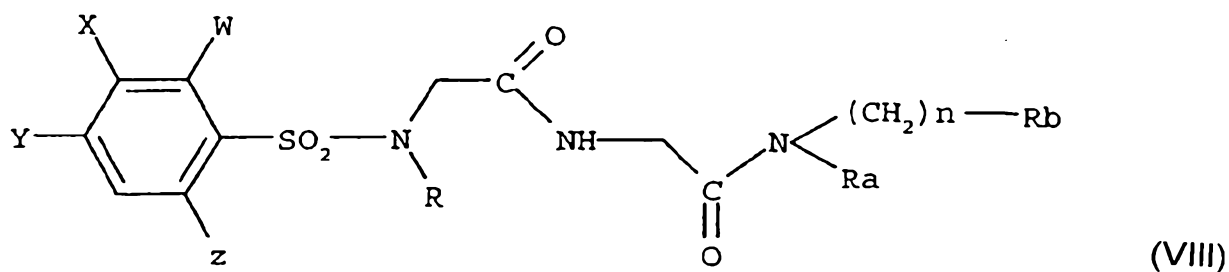
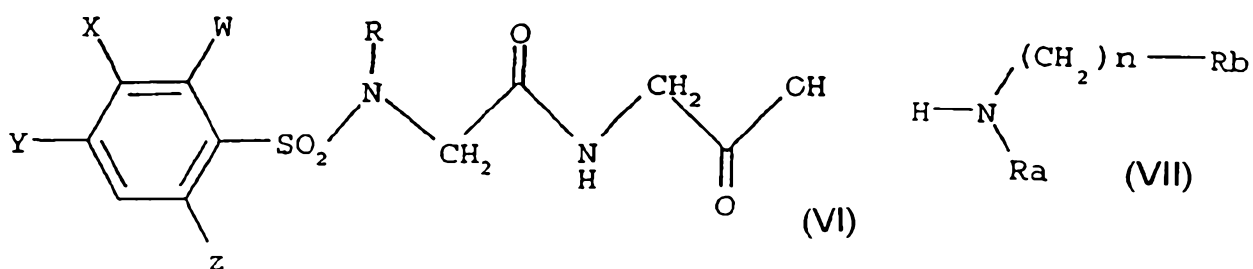
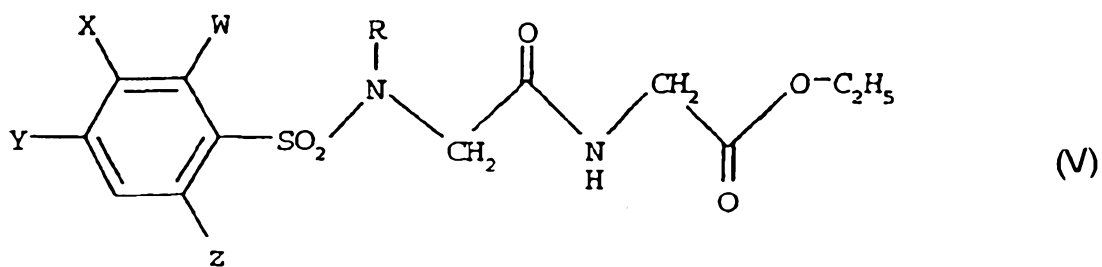
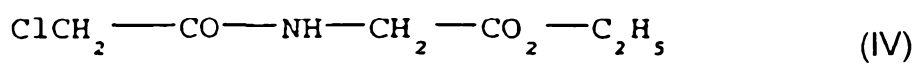
(II/3)

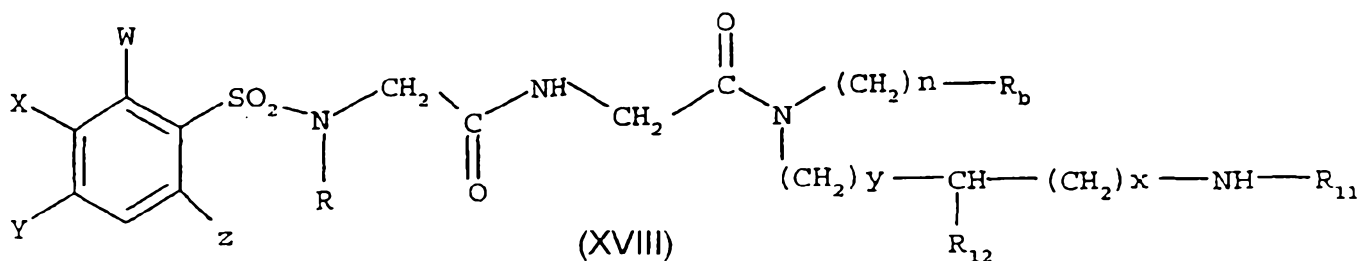
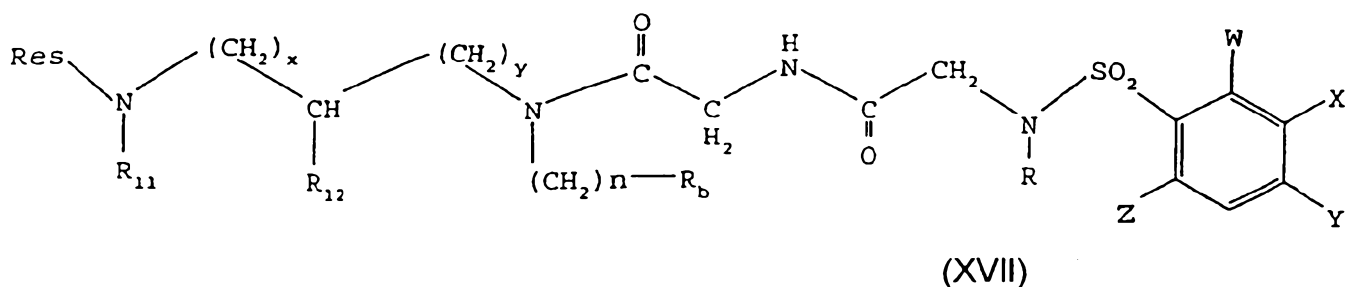
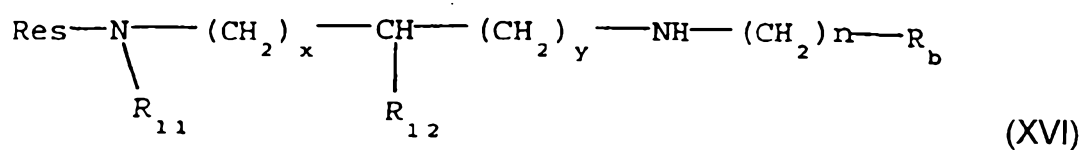
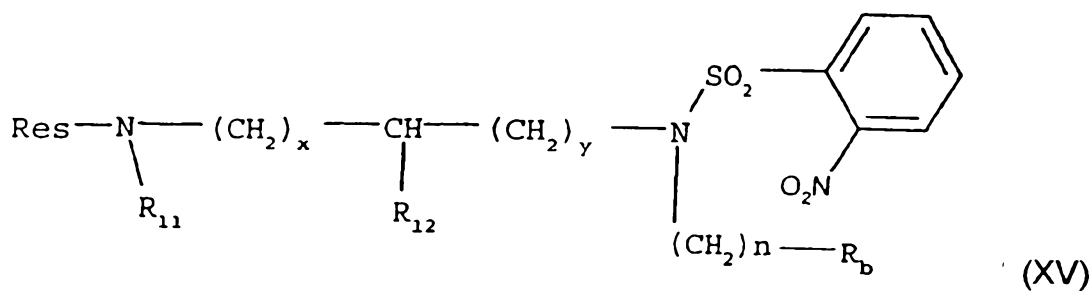
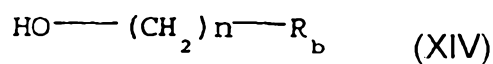
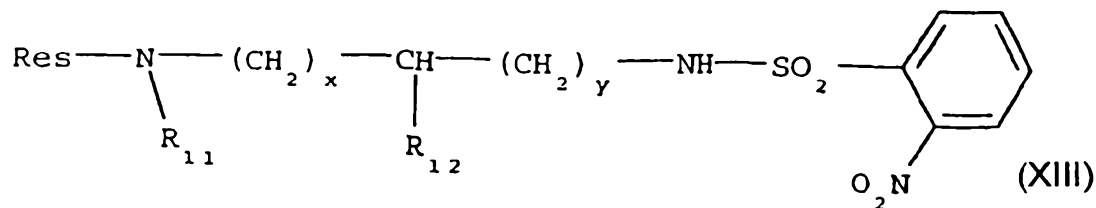
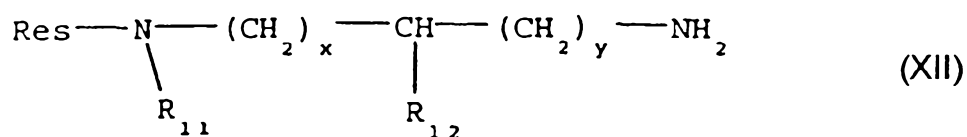


(II)

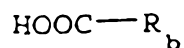


(III)

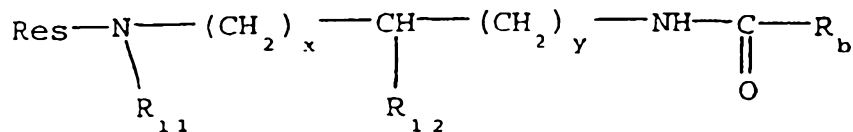




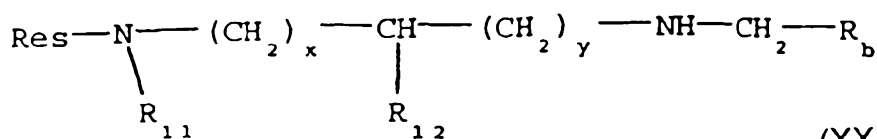
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



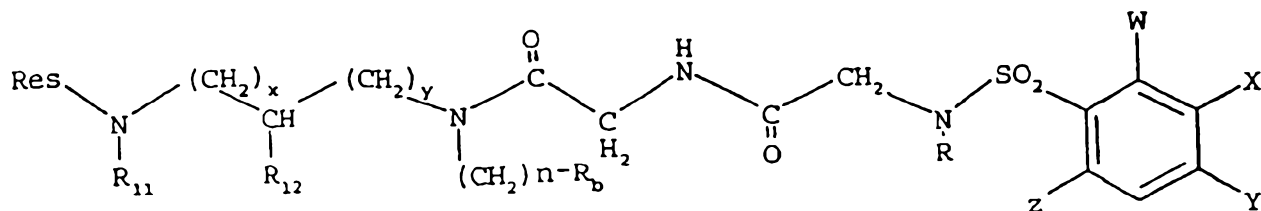
(XIX)



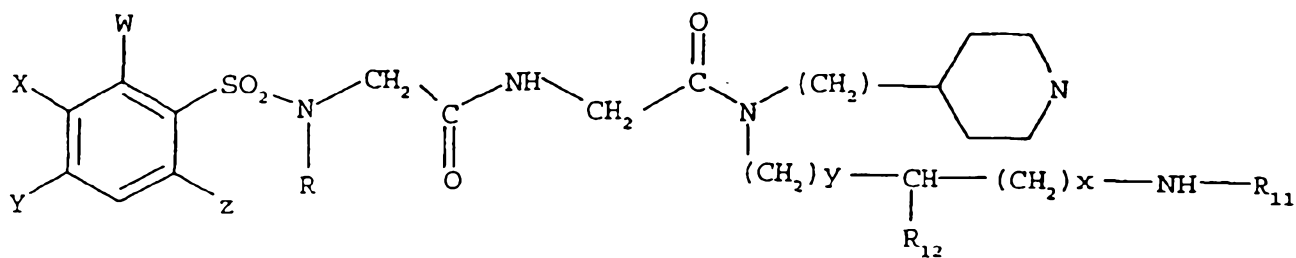
(XX)



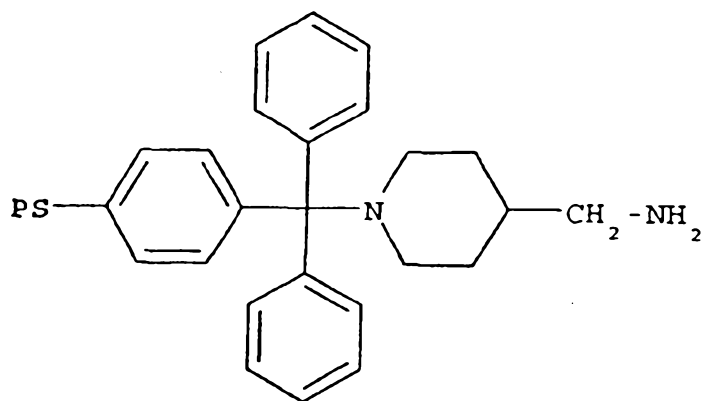
(XXI)



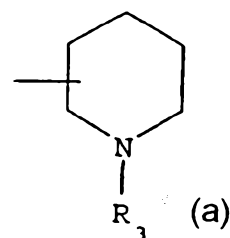
(XXII)



(XXIII)

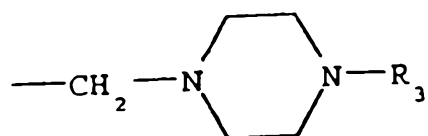


(A)

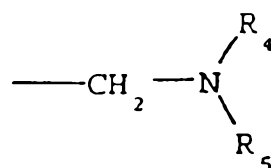


(a)

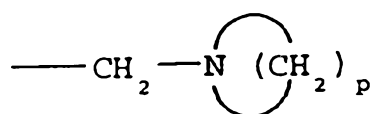
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



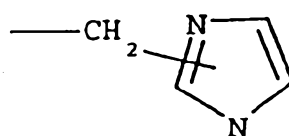
(b)



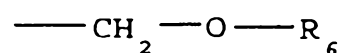
(c)



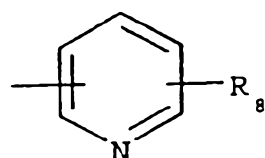
(d)



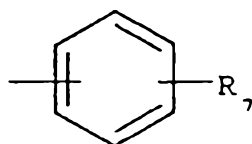
(e)



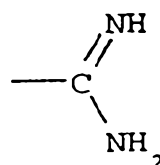
(f)



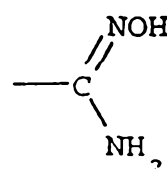
(g)



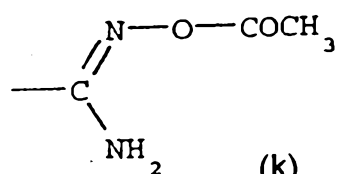
(h)



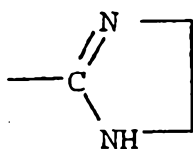
(i)



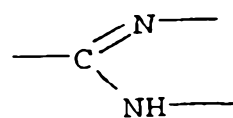
(j)



(k)



(l)



(m)

1. reakcióvázlat

