NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO (11) **312159** (13) B1

(51) Int Cl[7] C 07 C 311/37, C 07 D 209/88, 307/91, C 07 D 333/76, A 61 K 31/40, 31/34, A 61 K 31/38, 31/135, 31/18

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19983197	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1996.12.18, PCT/JP96/03689
(22) Inng. dag	1998.07.10		
(24) Løpedag	1996.12.18	(85) Videreføringsdag	1998.07.10
(41) Alm. tilgj.	1998.09.10	(30) Prioritet	1996.01.10, JP, 2576/96
(45) Meddelt dato	2002.04.02		

(71) Patenthaver Asahi Kasei KK,
2-6, Dojimahama 1-chome, Kita-ku, Osaka-shi, Osaka 530-8205, JP

(72) Oppfinner Shiro Miyoshi, Fuji-shi, Shizuoka, JP
Kohei Ogawa, Mishima-shi, Shizuoka, JP

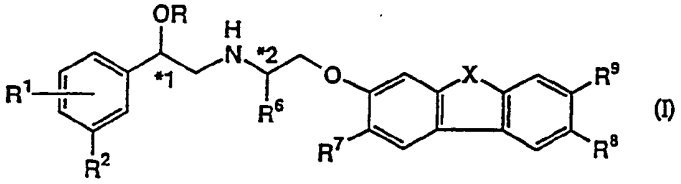
(74) Fullmektig Oslo Patentkontor AS, 0306 Oslo

(54) Benevnelse **Nye trisykliske forbindelser og medikamentsammensetninger inneholdende slike**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Foreliggende oppfinnelse vedrører en forbindelse representert ved den generelle formel (I) eller et salt derav:



(I)

hvor R representerer et hydrogenatom eller metyl, R^1 står for et hydrogenatom, halogenatom, hydroksy, benzyloksy, amino eller hydroksymetyl, R^2 står for et hydrogenatom, hydroksymetyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ eller nitro, hvor R^3 er et hydrogenatom, metyl, SO_2R^5, formyl eller $CONHR^{6'}$, hvor R^5 er lavere alkyl, benzyl eller $NR^4R^{4'}$, og $R^{6'}$ er et hydrogenatom eller lavere alkyl, og R^4 og $R^{4'}$ kan være like eller forskjellig fra hverandre, og hver står for et hydrogenatom, lavere alkyl eller benzyl, R^6 representerer et hydrogenatom eller lavere alkyl, X er et sekundært nitrogenatom, oksygenatom, svovelatom eller metylen, og hvis X er et sekundært nitrogenatom, oksygenatom eller svovelatom, står R^9 for et hydrogenatom, og enten R^7 eller R^8 er et hydrogenatom og den andre er et hydrogenatom, amino, acetylamino

eller hydroksy, eller hvis X er metylen, er både R^7 og R^8 et hydrogenatom, og R^9 står for et hydrogenatom, amino, acetylamino eller hydroksy, *1 indikerer et asymmetrisk karbonatom, og *2 indikerer at karbonatomet er asymmetrisk, forutsatt at R^6 er lavere alkyl, et medikament inneholdende en effektiv komponent av en forbindelse med formel (I) eller et salt derav, samt en fremgangsmåte for å fremstille en forbindelse med formel (I). Forbindelsene med formel (I) er nyttige for behandling av diabetes, obesitet og hyperlipemi.

Område for oppfinnelsen

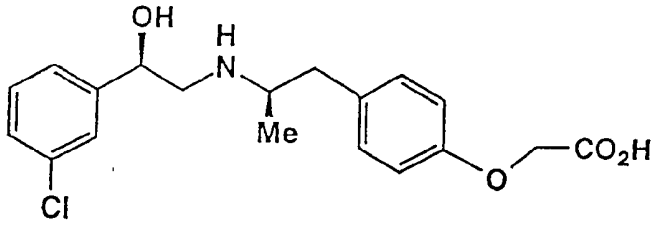
Foreliggende oppfinnelse vedrører nye trisykliske forbindelser og medikamentsammensetninger inneholdende slike trisykliske forbindelser, anvendelse av disse, samt en fremgangsmåte ved fremstilling. Videre omfatter oppfinnelsen forbindelser som angitt i kravene 16, 18 og 20 samt fremgangsmåter ved deres fremstilling som henholdsvis angitt i kravene 17, 19 og 21.

Bakgrunn for oppfinnelsen

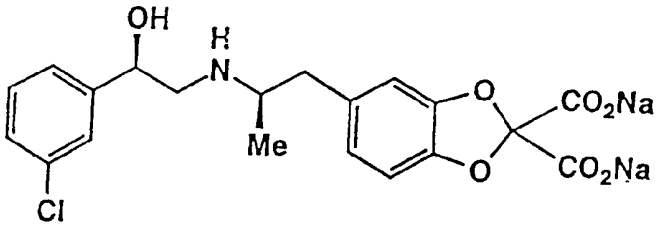
Tidligere var det akseptert at β-adrenalinreseptorer klassifiseres i to grupper, β1 og β2, hvor stimuleringen induserer en økning i hjertehastigheten, og stimulering med β2 frembringer relaksasjon i glattmuskelvevet og senking i blodtrykket. Arch et al. oppdaget en forbindelse som oppviser liten aktivitet på β1 og β2, men fremhever lipolysen av fettceller, fra hvilke de har klargjort forekomsten av en tredje reseptor [Nature, *309*, 163-165 (1984)]. Senere ble den primære struktur av denne klargjort [Emorine et al., Science, vol. 245, 1118-1121 (1989)], og reseptoren ble kalt β3.

I den senere tid er det blitt vist at forbindelser som utøver β3-aktivitet, er nyttige som medikament for forebyggende behandling av diabetes, obesitet, hyperlipemi, fordøyelsessykdommer og depresjon [Int. J. Obesity, *8* (suppl. 1), 93-102 (1984); Nature *309*, 163-165 (1984); USP nr. 5, 120, 766; Brit. J. Pharmacol., *103*, 1351-1356 (1991); Eur. J. Pharmacol., *219*, 193-201 (1992)].

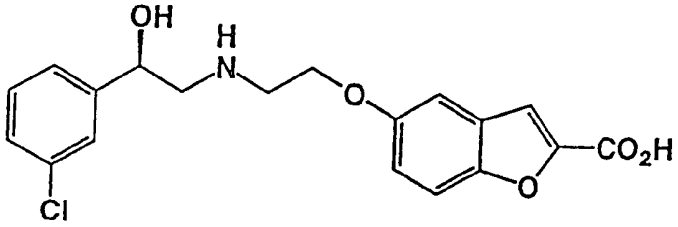
Forskjellige forbindelser med korrelasjon til β3 er blitt rapportert i litteraturen, for eksempel en forbindelse (BRL 37344) med følgende molekylstruktur:



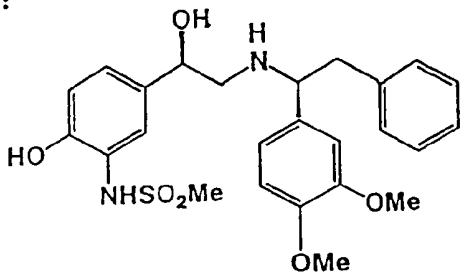
som beskrevet i EP 023 385 og i "Drugs of the Future", vol. 16, 797-800 (1991); en forbindelse (CL316, 243) med følgende molekylstruktur:



som beskrevet i EP 0 455 006 og J. Med. Chem., vol. 35, 3081-3084 (1992); en forbindelse med følgende molekylstruktur:

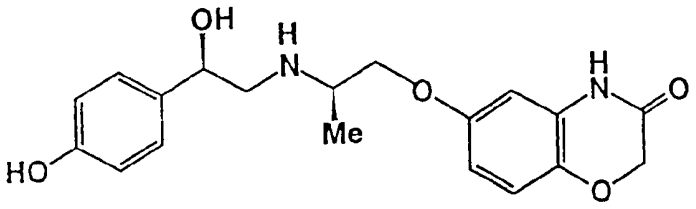


som beskrevet i WO9429290; og en forbindelse med følgende molekylstruktur:



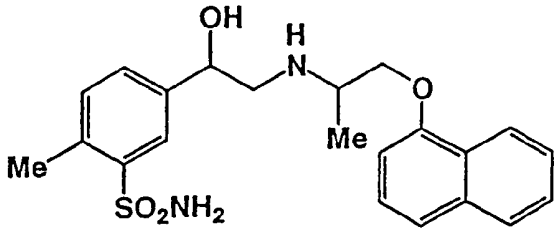
som beskrevet i EP 0 659 737 i eksempel 1 i denne. Alle disse forbindelser har en molekylstruktur som er forskjellig fra forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse.

Det var kjent en forbindelse som oppviste en funksjon for å øke den myokardiale kontraksjonsstyrke og for å antagonisere fedme, representert ved følgende strukturformel:

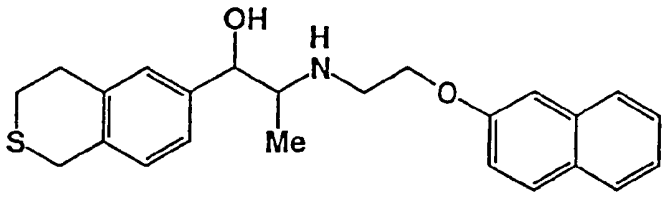


som beskrevet i EP 171 702, og denne atskiller seg fra forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse ved at den har en sterk farmakologisk aktivitet på hjertet og har en molekylstruktur som er helt forskjellig fra strukturen for forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse.

Videre beskrives en forbindelse som utøver en α,β-blokkerende aktivitet, nemlig en funksjon for å senke blodtrykket, representert ved følgende strukturformel:



i det japanske patent Kokais Sho 55-53262 og Sho 58-41860, og en forbindelse som utøver en vasodilatorisk funksjon, representert ved følgende strukturformel:



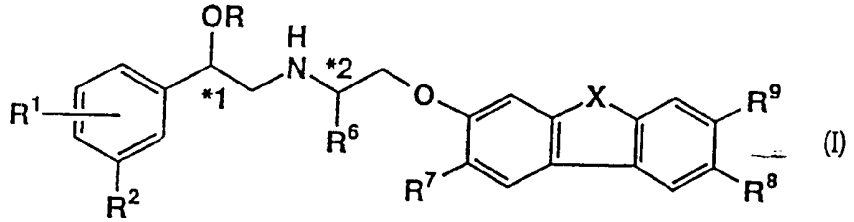
beskrives i DE 2 651 572. De er forskjellige fra forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse ved molekylstrukturen og ved sin funksjon.

Det finnes et behov for et nytt og effektivt medikament som kan anvendes for terapeutisk behandling og forebyggende behandling av sykdommer som vedrører β3, så som diabetes, fedme og hyperlipemi.

Beskrivelse av oppfinnelsen

Oppfinnerne har gjort grundig forskning som svar på det foreliggende behov for å syntetisere forskjellige forbindelser og undersøke deres funksjoner, og de kom frem til den oppdagelse at nye trisykliske forbindelser representert ved den generelle formel (I), angitt nedenfor, hadde β3-aktiviteter med funksjoner for senking av blodsukkerverdien og for lipolyse, og dette har ført til fullførelsen av foreliggende oppfinnelse.

Således består foreliggende oppfinnelse av en forbindelse særpreget ved den generelle formel (I):



(I)

eller et salt derav, hvor R representerer et hydrogenatom eller metyl, R^1 står for et hydrogenatom, halogenatom, hydroksy, benzyloksy, amino eller hydroksymetyl, R^2 står for et hydrogenatom, hydroksymetyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ eller nitro, hvor R^3 er et hydrogenatom, metyl, SO_2R^5, formyl eller $CONHR^{6'}$, hvor R^5 er C_1-C_4 alkyl, benzyl eller $NR^4R^{4'}$, og $R^{6'}$ er et hydrogenatom eller C_1-C_4 alkyl, og R^4 og $R^{4'}$ kan være like eller forskjellig fra hverandre, og hver står for et hydrogenatom, C_1-C_4 alkyl eller benzyl, R^6 representerer et hydrogenatom eller C_1-C_4 alkyl, X er et sekundært nitrogenatom, oksygenatom, svovelatom eller metylen, og hvis X er et sekundært nitrogenatom, oksygenatom eller svovelatom, står R^9 for et hydrogenatom, og enten R^7 eller R^8 er et hydrogenatom og den andre er et hydrogenatom, amino, acetylamino eller hydroksy, eller hvis X er metylen, er både R^7 og R^8 et hydrogenatom, og R^9 står for et hydrogenatom, amino, acetylamino eller hydroksy, *1 indikerer et asymmetrisk karbonatom, og *2 indikerer at karbonatomet er asymmetrisk, forutsatt at R^6 er C_1-C_4 alkyl.

Ifølge foreliggende oppfinnelse kan eksempler på halogenatomet være et fluoratom, kloratom, bromatom eller jodatom, og blant disse er et fluoratom og kloratom foretrukket. I forbindelse med foreliggende oppfinnelse betyr "C_1-C_4 alkyl" et rettkjedet eller forgrenet, mettet hydrokarbon med 1-4 karbonatomer, så som metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, s-butyl og t-butyl.

I formel (I) kan R fortrinnsvis være et hydrogenatom, mens R med fordel også kan være metyl for å gi høyere selektivitet.

R^1 står for et hydrogenatom, halogenatom, hydroksy, benzyloksy, amino eller hydroksymetyl. Et foretrukket eksempel på forbindelsen representert ved den generelle formel (I) er en forbindelse hvor R^1 betegner et hydrogenatom. Et annet foretrukket eksempel på forbindelsen representert ved den generelle formel (I) er en forbindelse hvor R^1 betegner en amino- eller hydroksymetylgruppe. Et ytterligere foretrukket eksempel på forbindelsen representert ved den generelle formel (I) er en forbindelse hvor R^1 betegner et halogenatom eller en hydroksyl- eller benzyloksygruppe.

R^2 står for et hydrogenatom, hydroksymetyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ eller nitro. Et foretrukket eksempel på forbindelsen representert ved den generelle formel (I) er en forbindelse hvor R^2 er et hydrogenatom. Et annet foretrukket eksempel på forbindelsen representert ved den generelle formel (I) er en forbindelse hvor R^2 er en hydroksymetyl- eller nitrogruppe. Et ytterligere foretrukket eksempel på forbindelsen representert ved den generelle formel (I) er en forbindelse hvor R^2 står for NHR^3 eller $SO_2NR^4R^{4'}$. R^3 i gruppen NHR^3 kan være et hydrogenatom, metyl, SO_2R^5, formyl eller $CONHR^{6'}$, hvor det foretrekkes spesielt NHR^3 som er NH_2, NHMe, $NHSO_2R^5$ og $NHCONHR^{6'}$, og blant disse er $NHSO_2R^5$ foretrukket. I gruppen $NHSO_2R^5$ står R^5 for C_1-C_4 alkyl, benzyl eller $NR^4R^{4'}$. R^4 og $R^{4'}$ kan enten være like eller forskjellig fra hverandre

og kan hver stå for et hydrogenatom, C_1-C_4 alkyl eller benzyl, hvor enten R^4 eller $R^{4'}$ fortrinnsvis er hydrogen.

Konkrete eksempler på $NR^4R^{4'}$ innbefatter amino, metylamino, etylamino, propylamino, benzylamino, dimetylamino, dietylamino, dipropylamino, metyletylamino, metylpropylamino og metylbenzylamino, og blant disse foretrekkes metylamino og dimetylamino. Derfor innbefatter foretrukne konkrete eksempler på $NHSO_2R^5$ $NHS0_2Me$, $NHSO_2Et$, $NHSO_2CH_2Ph$, $NHSO_2NH_2$, $NHSO_2NHMe$, $NHSO_2NHEt$, $NHSO_2NMe_2$, $NHSO_2NEt_2$, $NHSO_2NMeEt$ og $NHSO_2NMeCH_2Ph$. $R^{6'}$ i gruppen $NHCONHR^{6'}$ er et hydrogenatom eller C_1-C_4 alkyl. Konkrete eksempler på $NHCONHR^{6'}$ innbefatter $NHCONH_2$, NHCONHMe, NHCONHEt og NHCONHPr. Angående gruppen $SONR^4R^{4'}$ for gruppen R^2 har gruppene R^4 og $R^{4'}$ de samme betydninger som angitt ovenfor og kan være enten like eller forskjellig fra hverandre og kan hver stå for et hydrogenatom, C_1-C_4 alkyl eller benzyl, hvor det er foretrukket at både R^4 og $R^{4'}$ er et hydrogenatom. Konkrete eksempler på gruppen $SO_2NR^4R^{4'}$ innbefatter SO_2NH_2, SO_2NHMe, SO_2NHEt, SO_2NMe_2, SO_2NEt_2, SO_2NHCH_2Ph og SO_2NMeCH_2Ph.

R^6 representerer et hydrogenatom eller C_1-C_4 alkyl. Foretrukne eksempler innbefatter et hydrogenatom, metyl og etyl. Her foretrekkes tilfellet hvor den står for et hydrogenatom.

X står for et sekundært nitrogenatom, oksygenatom, svovelatom eller metylen. Et foretrukket eksempel på forbindelsen er en forbindelse hvor X er et sekundært nitrogenatom, nemlig det trisykliske skjelett utgjøres av en karbazolgruppe. Her har gruppene R^7, R^8 og R^9 betydningene som er angitt tidligere.

Symbolet *1 i den generelle formel (I) indikerer et asymmetrisk karbonatom, og hvis R^6 er C_1-C_4 alkyl, indikerer symbolet *2 også et asymmetrisk karbonatom. I dette tilfellet kan forbindelsen med den generelle formel (I) foreligge i fire isomerer, nemlig (R,R), (R,S), (S,S) og (S,R)

representert ved sekvensen (*1, *2). Hvis R^6 er et hydrogenatom, er to isomerer mulig. Foreliggende oppfinnelse innbefatter ikke bare hver optisk rene isomer, men også blandinger av to vilkårlig valgte isomerer, av tre vilkårlig valgte isomerer og av alle fire isomerer. Fra synspunktet utvikling av farmakologisk aktivitet kan et asymmetrisk karbonatom (*1) i etanolaminokjeden fortrinnsvis ha en absolutt konfigurajson (R). Vedrørende det asymmetriske karbonatom (*1) for N-[5-[2-[2-(9H)-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid er spesielt foretrukne eksempler R-hydroksyforbindelser.

For forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse finnes det meget gunstige kombinasjonsgrupper for substituentgruppene. I det følgende har symbolene R^6, X, R^7, R^8, R^9, *1 og *2 for den generelle formel (1) betydningene som angitt ovenfor, så lenge intet annet er spesielt nevnt.

Når R^2 i den generelle formel (I) for forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse representerer hydroksymetyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ eller nitro, er det foretrukket at gruppen R^1 er i 4- eller 5-posisjonen, og foretrukket er tilfellet hvor R^1 er i 4-posisjon. Når R^2 er et hydrogenatom, er det mer foretrukket at R^1 er i 2-posisjonen.

Foretrukne eksempler på forbindelsen representert ved den generelle formel (I), eller saltet derav, ifølge foreliggende oppfinnelse er de forbindelser hvor kombinasjonen av substituentgruppene i den generelle formel (I) er slik at "R representerer et hydrogenatom, R^1 står for et hydrogenatom, halogenatom, hydroksy, benzyloksy, amino eller hydroksymetyl, R^2 står for et hydrogenatom, hydroksymetyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ eller nitro, hvor R^3 er et hydrogenatom, metyl, SO_2R^5, formyl eller $CONHR^{6'}$, hvor R^5 er C_1-C_4 alkyl, benzyl eller $NR^4R^{4'}$, og R^4 og $R^{4'}$ kan være like eller forskjellig fra hverandre, og hver står for et hydrogenatom,

C_1-C_4 alkyl eller benzyl, og $R^{6'}$ har betydningen som angitt ovenfor".

Også foretrukne eksempler på forbindelsen representert ved den generelle formel (I), eller saltet derav, ifølge foreliggende oppfinnelse er de forbindelser hvor kombinasjonen av substituentgruppene i den generelle formel (I) er slik at "R representerer et hydrogenatom, R^1 står for et hydrogenatom, fluoratom, kloratom, hydroksy eller benzyloksy, og R^2 står for hydroksymetyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ eller nitro, hvor R^3 er et hydrogenatom, metyl, SO_2R^5, formyl eller $CONHR^{6'}$, og enten R^4 eller $R^{4'}$ er et hydrogenatom, og den andre er et hydrogenatom, C_1-C_4 alkyl eller benzyl, idet R^5 er C_1-C_4 alkyl, benzyl eller dimetylamino, og $R^{6'}$ er som angitt ovenfor".

Også foretrukne eksempler på forbindelsen representert ved den generelle formel (I), eller saltet derav, ifølge foreliggende oppfinnelse er de forbindelser hvor kombinasjonen av substituentgruppene i den generelle formel (I) er slik at "R representerer et hydrogenatom, R^1 representerer et hydrogenatom, halogenatom, hydroksy eller benzyloksy, og R^2 står for hydroksymetyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ eller nitro, hvor R^3 er et hydrogenatom, metyl, SO_2R^5, formyl eller $CONHR^{6'}$, idet R^5 er C_1-C_4 alkyl, benzyl eller $NR^4R^{4'}$, og R^4 og $R^{4'}$ kan være like eller forskjellig fra hverandre og står hver for et hydrogenatom, C_1-C_4 alkyl eller benzyl, og $R^{6'}$ har betydningen angitt ovenfor".

Også foretrukne eksempler på forbindelsen representert ved den generelle formel (I), eller saltet derav, ifølge foreliggende oppfinnelse er de forbindelser hvor kombinasjonen av substituentgruppene i den generelle formel (I) er slik at "R representerer et hydrogenatom, R^1 står for et hydrogenatom, fluoratom, kloratom, hydroksy eller benzyloksy, og R^2 står for hydroksymetyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ eller nitro, hvor R^3 er et hydrogenatom, metyl, SO_2R^5, formyl eller $CONHR^{6'}$, og enten R^4 eller $R^{4'}$ er et hydrogenatom, og den andre er et

hydrogenatom, C_1-C_4 alkyl eller benzyl, idet R^5 er C_1-C_4 alkyl, benzyl eller dimetylamino, og $R^{6'}$ er som angitt ovenfor".

Også foretrukne eksempler på forbindelsen representert ved den generelle formel (I), eller saltet derav, ifølge foreliggende oppfinnelse er de forbindelser hvor kombinasjonen av substituentgruppene i den generelle formel (I) er slik at "R og R^1 representerer begge hydrogen, og R^2 står for hydroksymetyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$, hvor R^3 er et hydrogenatom, metyl, SO_2R^5, formyl eller $CONHR^{6'}$, idet R^5 er C_1-C_4 alkyl, benzyl eller $NR^4R^{4'}$, og R^4 og $R^{4'}$ kan være like eller forskjellig fra hverandre og står hver for et hydrogenatom, C_1-C_4 alkyl eller benzyl, og $R^{6'}$ er som angitt ovenfor".

Også foretrukne eksempler på forbindelsen representert ved den generelle formel (I), eller saltet derav, ifølge foreliggende oppfinnelse er de forbindelser hvor kombinasjonen av substituentgruppene i den generelle formel (I) er slik at "R og R^1 representerer begge et hydrogenatom, og R^2 står for hydroksymetyl, NHR^3 eller $SO_2NR^4R^{4'}$, hvor R^3 er et hydrogenatom, metyl, SO_2R^5, formyl eller $CONHR^{6'}$, og enten R^4 eller $R^{4'}$ er et hydrogenatom og den andre er et hydrogenatom, C_1-C_4 alkyl eller benzyl, idet R^5 er C_1-C_4 alkyl, benzyl eller dimetylamino, og $R^{6'}$ er som angitt ovenfor".

Også foretrukne eksempler på forbindelsen representert ved den generelle formel (I), eller saltet derav, ifølge foreliggende oppfinnelse er de forbindelser hvor kombinasjonen av substituentgruppene i den generelle formel (I) er slik at "R representerer et hydrogenatom, R^1 står for et halogenatom eller hydroksy, og R^2 står for $NHSO_2R^5$ eller $SO_2NR^4R^{4'}$, hvor R^5 er C_1-C_4 alkyl, benzyl eller $NR^4R^{4'}$, og R^4 og $R^{4'}$ kan være like eller forskjellig fra hverandre og står hver for et hydrogenatom, C_1-C_4 alkyl eller benzyl".

Også foretrukne eksempler på forbindelsen representert ved den generelle formel (I), eller saltet derav, ifølge fore-

liggende oppfinnelse er de forbindelser hvor kombinasjonen av substituentgruppene i den generelle formel (I) er slik at "R representerer et hydrogenatom, R^1 står for et fluoratom, kloratom eller hydroksy, og R^2 står for $NHSO_2R^5$ eller $SO_2NR^4R^{4'}$, hvor enten R^4 eller $R^{4'}$ er et hydrogenatom og den andre er et hydrogenatom, C_1-C_4 alkyl eller benzyl, og R^5 er C_1-C_4 alkyl, benzyl eller dimetylamino".

Også foretrukne eksempler på forbindelsen representert ved den generelle formel (I), eller saltet derav, ifølge foreliggende oppfinnelse er de forbindelser hvor kombinasjonen av substituentgruppene i den generelle formel (I) er slik at "R og R^2 representerer hver et hydrogenatom, og R^1 står for et hydrogenatom, halogenatom eller hydroksy".

Også foretrukne eksempler på forbindelsen representert ved den generelle formel (I), eller saltet derav, ifølge foreliggende oppfinnelse er de forbindelser hvor kombinasjonen av substituentgruppene i den generelle formel (I) er slik at "R og R^2 representerer hver et hydrogenatom, og R^1 står for et hydrogenatom, fluoratom, kloratom eller hydroksy".

Også foretrukne eksempler på forbindelsen representert ved den generelle formel (I), eller saltet derav, ifølge foreliggende oppfinnelse er de forbindelser hvor kombinasjonen av substituentgruppene i den generelle formel (I) er slik at "R representerer et hydrogenatom, R^1 står for et hydrogenatom, halogenatom, hydroksy, amino eller hydroksymetyl, og R^2 står for NHR^3 eller $SO_2NR^4R^{4'}$, idet R^5 er C_1-C_4 alkyl, benzyl eller $NR^4R^{4'}$, og R^4 og $R^{4'}$ kan være like eller forskjellig fra hverandre og står hver for et hydrogenatom, C_1-C_4 alkyl eller benzyl".

Også foretrukne eksempler på forbindelsen representert ved den generelle formel (I), eller saltet derav, ifølge foreliggende oppfinnelse er de forbindelser hvor kombinasjonen av substituentgruppene i den generelle formel (I) er slik at "R representerer metyl, R^1 står for et hydrogenatom,

halogenatom, hydroksy, benzyloksy, amino eller hydroksymetyl, og R^2 står for et hydrogenatom, hydroksymetyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ eller nitro, hvor R^3 er et hydrogenatom, metyl, SO_2R^5, formyl eller $CONHR^{6'}$, idet R^5 er C_1-C_4 alkyl, benzyl eller $NR^4R^{4'}$, og R^4 og $R^{4'}$ kan være like eller forskjellig fra hverandre, og hver står for et hydrogenatom, C_1-C_4 alkyl eller benzyl, og $R^{6'}$ har betydningen angitt ovenfor".

Også foretrukne eksempler på forbindelsen representert ved den generelle formel (I), eller saltet derav, ifølge foreliggende oppfinnelse er de forbindelser hvor kombinasjonen av substituentgruppene i den generelle formel (I) er slik at "R representerer metyl, R^1 står for et hydrogenatom, fluoratom, kloratom, hydroksy eller benzyloksy, og R^2 står for et hydrogenatom, hydroksymetyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ eller nitro, hvor R^3 er et hydrogenatom, metyl, SO_2R^5, formyl eller $CONHR^{6'}$, idet R^5 er C_1-C_4 alkyl, benzyl eller $NR^4R^{4'}$, og enten R^4 eller $R^{4'}$ er et hydrogenatom og den andre er et hydrogenatom, C_1-C_4 alkyl eller benzyl, og $R^{6'}$ har betydningen angitt ovenfor".

Også foretrukne eksempler på forbindelsen representert ved den generelle formel (I), eller saltet derav, ifølge foreliggende oppfinnelse er de forbindelser hvor kombinasjonen av substituentgruppene i den generelle formel (I) er slik at "R representerer metyl, R^1 står for et hydrogenatom, hydroksy eller benzyloksy, og R^2 står for hydroksymetyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ eller nitro, hvor R^3 er et hydrogenatom, metyl, SO_2R^5, formyl eller $CONHR^{6'}$, idet R^5 er C_1-C_4 alkyl, benzyl eller $NR^4R^{4'}$, og R^4 og $R^{4'}$ kan være like eller forskjellig fra hverandre og står hver for et hydrogenatom, C_1-C_4 alkyl eller benzyl, og $R^{6'}$ har betydningen angitt ovenfor".

Også foretrukne eksempler på forbindelsen representert ved den generelle formel (I), eller saltet derav, ifølge foreliggende oppfinnelse er de forbindelser hvor kombinasjonen av substituentgruppene i den generelle formel (I) er slik

at "R representerer metyl, R^1 står for et hydrogenatom, fluoratom, kloratom, hydroksy eller benzyloksy, og R^2 står for hydroksymetyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ eller nitro, hvor R^3 er et hydrogenatom, metyl, SO_2R^5, formyl eller $CONHR^{6'}$, idet R^5 er C_1-C_4 alkyl, benzyl eller dimetylamino, og enten R^4 eller $R^{4'}$ er et hydrogenatom og den andre er et hydrogenatom, C_1-C_4 alkyl eller benzyl, og $R^{6'}$ har betydningen angitt ovenfor".

Også foretrukne eksempler på forbindelsen representert ved den generelle formel (I), eller saltet derav, ifølge foreliggende oppfinnelse er de forbindelser hvor kombinasjonen av substituentgruppene i den generelle formel (I) er slik at "R representerer metyl, R^1 står for et hydrogenatom, og R^2 står for hydroksymetyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$, hvor R^3 er et hydrogenatom, metyl, SO_2R^5, formyl eller $CONHR^{6'}$, idet R^5 er C_1-C_4 alkyl, benzyl eller $NR^4R^{4'}$, og R^4 og $R^{4'}$ kan være like eller forskjellig fra hverandre og står hver for et hydrogenatom, C_1-C_4 alkyl eller benzyl, og $R^{6'}$ har betydningen angitt ovenfor".

Også foretrukne eksempler på forbindelsen representert ved den generelle formel (I), eller saltet derav, ifølge foreliggende oppfinnelse er de forbindelser hvor kombinasjonen av substituentgruppene i den generelle formel (I) er slik at "R representerer metyl, R^1 står for et hydrogenatom, og R^2 står for hydroksymetyl, NHR^3 eller $SO_2NR^4R^{4'}$, hvor R^3 er et hydrogenatom, metyl, SO_2R^5, formyl eller $CONHR^{6'}$, idet R^5 er C_1-C_4 alkyl, benzyl eller dimetylamino, og enten R^4 eller $R^{4'}$ er et hydrogenatom og den andre er et hydrogenatom, C_1-C_4 alkyl eller benzyl, og $R^{6'}$ har betydningen angitt ovenfor".

Også foretrukne eksempler på forbindelsen representert ved den generelle formel (I), eller saltet derav, ifølge foreliggende oppfinnelse er de forbindelser hvor kombinasjonen av substituentgruppene i den generelle formel (I) er slik at "R representerer metyl, R^1 står for et halogenatom eller hydroksy, og R^2 står for $NHSO_2R^5$ eller $SO_2NR^4R^{4'}$, hvor R^5 er

C_1-C_4 alkyl, benzyl eller $NR^4R^{4'}$, og R^4 og $R^{4'}$ kan være like eller forskjellig fra hverandre og står hver for et hydrogenatom, C_1-C_4 alkyl eller benzyl".

Også foretrukne eksempler på forbindelsen representert ved den generelle formel (I), eller saltet derav, ifølge foreliggende oppfinnelse er de forbindelser hvor kombinasjonen av substituentgruppene i den generelle formel (I) er slik at "R representerer metyl, R^1 står for et fluoratom, kloratom eller hydroksy, og R^2 står for $NHSO_2R^5$ eller $SO_2NR^4R^{4'}$, hvor enten R^4 eller $R^{4'}$ er et hydrogenatom og den andre er et hydrogenatom, C_1-C_4 alkyl eller benzyl, og R^5 er C_1-C_4 alkyl, benzyl eller dimetylamino".

Også foretrukne eksempler på forbindelsen representert ved den generelle formel (I), eller saltet derav, ifølge foreliggende oppfinnelse er de forbindelser hvor kombinasjonen av substituentgruppene i den generelle formel (I) er slik at "R representerer metyl, R^1 står for et hydrogenatom, halogenatom eller hydroksy, og R^2 står for et hydrogenatom".

Også foretrukne eksempler på forbindelsen representert ved den generelle formel (I), eller saltet derav, ifølge foreliggende oppfinnelse er de forbindelser hvor kombinasjonen av substituentgruppene i den generelle formel (I) er slik at "R representerer metyl, R^1 står for et hydrogenatom, fluoratom, kloratom eller hydroksy, og R^2 står for et hydrogenatom".

Også foretrukne eksempler på forbindelsen representert ved den generelle formel (I), eller saltet derav, ifølge foreliggende oppfinnelse er de forbindelser hvor kombinasjonen av substituentgruppene i den generelle formel (I) er slik at "R representerer metyl, R^1 står for et hydrogenatom, halogenatom, hydroksy, amino eller hydroksymetyl, og R^2 står for NHR^3 eller $SO_2NR^4R^{4'}$, hvor R^3 er SO_2R^5, hvor R^5 er C_1-C_4 alkyl, benzyl eller $NR^4R^{4'}$, og R^4 og $R^{4'}$ kan være like

eller forskjellig fra hverandre, og hver står for et hydrogenatom, C_1-C_4 alkyl eller benzyl".

Konkrete eksempler på forbindelsen representert ved den generelle formel (I) ifølge foreliggende oppfinnelse innbefatter:

(R)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,

(S)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,

N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,

N-[5-[2-[2-(3-hydroksy-9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,

N-[5-[2-[2-(3-amino-9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,

N-[5-[2-[2-(6-amino-9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,

N-[5-[2-[2-(6-hydroksy-9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,

(R)-N-[3-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]fenyl]metansulfonamid,

(S)-N-[3-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]fenyl]metansulfonamid,

N-[3-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]fenyl]metansulfonamid,

N-metyl-3-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]benzensulfonamid,

N-metyl-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksy]benzensulfonamid,

(R)-N-[5-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,

(S)-N-[5-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,

N-[5-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,

N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-(benzyloksy)fenyl]metansulfonamid,

N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-klorfenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-fluorfenyl]metansulfonamid,
N-[3-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]fenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(7-acetylaminofluoren-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(7-aminofluoren-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
N-[3-[2-[2-(7-acetylaminofluoren-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]fenyl]metansulfonamid,
N-[3-[2-[2-(7-aminofluoren-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]fenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-hydroksyfenyl]formamid,
N-[3-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]fenyl]formamid,
N-[3-[2-[[1-(9H-karbazol-2-yloksy)propan-2R-yl]amino]-1-hydroksyetyl]fenyl]metansulfonamid,
2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-(4-hydroksy-3-nitrophenyl)etanol,
2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-(3-amino-4-hydroksyfenyl)etanol,
N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-(benzyloksy)fenyl]urea,
N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-hydroksyfenyl]urea,
N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-(benzyloksy)fenyl]formamid,
N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-(benzyloksy)fenyl]-N,N-dimetylsulfamid,
N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-hydroksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamid,
2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-[3-(metylamino)-4-(benzyloksy)fenyl]etanol,
2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-[3-(metylamino)-4-hydroksyfenyl]etanol,

N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-hydroksyfenyl]-2-propanesulfonamid,
2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-(3-nitrofenyl)-etanol,
N'-[3-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]fenyl]-N,N-dimetylsulfamid,
2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-(3-aminofenyl)-etanol,
2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-[3-(hydroksy-metyl)-4-hydroksyfenyl]etanol,
N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-3-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
N-[3-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
N-[3-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-4-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
(R)-N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydrok-syetyl]-2-hydroksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamid,
(S)-N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydrok-syetyl]-2-hydroksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamid,
N-[3-[2-[2-(6-acetylamino-9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]fenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(6-acetylamino-9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
(R)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-fluorfenyl]metansulfonamid,
(S)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-fluorfenyl]metansulfonamid,
(R)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-klorfenyl] metansulfonamid,
(S)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-khlorofenyl]metansulfonamid,
N,N-dimetyl-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksy]benzensulfonamid,
N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-jodfenyl]metansulfonamid,
N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-fluorfenyl]-N,N-dimetylsulfamid,

N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-klorfenyl]-N,N-dimetylsulfamid,
(R)-N-metyl-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksy]benzensulfonamid,
(R)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-(hydroksymetyl)fenyl]metansulfonamid,
(R)-N-[3-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]fenyl]metansulfonamid,
N'-[5-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-hydroksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamid,
(R)-N'-[5-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamid,
(S)-N'-[5-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamid,
N-[5-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-fluorfenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-klorfenyl] metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(dibenzotiofen-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
N'-[5-[2-[2-(dibenzotiofen-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-hydroksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamid,
N-[3-[2-[2-(dibenzotiofen-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]fenyl]metansulfonamid,
(R)-N-[5-[2-[2-(dibenzotiofen-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(dibezotiofen-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-fluorfenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(dibenzotiofen-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-klorfenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(7-aminofluoren-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
N'-[5-[2-[2-(7-acetylaminofluoren-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamid,
N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-aminofenyl]-N-benzyl-N-metylsulfamid,
N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-aminofenyl]metansulfonamid,

N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-Yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-hydroksymetylfenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-bromfenyl]metansulfonamid,
N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl1-2-hydroksyfenyl]-N-benzyl-N-metylsulfamid,
N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-hydroksyfenyl]-N,N-dietylsulfamid,
N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-metoksyetyl]-2-aminofenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-metoksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid og
N-[5-[2-[2-(dibenzotiofen-3-yloksy)etylamino]-1-metoksy-etyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid.

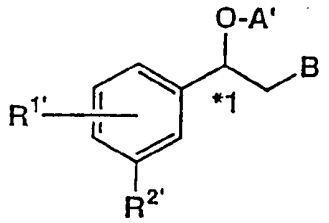
De følgende er konkrete eksempler på forbindelsen hvor både R^1 og R^2 er H:
2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-(4-hydroksy-fenyl)etanol,
2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-(2-fluorfenyl)-etanol,
2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-(2-hydroksy-fenyl)etanol,
(R, R)-2-[N-[1-(9H-karbazol-2-yloksy)propan-2-yl]amino]-1-fenyl]etanol,
[2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-fenyl]etanol,
(R)-[2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-fenyl]-etanol,
(S)-[2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-fenyl]-etanol,
[2-[N-[2-(3-acetylamino-9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-fenyl]etanol,
[2-[N-[2-(3-amino-9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-fenyl]etanol,
[2-[N-[2-(3-hydroksy-9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-fenyl]etanol,
[2-[N-[2-(6-amino-9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-fenyl]etanol,

[2-[N-[2-(6-acetylamino-9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-fenyl]etanol,
[2-[N-[1-(9H-karbazol-2-yloksy)propan-2-yllamino]-1-fenyl]-etanol og
[2-[N-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etyl]amino]-1-fenyl]etanol.

Eksempler på forbindelser hvor R står for metyl, innbefatter de følgende:
N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-metoksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(dibenzotiofen-3-yloksy)etylamino]-1-metoksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-metoksyetyl]-2-aminofenyl]metansulfonamid og
N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-metoksyetyl]-2-klorfenyl]metansulfonamid.

Forbindelsen representert ved den generelle formel (I) kan fremstilles for eksempel ved følgende metode.

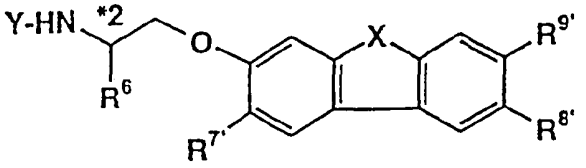
"Produksjonsprosess A"
En forbindelse representert ved den generelle formel (II)



(II)

[hvor $R^{1'}$ representerer et hydrogenatom, halogenatom, en beskyttet hydroksylgruppe beskyttet med en beskyttende gruppe A, en beskyttet aminogruppe beskyttet med en acetylgruppe eller en beskyttet hydroksymetylgruppe beskyttet med en acetylgruppe, $R^{2'}$ står for et hydrogenatom, for en beskyttet hydroksymetylgruppe hvor hydroksylgruppen er beskyttet av en beskyttende gruppe A''', for $NHR^{3'}$, $SO_2NR^4R^{4'}$ eller for nitro, hvor $R^{3'}$ representerer en beskyttende gruppe for aminogruppen, metyl, SO_2R^5, formyl eller $CONHR^{6'}$, idet R^5 er C_1-C_4 alkyl, benzyl eller $NR^4R^{4'}$, og $R^{6'}$ er et

hydrogenatom eller C_1-C_4 alkyl, R^4 og $R^{4'}$ kan være like eller forskjellig fra hverandre og står for et hydrogenatom, C_1-C_4 alkyl eller benzyl, R^6 betegner et hydrogenatom eller C_1-C_4 alkyl, A' representerer en beskyttende gruppe for hydroksylgruppen, B er et bromatom eller jodatom, og *1 indikerer et asymmetrisk karbonatom] omsettes med en forbindelse representert ved den generelle formel (III)



(III)

[hvor Y representerer et hydrogenatom, R^6 er et hydrogenatom eller C_1-C_4 alkyl, X er et sekundært nitrogenatom, oksygenatom, svovelatom eller metylen, og i tilfelle X er et sekundært nitrogenatom, oksygenatom eller svovelatom, er $R^{9'}$ et hydrogenatom, og enten $R^{7'}$ eller $R^{8'}$ er et hydrogenatom og den andre er et hydrogenatom, acetylamino eller en beskyttet hydroksylgruppe beskyttet av en beskyttende gruppe A'', eller i tilfelle X er metylen, er både $R^{7'}$ og $R^{8'}$ et hydrogenatom, og $R^{9'}$ står for et hydrogenatom, acetylamino eller en beskyttet hydroksylgruppe beskyttet av en beskyttende gruppe A'', og *2 indikerer et asymmetrisk karbonatom, når R^6 er C_1-C_4 alkyl], og de beskyttende grupper A (forutsatt at hvis R^1 er benzyloksy og den beskyttende gruppe A er benzyl, avbeskyttes den beskyttende gruppe A ikke), A', A'', A''' og den beskyttende gruppe for aminogruppen i $R^{3'}$ (forutsatt at den foreligger) eller den beskyttende acetylgruppe i $R^{1'}$ avbeskyttes for å erholde forbindelsen representert ved den generelle formel (I) [hvor R representerer et hydrogenatom, R^1 står for et hydrogenatom, halogenatom, hydroksy, benzyloksy, amino eller hydroksymetyl, R^2 står for et hydrogenatom, hydroksymetyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ eller nitro, med det forbehold at R^3 er et hydrogenatom, metyl, SO_2R^5, formyl eller $CONHR^{6'}$, og R^5 er C_1-C_4 alkyl, benzyl eller $NR^4R^{4'}$, og R^4 og $R^{4'}$ kan være like eller forskjellig fra hverandre og er et hydrogenatom, C_1-

C_4 alkyl eller en benzylgruppe. $R^{6'}$ representerer et hydrogenatom eller C_1-C_4 alkyl.

Vedrørende de beskyttende grupper for å beskytte hydroksylgruppene, er det ingen spesiell begrensning såfremt ordinær anvendelse er tillatt, og det kan vanligvis anvendes som beskyttende gruppe som kan avbeskyttes lett og selektivt for eksempel benzyl eller t-butyldimetylsilyl som beskyttende gruppe A, trietylsilyl som beskyttende grupper A' og A''', og metyl eller benzyl som beskyttende gruppe A''. For å innføre en beskyttende gruppe i forbindelsen som skal beskyttes anvendes kjent praksis, og for eksempel er en metode anvendt for å beskytte forbindelsen og innføre deri en benzylgruppe, i hvilken metode forbindelsen omsettes med 1,1 mol benzylbromid ved romtemperatur i et reaksjonsløsningsmiddel, så som dimetylformamid, i nærvær av kaliumkarbonat. For å beskytte forbindelsen ved å innføre deri en trietylsilylgruppe omsettes forbindelsen med 1,1-2 mol silyleringsmiddel, så som trietylsilylklorid, ved en temperatur i området fra 0 til 30 °C i et reaksjonsløsningsmiddel, så som pyridin, i 1-3 timer.

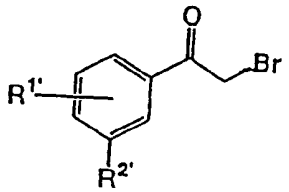
Som beskyttende gruppe for å beskytte aminogruppen i substituent $R^{3'}$ er det ingen spesiell begrensning såfremt ordinær anvendelse som beskyttende gruppe for å beskytte anilin er tillatt, og en acetylgruppe kan normalt være foretrukket for dette. For å utføre acyleringen kan en omsetning med eddiksyreanhydrid i et reaksjonsløsningsmiddel, så som pyridin, være et eksempel.

Koblingsreaksjonen for forbindelsen representert ved den generelle formel (II) med aminet representert ved den generelle formel (III) kan utføres ved å anvende 1-1,5 mol av aminet med den generelle formel (III) pr. mol av halogenidet med den generelle formel (II) i et polart løsningsmiddel, så som dimetylformamid, dimetylacetamid eller dimetylsulfoksid, i nærvær av et protonfangende middel, for eksempel et amin, så som trietylamin eller diisopropyletylamin,

ved en temperatur i området fra romtemperatur til 90 °C, fortrinnsvis ved oppvarming ved 60 °C, i 5-10 timer.

Avbeskyttelse av det resulterende produkt kan utføres enten suksessivt eller simultant, og avbeskyttelse i en suksessiv rekkefølge av A'', A', A''', det beskyttende middel for aminogruppen i $R^{3'}$ og til slutt A vil være foretrukket. Avbeskyttelsen av en benzylgruppe for A og A'' utføres ved hydrogenolyse i et løsningsmiddel, så som metanol, under anvendelse av en katalysator, så som palladium eller nikkel. Hvis substituenten R^1 i den generelle formel (I) er benzyloksy, er det ikke behov for å eliminere benzylgruppen som beskyttende gruppe A. Avbeskyttelsen av benzyl eller metyl som beskyttende grupper A og A'' kan utføres ved å behandle produktet med en Lewis-syre, så som bortribromid, i et løsningsmiddel, så som metylenklorid. Avbeskyttelsen av en acetylbeskyttet hydroksylgruppe i substituent $R^{1'}$ kan utføres ved en kjent hydrolysefremgangsmåte for en ester. Nærmere bestemt kan den utføres i en alkohol under anvendelse av et alkali ved romtemperatur eller ved oppvarming under tilbakeløp av løsningsmidlet. Avbeskyttelsen av trietylsilyl som beskyttende gruppe A' eller A''' kan utføres ved å behandle produktet ved å tilsette dertil eddiksyre og 3-5 ganger den molare mengde av tetrabutylammoniumfluorid i et løsningsmiddel av tetrahydrofuran ved romtemperatur i 30-5 timer. Avbeskyttelsen av den beskyttende gruppe, så som acetyl, for aminogruppen i $R^{3'}$ eller av den acetylbeskyttede aminogruppe i $R^{1'}$ kan utføres enten ved å behandle produktet med saltsyre ved romtemperatur eller ved å oppvarme i et løsningsmiddel, så som vann eller metanol, med et alkali.

Forbindelsen representert ved den generelle formel (II) kan erholdes ved å utsette en forbindelse representert ved følgende generelle formel (V):

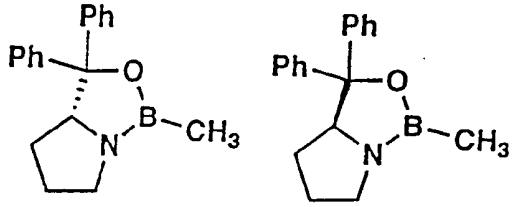


(V)

hvor $R^{1'}$ og $R^{2'}$ har de samme betydninger som angitt tidligere, for en reduksjon på den måte som beskrevet nedenfor, og erstatte bromidet hvis den tiltenkte substituentgruppe B i den generelle formel (II) er jod, jodid, etterfulgt av beskyttelse av hydroksylgruppen.

Reduksjonen av forbindelsen representert ved den generelle formel (V) kan oppnås ved å anvende et reduksjonsmiddel, så som boran, når den steriske konfigurasjon (*1) for hydroksylgruppen i forbindelsen representert ved den generelle formel (II) er racemisk.

I tilfellet hvor enten en R- eller S-optisk isomer skal erholdes vedrørende *1-strukturen i den generelle formel (II), kan reduksjonen oppnås ved å anvende et kiralt assistansemiddel, så som angitt ved følgende generelle formel (VI):



(VI)

Således utføres reduksjonen av forbindelsen representert ved den generelle formel (V) ved å anvende et boran i nærvær av ovennevnte kirale assistansemiddel. Reduksjonen kan med fordel utføres i et løsningsmiddel, så som tetrahydrofuran. Fremstillingen av et slikt kiralt assistansemiddel og omsetningen med det kan utføres i henhold til lærdommene i litteraturen [E.J. Corey et al., J. Org. Chem., vol. *56*, 442 (1991)].

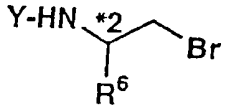
Etter reduksjonen av forbindelsen representert ved den generelle formel (V) erstattes bromidet, hvis nødvendig,

med jodid ved for eksempel å behandle den reduserte forbindelse med 3-10 ganger den molare mengde av et joderingsmiddel, så som natriumjodid, i et løsningsmiddel, så som aceton, med oppvarming under tilbakeløp i 1-3 timer.

Hydroksylgruppen i det således behandlede produkt beskyttes deretter ved metoden beskrevet tidligere med en beskyttende gruppe, så som trietylsilyl, for å erholde forbindelsen representert ved formel (II).

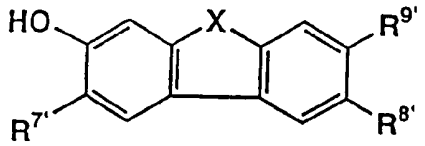
Forbindelsen representert ved den generelle formel (V) er kjent og kan syntetiseres ved metoder angitt i litteraturen, for eksempel A.A. Larsen et al., J. Med. Chem., *10*, 462 (1967); eller C. Kaiser et al., J. Med. Chem., *17*, 49 (1974).

Forbindelsen representert ved den generelle formel (III) kan erholdes ved å omsette en forbindelse representert ved den generelle formel (VII):



(VII)

hvor Y betegner en beskyttende gruppe for aminogruppen, R^6 og *2 har de samme betydninger som angitt tidligere, med en forbindelse representert ved den generelle formel (VIII):



(VIII)

hvor X, $R^{7'}$, $R^{8'}$ og $R^{9'}$ har de samme betydninger som angitt tidligere. Som den beskyttende gruppe Y for å beskytte aminogruppen er det ingen spesiell begrensning såfremt ordinær anvendelse er tillatt, og det kan angis som eksempel en gruppe som vanligvis kan avbeskyttes med letthet, for eksempel benzyloksykarbonyl, substituert benzyloksykarbonyl, t-butoksykarbonyl, acetyl eller trifluoracetyl.

Omsetningen av forbindelsen representert ved den generelle formel (VII) med forbindelsen representert ved den generelle formel (VIII) kan utføres for eksempel i et organisk løsningsmiddel, normalt i nærvær av en base, ved en temperatur fra romtemperatur til det anvendte løsningsmiddels tilbakeløpstemperatur. Som løsningsmiddel kan det anvendes for eksempel dimetylformamid, dimetylacetamid, acetonitril, diglym og tetrahydrofuran. Som base kan det anvendes for eksempel kaliumkarbonat, natriumkarbonat, natriumhydroksid, kaliumhydroksid, trietylamin, pyridin, natriumhydrid eller natriummetoksid, i en mengde på fortrinnsvis 1-10 mol pr. mol av forbindelsen med den generelle formel (VIII).

Forbindelsen representert ved den generelle formel (III) kan, spesielt hvis ovennevnte reaksjon ikke forløper umiddelbart, også syntetiseres i henhold til fremgangsmåten beskrevet i Bull. Chem. Soc. Japan, *55*, 2504 (1982), eller en forbedring derav. For eksempel omsettes 1 mol av alkoholforbindelsen med 2-5 mol av forbindelsen representert ved den generelle formel (VII) i et løsningsmiddel, så som dimetylformamid eller acetonitril, i nærvær av 5-10 mol 40 % kaliumfluoridaluminiumoksid ved en temperatur i området fra romtemperatur til 90 °C. I en forbedret fremgangsmåte realiseres ovennevnte reaksjon med tilsetning av 0,1-0,5 ekv. kaliumjodid.

Deretter avbeskyttes den beskyttende gruppe for beskyttelse av aminogruppen for å erholde aminoforbindelsen representert ved den generelle formel (III) hvor Y står for et hydrogenatom. Avbeskyttelsen kan utføres ved en vanlig metode, for eksempel ved hydrogenolyse i et løsningsmiddel, så som metanol, under anvendelse av en katalysator, så som palladium/karbonsort, eller ved behandling med hydrogenbromid/eddiksyre. Hvis den beskyttende gruppe Y er acetyl eller trifluoracetyl, kan avbeskyttelsen oppnås ved behandling med et alkali i et løsningsmiddel, så som metanol, for å erholde forbindelsen representert ved den generelle formel (III) hvor Y betegner et hydrogenatom.

Forbindelsen representert ved den generelle formel (VII) kan syntetiseres fra et kommersielt produkt av en aminoalkohol som har substituenten R^6 og en stereostruktur *2, ved først å beskytte aminogruppen i forbindelsen med en beskyttende gruppe Y, og deretter underkastes det resulterende produkt bromering ved en vanlig metode. Hvis det er en lett tilgjengelig aminobromforbindelse, kan den tiltenkte forbindelse erholdes ved helt enkelt å beskytte aminogruppen med en beskyttende gruppe Y. For eksempel kan et hydrobromidsalt av et kommersielt 2-brometylamin omsettes med benzyloksykarbonylklorid i et løsningsmiddel, så som metylenklorid, i nærvær av trietylamin, under avkjøling med isvann.

Forbindelsen representert ved den generelle formel (VIII) hvor X står for et sekundært nitrogenatom, et oksygenatom eller svovelatom, og hvor X står for metylen, kan fremstilles ved metoder angitt nedenfor, respektive.

Forbindelsen representert ved den generelle formel (VIII) hvor X er et sekundært nitrogenatom, oksygenatom eller svovelatom, både $R^{8'}$ og $R^{9'}$ er hydrogen, og $R^{7'}$ er et hydrogenatom, en acetylamino- eller en beskyttet hydroksylgruppe beskyttet med en beskyttende gruppe A'', kan fremstilles på følgende måte:

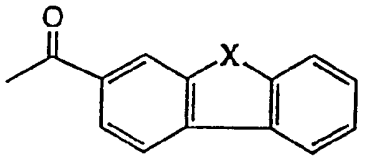
Således, utgående fra et kommersielt produkt av 2-hydroksykarbazol og 3-metoksydibenzofuran eller 3-hydroksybenzotiofen, som kan syntetiseres ved metoden angitt i litteraturen [H. Kudo et al., J. Heterocycl. Chem., *22*(1), 215-218 (1985)], erholdes forbindelsen representert ved den generelle formelen (VIII). Forbindelsen med den generelle formel (VIII) hvor $R^{7'}$ er en substituentgruppe som ikke er et hydrogenatom, kan erholdes ved for eksempel å beskytte hydroksylgruppen i et kommersielt produkt av 2-hydroksykarbazol ved å benzylere den, deretter utføres nitrering for å innføre en nitrogruppe i stillingen for substituentgruppen $R^{7'}$, og denne reduseres til en aminogruppe, hvoretter denne

aminogruppe acetyleres eller utsettes for diazotering med påfølgende omdannelse til en hydroksylgruppe, etterfulgt av beskyttelse av den resulterende hydroksylgruppe med en beskyttende gruppe A'' og påfølgende avbeskyttelse av benzylgruppen for å bygge opp forbindelsen med den generelle formel (VIII).

For nitreringen kan ordinære metoder angitt i litteraturen anvendes, hvor for eksempel det benzylbeskyttede produkt utsettes for nitrering i eddiksyre, under anvendelse av en ekvivalent mengde fortynnet rykende salpetersyre ved en temperatur på fra romtemperatur til 60 °C. Reduksjon av den resulterende nitrogruppe kan utføres ved en vanlig metode, for eksempel ved hydrogenering i et løsningsmiddel, så som metanol, i nærvær av en katalysator, så som palladiumoksid ved romtemperatur eller ved å anvende saltsyre med jernpulver eller i nærvær av toverdig tinn ved en temperatur i området fra romtemperatur til tilbakeløpstemperaturen. Det resulterende amin kan acetyleres under anvendelse av acetylklorid i et løsningsmiddel, så som metylenklorid, ved en temperatur på fra 0 °C til romtemperatur, eller kan omdannes til en hydroksylgruppe ved først å diazotere det under anvendelse av for eksempel natriumnitritt og deretter utsette det resulterende diazoniumsalt for en termisk nedbrytning i en sur, vandig løsning, etterfulgt av beskyttelse av den resulterende hydroksylgruppe med en beskyttende gruppe A'' ved teknikken for å beskytte en hydroksylgruppe, beskrevet tidligere, og til slutt avbeskytte benzylgruppen.

Forbindelsen med ved den generelle formel (VIII) hvor X er et sekundært nitrogenatom, oksygenatom eller svovelatom, både $R^{7'}$ og $R^{9'}$ er et hydrogenatom, og $R^{8'}$ er et hydrogenatom, en acetylamino- eller en beskyttet hydroksylgruppe beskyttet med en beskyttende gruppe A'', kan fremstilles på følgende måte:

Således kan den syntetiseres utgående fra en kjent forbindelse, det vil si 2-acetylkarbazol, representert ved den generelle formel (IX):


(IX)

hvor X er et sekundært nitrogenatom, oksygenatom eller svovelatom [J.B. Kyziol et al, Tetrahedron, *36*, 3017-3019 (1980)], 3-acetyldibenzofuran [M.I. Shevchuk et al., Zh. Obshch. Khim., *40* (8), 1717-1725 (1970)] eller 3acetyldibenzotiofen [Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem., *72*(1-4), 13-31 (1992); E. Camagine et al., J. Heterocycl. Chem., *6* (4), 517-522 (1969). For forbindelsen hvor $R^{8'}$ er en substituentgruppe som ikke er et hydrogenatom, kan den utføres for eksempel ved å nitrere 2-acetylkarbazol ved stillingen for substituentgruppen $R^{8'}$, etterfulgt av reduksjon av den resulterende nitrogruppe til en aminogruppe, hvoretter aminogruppen utsettes for enten acetylering eller diazotering med påfølgende omdannelse til en hydroksylgruppe, som deretter beskyttes med en beskyttende gruppe A'' for å beskytte hydroksylgruppen.

For eksempel for å fremstille forbindelsen representert ved den generelle formel (VIII) fra den således erholdte acetylgruppeholdige forbindelse, nemlig for å omdanne acetylgruppen til en hydroksylgruppe, oksideres acetylgruppen i 2-stillingen i karbazolen med en persyre til acetyloksy, som deretter utsettes for hydrolyse. Andre prosesstrinn enn oksidering av acetylgruppen og hydrolyse kan utføres på samme måte som vedrørende innføringen av $R^{7'}$, beskrevet ovenfor. Oksidasjonen med en persyre kan utføres for eksempel ved å anvende m-klorperbenzosyre og dinatriumhydrogenfosfat i et løsningsmiddel, så som metylenklorid, ved romtemperatur, og hydrolysen kan utføres for eksempel ved å

anvende natriumhydroksid i et blandet løsningsmiddel av vann og etanol.

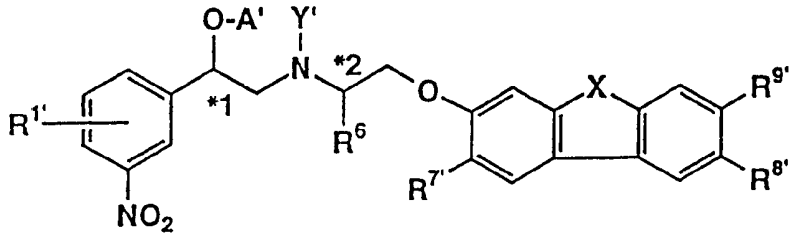
Forbindelsen representert ved den generelle formel (VIII) hvor X er metylen (fluoren), både $R^{7'}$ og $R^{8'}$ er et hydrogenatom, og $R^{9'}$ er et hydrogenatom eller acetylamino, er kjent, og et kommersielt produkt derav er tilgjengelig fra for eksempel firmaet Sailor. Hvis $R^{9'}$ er en beskyttet hydroksylgruppe beskyttet med en beskyttende gruppe A'', kan forbindelsen fremstilles ved å beskytte hydroksylgruppen i fluoren med en benzylgruppe, avbeskytte acetylgruppen i acetylaminogruppen, diazotere den resulterende aminogruppe, omdanne den til en hydroksylgruppe via et diazoniumsalt, beskytte den resulterende hydroksylgruppe med en beskyttende gruppe A'' for å beskytte hydroksylgruppen, og til slutt avbeskytte benzylgruppen. Disse reaksjonsserier kan utføres ved metoden beskrevet tidligere.

Alternativt, for å fremstille forbindelsen med den generelle formel (III) hvor enten $R^{7'}$, $R^{8'}$ eller $R^{9'}$ er en beskyttet hydroksylgruppe beskyttet med en beskyttende gruppe A'', kan metoder som angitt nedenfor inkorporeres.

Således utsettes forbindelsen representert ved den generelle formel (II) hvor Y betegner en beskyttende gruppe for å beskytte aminogruppen, $R^{7'}$, $R^{8'}$ og $R^{9'}$ betegner hver en acetylgruppe i samsvar med X, og R^{6} og *2 har de samme betydninger som angitt tidligere, for hydrolyse av acetylaminogruppen deri til en aminogruppe. Den resulterende aminogruppe diazoteres og omdannes til en hydroksylgruppe, som deretter beskyttes med en beskyttende gruppe A'', hvoretter den beskyttende gruppe Y i aminogruppen avbeskyttes for å erholde forbindelsen representert ved den generelle formel (III) hvor Y er et hydrogenatom.

Som en ytterligere alternativ metode kan forbindelsen representert ved den generelle formel (I) hvor R er et hyd-

rogenatom, erholdes ved å anvende en forbindelse representert ved den generelle formel (IV):



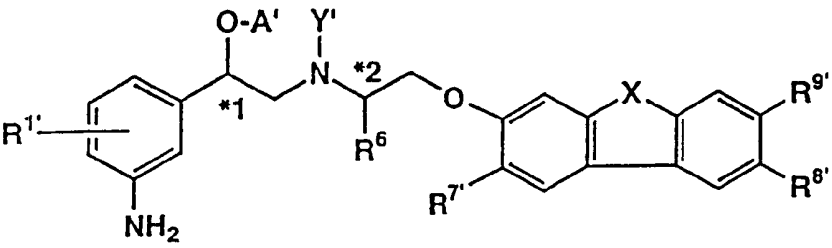
(IV)

hvor Y' er et hydrogenatom eller en beskyttende gruppe for en aminogruppe, og $R^{1'}$, A', R^6, X, $R^{7'}$, $R^{8'}$, $R^{9'}$, *1 og *2 har de samme betydninger som angitt tidligere, som et viktig syntesemellomprodukt.

For å fremstille forbindelsen representert ved den generelle formel (IV) bringes forbindelsen representert ved den generelle formel (II) hvor $R^{2'}$ er nitro, og forbindelsen representert ved den generelle formel (III) hvor Y står for et hydrogenatom, i en koblingsreaksjon, og hvis nødvendig beskyttes aminogruppen i reaksjonsproduktet. Den beskyttende gruppe for aminogruppen i substituentgruppen Y' i den generelle formel (IV) kan være den samme som for aminogruppen i substituentgruppen Y forklart ovenfor, og innføringen og elimineringen av den kan også utføres på samme måte.

For å fremstille forbindelsen representert ved den generelle formel (I) under anvendelse av forbindelsen representert ved den generelle formel (IV) som et syntesemellomprodukt kan følgende teknikker eksemplifiseres:

Således reduseres forbindelsen representert ved den generelle formel (IV) først, nitrogruppen reduseres nemlig for å erholde en forbindelse representert ved den generelle formel (X):

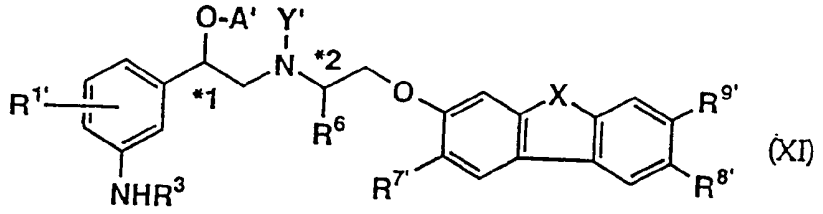


(X)

hvor Y' er en beskyttende gruppe for aminogruppen, og $R^{1'}$, A', R^6, X, $R^{7'}$, $R^{8'}$, $R^{9'}$, *1 og *2 har de samme betydninger som angitt tidligere.

For ovennevnte reduksjon kan aminogruppen i forbindelsen med den generelle formel (IV) med fordel ha blitt beskyttet ved den beskyttende gruppe Y', og reduksjonen kan utføres ved for eksempel å hydrogenere forbindelsen i et løsningsmiddel, så som metanol, i nærvær av en katalysator, så som palladiumoksid, eller ved å anvende et system av saltsyre med jernpulver eller et toverdig tinn.

Deretter utsettes det resulterende produkt for formylering, sulfonering eller ureadannelse av amin (anilin) i henhold til kravene for å tilveiebringe forskjellige substituentgrupper for R^3, ved for eksempel en metode beskrevet i litteraturen, C. Kaiser et al., J. Med. Chem., *17*, 49 (1974), for å omdanne det til en forbindelse representert ved den generelle formel (XI):



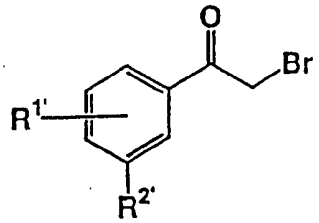
(XI)

hvor Y', $R^{1'}$, A', R^3, R^6, X, $R^{7'}$, $R^{8'}$, $R^{9'}$, *1 og *2 har de samme betydninger som angitt tidligere, hvoretter de eksisterende beskyttende grupper blant A, A', A'' og for aminogruppen i Y' avbeskyttes ved metoden for avbeskyttelse, beskrevet tidligere, for å fremstille forbindelsen representert ved den generelle formel (I) hvor R er et hydrogenatom.

Formyleringen nevnt ovenfor kan utføres for eksempel ved å oppvarme det resulterende produkt med den generelle formel (X) i etylformiat eller ved å omsette det med en blanding av maursyre/eddiksyreanhydrid ved en temperatur på fra kjøling med isvann til romtemperatur. Ovennevnte sulfonering

kan utføres ved for eksempel å omsette den resulterende forbindelse med den generelle formel (X) med et sulfonylklorid substituert med en gruppe R^5 i et løsningsmiddel, så som pyridin, ved en temperatur på fra kjøling med isvann til romtemperatur. Ureadannelsen nevnt ovenfor kan erholdes ved for eksempel å omsette den resulterende forbindelse med den generelle formel (X) med natriumcyanat (NaOCN) ved romtemperatur eller under oppvarming ved for eksempel 60 °C i et blandet løsningsmiddel av vann og eddiksyre.

Alternativt er det en metode hvor en racemisk forbindelse erholdes ved et kort prosesstrinn, hvor man istedenfor forbindelsen med den generelle formel (II) anvender forbindelsen representert ved den generelle formel (V):



(V)

hvor $R^{1'}$ og $R^{2'}$ har de samme betydninger som angitt tidligere.

Således omsettes forbindelsen representert ved ovennevnte generelle formel (V) med forbindelsen representert ved den generelle formel (III) hvor Y er et hydrogenatom, og den resulterende ketoaminforbindelse reduseres deretter, hvoretter de beskyttende grupper A, A'', A''' og gruppen for beskyttelse av aminogruppen i gruppen $R^{3'}$ avbeskyttes, med det forbehold at avbeskyttelsen av den beskyttende gruppe A er unødvendig i det tilfellet hvor R^1 står for benzyloksy, og den beskyttende gruppe A er benzyl, hvorved forbindelsen representert ved den generelle formel (I) hvor R er et hydrogenatom, og R^1, R^2, R^6, X, R^7, R^8, R^9, *1 og *2 har de samme betydninger som angitt tidligere, erholdes.

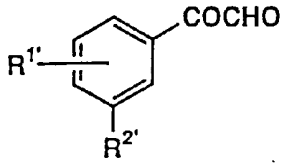
Omsetningen av forbindelsen med den generelle formel (V) med forbindelsen med den generelle formel (III) kan utføres

eller $R^{2'}$, som beskrevet i J. Am. Chem. Soc., *87*, 1353 (1956).

En optisk aktiv forbindelse representert ved den generelle formel (XII) kan fremstilles ved å redusere forbindelsen representert ved den generelle formel (II) eller et substituert mandelsyrederivat hvor α-karbonatomet (*1) er i en ønsket absolutt konfigurasjon, til et tilsvarende glykolderivat, tosylere eller mesylere eller halogenere deretter den resulterende primære alkohol og syklisere den resulterende forbindelse under anvendelse av en sterk base, så som et alkalimetallhydroksid, i en vanlig intramolekylær nukleofil substitusjonsreaksjon.

"Produksjonsprosess C"

Alternativt er det en ytterligere metode for å produsere en racemisk modifikasjon ved å kondensere en fenylglyoksalforbindelse representert ved den generelle formel (XIII):



(XIII)

hvor $R^{1'}$ og $R^{2'}$ har de samme betydninger som angitt tidligere, med en aminforbindelse representert ved den generelle formel (III) hvor Y er et hydrogenatom, og X, R^6, $R^{7'}$, $R^{8'}$, $R^{9'}$ og *2 har de samme betydninger som angitt tidligere, og redusere den resulterende forbindelse og til slutt avbeskytte de beskyttende grupper A, A'', A''', den beskyttende

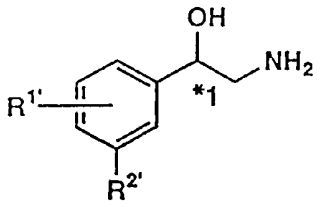
ved metoden beskrevet i litteraturen, A.A. Larsen et al., J. Med. Chem., *10*, 462 (1967), med en forbedring på en slik måte at reaksjonen utføres i et polart løsningsmiddel, så som acetonitril, dimetylformamid, dimetylacetamid eller dimetylsulfoksid, i nærvær eller fravær av et amin som det syreoppfangende middel, under avkjøling med isvann eller med oppvarming ved en temperatur opp til 60 °C, etterfulgt av reduksjon av karbonylgruppen under anvendelse av et reduksjonsmiddel, så som natriumborhydrid eller natriumcyanborhydrid, under avkjøling med isvann eller ved romtemperatur, etterfulgt av avbeskyttelse av den beskyttende gruppe. Ved denne omsetning erholdes en racemisk blanding av *1, slik at en optisk resolusjon ved metoden angitt senere er nødvendig for å erholde hver optisk aktive forbindelse

reduksjonsmiddel som er i stand til å redusere den Schiffske base, og samtidig redusere oksogruppen til en hydroksylgruppe. Som reduksjonsmiddel kan det anvendes for eksempel natriumborhydrid, natriumcyanborhydrid og litiumcyanborhydrid. Andelen av fenylglyoksalforbindelsen i forhold til aminforbindelsen er generelt 1-3 mol, fortrinnsvis 1-1,5 mol, av førstnevnte til 1 mol av aminforbindelsen. Reaksjonen kan utføres ved en passende temperatur og generelt ved en temperatur fra romtemperatur til det anvendte løsningsmiddels tilbakeløpstemperatur. Reaksjonsvarigheten kan på passende måte velges i henhold til reaksjonsbetingelsene osv. og kan avsluttes ved et punkt hvor reaksjonsutbyttet er høyest. Ovennevnte reaksjoner kan utføres i et reaksjonsløsningsmiddel basert på alkohol, så som metanol eller etanol, fortrinnsvis ved en lav temperatur i nærvær av natriumborhydrid.

Forbindelsen med den generelle formel (XIII) kan erholdes med letthet ved å oksidere et acetofenonderivat substituert med $R^{1'}$ og $R^{2'}$ i et reaksjonsmedium av vann eller et organisk løsningsmiddel, for eksempel en asyklisk eter, så som dioksan eller tetrahydrofuran, under anvendelse av et oksidasjonsmiddel, så som selendioksid. Alternativt kan den fremstilles ved fremgangsmåten beskrevet i J. Am. Chem. Soc., 79, 6562 (1957).

"Produksjonsprosess D"

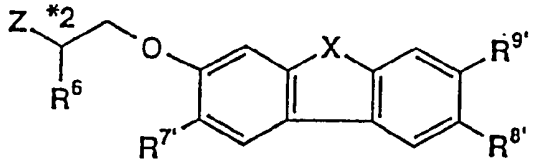
Forbindelsen representert ved den generelle formel (I) hvor R er et hydrogenatom, og R^1, R^2, R^6, X, R^7, R^8, R^9, *1 og *2 har samme betydninger som angitt tidligere, kan erholdes også ved å omsette en aminforbindelse representert ved den generelle formel (XIV):



(XIV)

ningsmiddel, for eksempel dimetylsulfoksid, eller syklisk eter, dimetylformamid eller dimetylacetamid. Mens forbindelsen representert ved den generelle formel (XII) og forbindelsen representert ved den generelle formel (III) ofte anvendes i ekvimolare proporsjoner, er det fore-

hvor $R^{1'}$, $R^{2'}$ og *1 har samme betydninger som angitt tidligere, med en forbindelse representert ved den generelle formel (XV):



(XV)

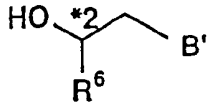
hvor R^6, X, $R^{7'}$, $R^{8'}$, $R^{9'}$ og *2 har samme betydninger som angitt tidligere, og Z betegner en eliminerbar gruppe, etterfulgt av avbeskyttelse av de beskyttende grupper A, A'', A''', gruppen som beskytter aminogruppen i $R^{3'}$, og den beskyttende acetylgruppe i $R^{1'}$ ved metoden beskrevet i avsnittet "Produksjonsprosess A", med det forbehold at avbeskyttelsen av den beskyttende gruppe A er unødvendig når R^1 er benzyloksy og den beskyttende gruppe A er benzyl.

Ved å utføre koblingsreaksjonen med aminforbindelsen i et organisk løsningsmiddel, hvis nødvendig, i nærvær av en protonakseptor, så som et tertiært amin, for eksempel trietylamin, erholdes forbindelsen representert ved den generelle formel (I). Den "eliminerbare gruppe" betyr en gruppe som elimineres ved ovennevnte reaksjon av klorid-, bromid- eller jodidgruppen eller mesyl- eller tosylgruppen med for eksempel sulfonat eller lignende. Reaksjonen kan utføres for eksempel ved å anvende generelt 1-10 mol av aminforbindelsen representert ved den generelle formel (XIV) pr. mol av forbindelsen representert ved den generelle formel (XV).

Siden denne reaksjon foregår ved lavere hastighet, kan reaksjonen med fordel utføres i en autoklav i et reaksjonsløsningsmiddel, for eksempel en alkohol, så som metanol, etanol eller butanol, et halogenert hydrokarbon, så som metylenklorid eller kloroform, eller tetrahydrofuran eller dioksan. Reaksjonstemperaturen velges generelt i området fra 10 til 150 °C, fortrinnsvis fra 70 til 130 °C. Reaksjonsvarigheten velges generelt i området fra 5 til 100 timer.

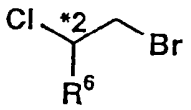
Forbindelsen med den generelle formel (XIV) kan erholdes ved å hydrogenere et substituert mandelonitril substituert med $R^{1'}$ og $R^{2'}$ i nærvær av en katalysator, så som Raney-nikkel. Det substituerte mandelonitril kan fremstilles ved en reaksjon av et substituert benzaldehyd med hydrogencyanid eller med natriumcyanat sammen med natriumhydrogensulfitt som en racemisk forbindelse, fra hvilken hver optisk aktive isomer med letthet kan separeres ved metoder og teknikker som normalt anvendes for fremstilling av salter av diastereomerene med en optisk aktiv syre valgt på passende måte. Det optisk aktive, substituerte mandelonitrilderivat kan erholdes ved å omsette den optisk aktive karboksylsyre, som er et resultat av hydrolyse av det optisk aktive, substituerte mandelonitril med ammoniakk, i nærvær av et vanlig anvendt kondensasjonsmiddel, etterfulgt av reduksjon av det resulterende produkt.

Forbindelsen med den generelle formel (XV) kan erholdes ved å omsette en fenolforbindelse representert ved den generelle formel (VIII) med en forbindelse representert ved den generelle formel (XVI):



(XVI)

hvor R^6 og *2 har de samme betydninger som angitt tidligere, og B' er et halogenatom, eller med en forbindelse representert ved den generelle formel (XVII):



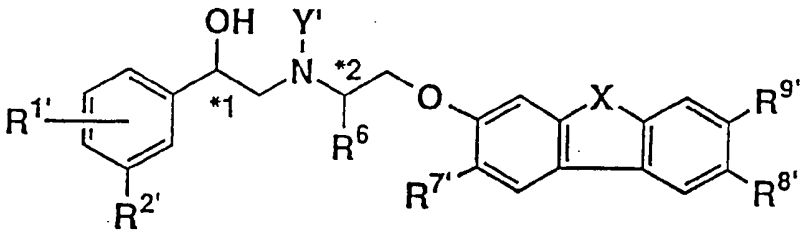
(XVII)

hvor R^6 og *2 har de samme betydninger som angitt tidligere, under betingelsene for å syntetisere forbindelsen representert ved den generelle formel (III), beskrevet i avsnittet "Produksjonsprosess A", etterfulgt av tosylering eller mesylering av alkoholen, som er et resultat av ovennevnte omsetning med forbindelsen representert ved den generelle formel (XVI).

"Produksjonsprosess E"

Forbindelsen representert ved den generelle formel (I) hvor R er metyl, kan fremstilles ved å metylere alkoholforbindelsen med den generelle formel (I) hvor R er et hydrogenatom, fremstilt ved produksjonsprosess A, B, C eller D, under vanlig anvendte sure betingelser. Således kan forbindelsen med den generelle formel (I) hvor R er metyl, fremstilles ved å behandle forbindelsen med den generelle formel (I) hvor R er et hydrogenatom, med hydrogenklorid i metanol ved en temperatur fra romtemperatur til reaksjonsmediets kokepunkt.

Forbindelsen representert ved den generelle formel (XVIII):



(XVIII)

hvor $R^{1'}$, $R^{2'}$, R^{6}, Y', X, $R^{7'}$, $R^{8'}$, $R^{9'}$, *1 og *2 har de samme betydninger som angitt tidligere, som er en forbindelse hvor aminogruppen i aminforbindelsen dannet i prosessen for å fremstille forbindelsen representert ved den generelle formel (I), hvor R er et hydrogenatom, beskyttes med den beskyttende gruppe Y', og hvor en mulig beskyttende gruppe A' for hydroksylgruppen, hvis den er nærværende, avbeskyttes ved metoden beskrevet ovenfor, fremstilles ved metylering av hydroksylgruppen ved en vanlig anvendt teknikk. Ved å avbeskytte den beskyttende gruppe Y' for aminogruppen og gruppene i A', A'', A''' og den som beskytter aminogruppen i $R^{3'}$, hvis den er nærværende, samt den beskyttende acetylgruppe i $R^{1'}$, med det forbehold at avbeskyttelsen av den beskyttende gruppe A er unødvendig når R^{1} er benzyloksy og den beskyttende gruppe A er benzyl, erholdes forbindelsen representert ved den generelle formel (I) hvor R er metyl, og R^{1}, R^{2}, R^{6}, X, R^{7}, R^{8}, R^{9}, *1 og *2 har de samme betydninger som angitt tidligere.

Et konkret eksempel på metylering av hydroksylgruppen består i at forbindelsen omsettes med 1-5 ekv. metyljodid eller metylbromid i nærvær av en base, så som kaliumkarbonat, trietylamin, natriumhydroksid eller natriumhydrid, i et løsningsmiddel, så som dimetylsulfoksid, dimetylformamid, dimetoksyetan eller tetrahydrofuran, ved en temperatur i området fra romtemperatur til løsningsmidlets tilbakeløpstemperatur. En alternativ utførelsesform består i at forbindelsen omsettes i form av sin alkaliske oppløsning inneholdende natriumhydroksid eller kaliumhydroksid i vann eller i metanol, med 2-10 ekv. dimetylsulfat ved en temperatur i området fra romtemperatur til løsningsmidlets tilbakeløpstemperatur.

Utgangsforbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan hvis nødvendig renses, og det kan anvendes kjente kromatografiske teknikker inklusive kolonne, flashkolonne, tynnsjikts- og høyytelsesvæskekromatografi, idet man beakter et slikt parameter som R_f-verdien angitt i denne beskrivelse.

Som beskrevet ovenfor, kan forbindelsen representert ved den generelle formel (I) foreligge som fire eller to forskjellige isomerer. Fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse kan tilveiebringe både den rene isomer og den racemiske blanding. Reaksjonene beskrevet ovenfor endrer ikke den tilhørende stereokjemi.

Derfor, utgående fra forbindelsen med den generelle formel (V) eller den generelle formel (XIII), som ikke har noe asymmetrisk karbonatom, utgående fra den racemiske forbindelse representert ved den generelle formel (II), (XII) eller (XIV), eller utgående fra den racemiske forbindelse representert ved den generelle formel (III) eller (XV), erholdes isomere blandinger (R,R), (R,S), S,S) og (S,R). På lignende måte, utgående fra den rene isomer med den generelle formel (III) eller (XV), og for eksempel fra R-isomeren med den generelle formel (III), erholdes blandinger av bare to isomerer (R,R) og (S,R), og hvis en optisk aktiv

isomer med den generelle formel (II), (XII) eller (XIV) anvendes, kan en tilsvarende ren isomer erholdes.

Når en blanding av de fire isomerer eller to isomerer erholdes, kan isomerene separeres ved en passende teknikk, så som fraksjonell krystallisering eller lignende, som sine addisjonssalter med en optisk aktiv syre, så som kamfersulfonsyre, mandelsyre eller en substituert mandelsyre. Den fraksjonelle krystallisering kan utføres under anvendelse av et adekvat løsningsmiddel, fortrinnsvis en lavere alkanol, så som etanol eller isopropanol, eller en blanding av dem.

Hvert par av enantiomerene kan separeres i hver optisk aktive isomer ved for eksempel å danne et diastereomert salt og kromatografisk separasjon på en optisk aktiv kolonne eller på andre måter. Når et utgangsmateriale er optisk aktivt, kan blandingen av diastereomerene erholdt som ovenfor separeres i hver rene isomer. Ved å separere hver av de optisk aktive isomerer og rense dem, blir det mulig å forbedre den farmakologiske virkning eller å eliminere bivirkninger ved å anvende bare isomerer som har høyere aktivitet, og dette er å foretrekke som et medikament.

Som salt av forbindelsen representert ved den generelle formel (I) ifølge foreliggende oppfinnelse kan det eksemplifiseres salter med kjente syrer, for eksempel addisjonssalter derav med mineralsyrer og organiske syrer, så som saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, hydrogensvovelsyre, dihydrogenfosforsyre, sitronsyre, maleinsyre, vinsyre, fumarsyre, glukonsyre og metansulfonsyre; og med optisk aktive syrer, så som kamfersulfonsyre, mandelsyre og substituert mandelsyre, og spesielt foretrukket er de som er medisinsk akseptable.

For å fremstille et salt av forbindelsen representert ved den generelle formel (I) oppløses forbindelsen med den generelle formel (I) i en alkohol, så som metanol eller eta-

nol, og syrekomponenten tilsettes til den resulterende alkoholiske oppløsning, hvorved det tilsvarende syreaddisjonssalt kan erholdes. Eksempler på syrer som kan anvendes til dette, innbefatter mineralsyrer og organiske syrer som er medisinsk akseptable, så som saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, hydrogensvovelsyre, dihydrogenfosforsyre, sitronsyre, maleinsyre, vinsyre, fumarsyre, glukonsyre og metansulfonsyre.

De trisykliske forbindelser og de farmakologisk akseptable salter ifølge foreliggende oppfinnelse har ingen merkbar toksisitet, og de er nyttige som medikamenter og utøver for eksempel β3-aktivitet, slik at de kan anvendes som medikamenter for terapeutisk og preventiv behandling av β3-korrelerende sykdommer. "β3-korrelerende sykdommer" er et generisk uttrykk for sykdommer som kan forbedres med en funksjonell aktivitetsmediert β3-adrenalinreseptor og innbefatter for eksempel diabetes, fedme, hyperlipemi, sykdommer i det digestive system, så som abnorm mosjon og ulcus i det digestive system, og depresjon. Spesielt tjener forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse til å behandle diabetes, fedme og hyperlipemi. Således er forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse effektiv som et medikament for forebyggende eller terapeutisk behandling av diabetes på grunn av sin funksjon å redusere blodsukkerverdien, og den er også effektiv for forebyggende behandling av hyperlipemi og terapeutisk behandling av fedme på grunn av sin lipolytiske aktivitet.

Ved fremstilling av et medikament fra forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse er det foretrukket å blande, hvis nødvendig, til en effektiv mengde av den trisykliske forbindelse representert ved den generelle formel (I) eller et salt derav et farmakologisk akseptabelt bærerstoff for å formulere en medikamentsammensetning. Som farmakologisk akseptabelt bærerstoff kan det nevnes eksipienser, bindemidler, så som karboksymetylcellulose etc., desintegratorer, smøremidler og forskjellige additiver.

For administrering av medikamentet inneholdende forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse til mennesker anvendes oral administrasjon av medikamentet i form av tabletter, pulvere, granuler, kapsler, sukkerbelagte tabletter, et flytende medikament eller en sirup. Medikamenter for parenteral administrasjon, så som injeksjonsmedikamenter, er også mulig. Dosemengden for administrasjon kan være forskjellig i henhold til alderen, kroppsvekten, sykdommens signifikans, symptomer osv., og dosen kan generelt være i en mengde på 0,01 til 2000 mg pr. dag for et voksent menneske, gitt på én gang eller fordelt i flere administrasjoner. Tiden for å motta et slikt medikament kan generelt variere fra flere uker til flere måneder med daglig administrasjon, og det er også mulig å øke eller minske både tiden og den daglige dose i henhold til pasientens sykdomstilstand.

Den beste utførelsesform av oppfinnelsen

Nedenfor vil foreliggende oppfinnelse bli ytterligere beskrevet ved hjelp av eksempler, og foreliggende oppfinnelse bør ikke forstås å være begrenset til disse.

For tynnsjikskromatografi (TLC) ble forhåndsbelagt kiselgel Gel 60 F254 (fra firma Merck) anvendt. Etter fremkalling med et blandet løsningsmiddel av kloroform/metanol (100/1-4/1) eller etylacetat/n-heksan (100/0-1/10) ble påvisning med UV-bestråling (254 nm) og fargereaksjon med ninhydrin utført. R_f-verdiene fra TLC som angis, refererer til verdiene for de frie aminer. For tørking av det organiske løsningsmiddel ble vannfritt magnesiumsulfat eller vannfritt natriumsulfat anvendt. Et kiselgel (Wako-gel C-200, et produkt fra Wako Pure Chemical Ind., Ltd.) ble anvendt for kolonnekromatografi på kiselgel 60 (230-400 mesh, et produkt fra firmaet Merck) ble anvendt for flushkolonnekromatografi. Forhåndsbelagt kiselgel (60 F254 (20 x 20 cm, 2 mm; levert av Merck) ble anvendt for den separerende tynn-

sjiktskromatografi. Elueringen ble utført under anvendelse av en blandet fremkaller av kloroform/metanol (1/1).

For observasjon av det kjernemagnetiske resonansspekter (NMR) ble Gemini-300 (FT-NMR; fra firmaet Varian) anvendt. Som løsningsmiddel ble tung kloroform anvendt såfremt intet annet er nevnt. Tetrametylsilan (TMS) ble anvendt som indre standard for den kjemiske forskyvning, som ble nedtegnet angitt i (δ ppm). Koblingskonstanten angis ved J(Hz). For observasjon av massespektra (MS) ble JEOL-JMS-SX102 anvendt, og observasjonen ble utført med hurtigatombombardementmassespektra (FAB-MS). Resultatene av testene er oppsummert i tabell 1.

EKSEMPEL 1

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-Karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-benzyloksyfenyl]metansulfonamidhydroklorid

A. Syntese av 2-benzyloksykarbonylamino-1-brometan (Mellomprodukt 0)

Til en løsning av 25 g 2-brometylaminhydroklorid (levert av Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) og 34 ml trietylamin i 450 ml metylenklorid tilsatte man 19 ml benzyloksykarbonylklorid dråpevis i løpet av 20 minutter under kjøling med isvann og omrøring, hvoretter omrøringen ble fortsatt i ytterligere 19 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter skylt suksessivt med vann, mettet vandig natriumbikarbonatløsning og mettet vandig natriumkloridløsning, hvoretter det organiske skikt ble tørket og løsningsmidlet ble avdampet under redusert trykk. Residuet ble avkjølt med isvann, og krystallene ble avfiltrert og vasket med heksan, hvorved man erholdt 29,4 g av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,58 (kloroform).

B. Syntese av 9H-2-(2-benzyloksykarbonylaminoetoksy)karbazol (Mellomprodukt 1)

Til en løsning av 252 mg 2-hydroksykarbazol (levert av firma Aldrich) og 292 mg kaliumkarbonat i 4 ml dimetylformamid tilsatte man 452 mg av det ovennevnte Mellomprodukt 0, og blandingen ble oppvarmet til 70°C i 72 timer. Til reaksjonsblandingen tilsatte man etylacetat og vann for å utføre ekstrahering, og det organiske skikt ble skylt med vann og tørket, fra hvilket løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, og residuet ble renset ved kolonnekromatografi (med metanol/kloroform i forholdet 1/100), hvorved man erholdt 184,7 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,77 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

C. Syntese av 2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamin (Mellomprodukt 2)

Til 620 mg Mellomprodukt 1 tilsatte man 5 ml av en 30% løsning av hydrogenbromid i eddiksyre, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 timer. Til reaksjonsblandingen tilsatte man dietyleter under avkjøling med isvann, og den dannede felning ble isolert ved filtrering. Vann og NaOH ble tilsatt for å innstille pH-verdien av den erholdte blanding til 10, hvoretter blandingen ble underkastet ekstraksjon med etylacetat. Det organiske skikt ble tørket, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, hvorved man erholdt 311,3 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,08 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

D. Syntese av (±)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-benzyloksyfenyl]metansulfonamidhydroklorid

Til en løsning av 500 mg Mellomprodukt 2 i et blandet løsningsmiddel av 40 ml vannfritt acetonitril og 4 ml vannfritt dimetylformamid tilsatte man 670 mg 2-brom-1-[4-ben-

zyloksy-3-[(metylsulfonyl)amino]fenyl]etanon (70% renhet) (mellomprodukt 3) [fremstilt ifølge fremgangsmåten som beskrives av A.A. Larsen et al., J. Med. Chem., 10, 462-472 (1967)], og blandingen ble omrørt under en argonatmosfære ved 0°C i 83 minutter.

Denne blanding ble oppvarmet til romtemperaturen (ca. 22°C) og omrørt i 79 minutter. Til denne blanding tilsatte man en løsning av 352 mg natriumborhydrid i 30 ml vannfri etanol ved romtemperatur. Etter omrøring i 81 minutter, ble reaksjonen stanset ved bruk av 1,0 N saltsyre (pH 4), og til dette tilsatte man 0,89 g etanolamin. Etter omrøring i 10 minutter, ble blandingen fortynnet med 100 ml etylacetat, og det organiske skikt ble skylt med mettet vandig natriumkloridløsning (tre ganger med 100 ml hver) og ble tørket og inndampet under redusert trykk for å gi 1,09 g av et råprodukt.

Dette ble renset ved kolonnekromatografi (etylacetat - 1/8: metanol/kloroform), hvorved man erholdt 195 mg av den ovennevnte forbindelse i form av et fritt amin. Rf = 0,41 (metanol/kloroform i forholdet 1/10). Til en del av denne forbindelse tilsatte man 1,1 ekv. 0,1 N HCl/etanol for å omdanne den til hydrokloridsaltet (den ovennevnte forbindelse i form av et fritt amin. Rf = 0,41 (metanol/kloroform [sic] (Til en del av denne forbindelse tilsatte man 1,1 ekv. 0,1 N HCl/etanol for å omdanne den til hydrokloridsaltet (den ovennevnte forbindelse).) Dietyleter ble tilsatt til residuet, og den dannede felning ble isolert ved filtrering, vasket med dietyleter, tørket under redusert trykk ved 50°C, hvorved man erholdt 48,5 mg av den ovennevnte forbindelse i form av et pulverformet produkt.

EKSEMPEL 2

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-Karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamidhydroklorid

753 mg av hydrokloridsaltet av forbindelsen fra Eksempel 1 ble underkastet hydrogenolyse ved bruk av 406 mg 10% palladium/kullsot (levert av Merck) og 85 ml metanol under 1 atm hydrogengass (romtemperatur, 2,5 timer). Katalysatoren ble avfiltrert på "celite" og vasket med kloroform og metanol. Filtratet og vaskevannet ble slått sammen og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, hvorved man erholdt 520 mg av den ovennevnte fobindelse i form av et svakt gult pulverformet produkt. Rf = 0,11 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

EKSEMPEL 3

(±)-N-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-benzyloksyfenyl]metansulfonamid

A. Syntese av 3-hydroksydibenzofuran

Til en løsning av 1 g 3-metoksydibenzofuran (levert av firma SALOR) i 5 ml metylenklorid tilsatte man dråpevis 10,2 ml av en 1 M-løsning av bortribromid i metylenklorid. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 minutter under avkjøling med isvann og deretter oppvarmet til romtemperatur og omrørt i ytterligere 35 minutter. Dertil tilsatte man 26 ml vann på én gang, og blandingen ble oppvarmet til romtemperatur i løpet av 30 minutter under kraftig omrøring. Det organiske skikt ble fjernet, og det vandige skikt ble ekstrahert to ganger med metylenklorid. Den sammenslåtte organiske fase ble skylt med en mettet vandig natriumkloridløsning og tørket, og ble deretter konsentrert under redusert trykk for å gi 773,1 mg av den ovennevnte forbindelse.

B. Syntese av 3-(2-benzyloksykarbonylaminoetoksy)dibenzofuran (Mellomprodukt 4)

Ved å følge fremgangsmåten som ble angitt i trinn B av Eksempel 1, omsatte man 321,3 mg 3-hydroksydibenzofuran, 541 mg Mellomprodukt 0 og 1,2 g kaliumkarbonat i 4,5 ml dimetylformamid. Til dette tilsatte man etylacetat og vann for å utføre ekstrahering, og det organiske skikt ble skylt med vann og tørket, fra hvilket løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, og residuet ble renset ved kolonnekromatografi (kloroform), hvorved man erholdt 574,2 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,40 (kloroform).

C. Syntese av 2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamin (Mellomprodukt 5)

Ved å følge fremgangsmåten fra trinn C av Eksempel 1 tilsatte man 7 ml 30% løsning av hydrogenbromid i eddiksyre til 554,7 mg Mellomprodukt 4, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Til dette tilsatte man dietyleter under avkjøling med is, og den dannede felning ble isolert ved filtrering. Til dette tilsatte man vann og NaOH for å innstille pH-verdien av blandingen til 10, hvoretter blandingen ble underkastet ekstrahering med etylacetat. Det organiske skikt ble tørket, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, hvorved man erholdt 224,6 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,13 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

D. Syntese av (±)-N-[5-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-benzyloksyfenyl]metansulfonamid

Ifølge en modifikasjon av fremgangsmåten som beskrives i trinn D av Eksempel 1, tilsatte man en løsning av 227 mg Mellomprodukt 3 (70% renhet) til en løsning av 91,6 mg Mellomprodukt 5 i et blandet løsningsmiddel bestående av 4 ml

vannfritt acetonitril og 1 ml vannfritt dimetylformamid under en argonatmosfære ved 0°C, og til dette tilsatte man ytterligere 56,3 µl trietylamin, hvoretter den erholdte blanding ble oppvarmet til romtemperatur (ca. 22°C) og ble omrørt i 50 minutter. Til denne blanding tilsatte man en løsning av 80 mg natriumborhydrid i 4 ml vannfri etanol ved romtemperatur. Etter omrøring i 77 minutter ble reaksjonen avsluttet ved bruk av 1 N saltsyre (pH 4), og til dette tilsatte man 123 µl etanolamin. Etter omrøring i 10 minutter ble blandingen fortynnet med etylacetat, og det organiske skikt ble skylt tre ganger med en mettet vandig natriumkloridløsning og tørket og konsentrert under redusert trykk for å gi et råprodukt. Dette ble renset ved kolonnekromatografi (kloroform - 3/100: metanol/kloroform), hvorved man erholdt 52,4 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,37 (metanol/kloroform i forholdet 3/100).

EKSEMPEL 4

(±)-N-[5-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamidhydroklorid

Ved å følge fremgangsmåtene som beskrives i Eksempel 2, ble 52,4 mg av forbindelsen fra Eksempel 3 underkastet hydrogenolyse under 1 atm hydrogengass ved bruk av 30 mg 10% palladium/kullsot og 6,4 ml metanol med 4,7 µl eddiksyre (romtemperatur, 1 time). Katalysatoren ble avfiltrert på "celite" og ble deretter vasket med kloroform og metanol. Filtratet og vaskevannet ble slått sammen, og fra dette ble løsningsmidlet avdestillert. Til det erholdte residuum tilsatte man etylacetat og mettet vandig natriumbikarbonatløsning for å utføre ekstraksjon, og det organiske skikt ble tørket, fra hvilket løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det erholdte produkt ble omdannet til hydrokloridsalt ved å tilsette 1,1 ekv. 0,1 N saltsyre/-etanol dertil, hvorved man erholdt 43,3 mg av den ovennevnte forbindelse i form av et svakt orangefarget pulver-

formet produkt. Rf = 0,07 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

EKSEMPEL 5

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-Karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-fluorfenyl]metansulfonamidhydroklorid

2-Brom-1-[4-fluor-3-[(metylsulfonyl)amino]fenyl]etanon ble fremstilt ifølge fremgangsmåten for syntese av Mellomprodukt 3 (med de suksessive trinn A, B, C og D).

A. Syntese av 1-(4-fluor-3-nitrofenyl)etanon (Mellomprodukt 6)

13,8 g 4'-fluoracetofenon (levert av Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) ble tilsatt i to porsjoner til 100 ml rykende salpetersyre som var avkjølt til -10°C under omrøring. Etter at blandingen ble oppvarmet til romtemperatur, fortsatte man omrøringen i ytterligere 4 timer. Denne blanding ble helt i 1,0 l isvann og ble ekstrahert med 500 ml etylacetat. Det organiske skikt ble tørket, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Residuet ble renset to ganger ved kolonnekromatografi (9/1-4/1: n-heksan/etylacetat), hvorved man erholdt 4,16 g av det ovennevnte produkt. Rf = 0,50 (kloroform).

B. Syntese av 1-(3-amino-4-fluorfenyl)etanon (Mellomprodukt 7)

Til en løsning av 4,16 g Mellomprodukt 6 i 305 ml metanol som var blitt spylt med argon, tilsatte man 189,7 mg palladiumoksid, og blandingen ble underkastet reduksjon under 1 atm hydrogengass ved romtemperatur. Etter omrøring i 6 timer, ble reaksjonssystemet erstattet med argon, og reaksjonsblandingen ble fortynnet med kloroform og filtrert. Løsningsmidlet ble fordampet under redusert trykk, hvorved

man erholdt 3,52 g av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,47 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/1).

C. Syntese av 1-[4-fluor-3-[(metylsulfonyl)amino]fenyl]-etanon (Mellomprodukt 8)

Til en løsning av 3,48 g Mellomprodukt 7 i 100 ml pyridin tilsatte man 1,93 ml metansulfonylklorid ved romtemperatur. Etter omrøring i 2,5 dager, ble reaksjonsblandingen helt i mettet vandig ammoniumkloridløsning, og ble underkastet ekstraksjon med 200 ml etylacetat. Det organiske skikt ble vasket med mettet vandig natriumkloridløsning (tre ganger med 100 ml) og tørket, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk for å erholde et råprodukt. Dette ble isolert ved kolonnekromatografi (1/1 n-heksan/etylacetat), hvorved man erholdt 3,9 g av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,23 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/1).

D. Syntese av 2-brom-1-[4-fluor-3-[(metylsulfonyl)amino]-fenyl]etanon (Mellomprodukt 9)

Til en løsning av 3,9 g Mellomprodukt 8 i 50 ml 1,4-dioksan tilsatte man 2,83 g brom under omrøring. Den erholdte blanding ble oppvarmet til 60°C og omrørt i 1 time. Etter avkjøling til romtemperatur, ble blandingen underkastet inndamping under redusert trykk. Vann ble tilsatt til det erholdte residuum, og den dannede felning ble knust og avfiltrert, hvilket ble vasket med kald etanol. Etter tørking og gjenkrystallisasjon fra etanol, erholdt man 3,69 g av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,30 (med tre fremkallinger: etylacetat/n-heksan i forholdet 1/2).

E. Syntese av (±)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl-amino]-1-hydroksyetyl]-2-fluorfenyl]metansulfonamid-hydroklorid

Ifølge en modifikasjon av fremgangsmåtene som beskrives i trinn D av Eksempel 1, ble en løsning av 310 mg Mellomprodukt 9 i 3 ml vannfritt acetonitril tilsatt til en løsning av 226 mg Mellomprodukt 2 i et blandet løsningsmiddel bestående av 20 ml vannfritt acetonitril og 2 ml vannfritt dimetylformamid under en argonatmosfære ved 0°C, og til dette tilsatte man 103 µl trietylamin, hvoretter blandingen ble oppvarmet til romtemperatur (ca. 22°C) og omrørt i 50 minutter.

Til denne blanding tilsatte man en løsning av 189 mg natriumborhydrid i 15 ml vannfri etanol ved romtemperatur. Etter omrøring i 77 minutter ble reaksjonen stanset ved bruk av 1 N saltsyre (pH 4), og deretter tilsatte man 479 µl etanolamin. Etter omrøring i 10 minutter ble den erholdte blanding fortynnet med etylacetat, og det organiske skikt ble skylt tre ganger med en mettet vandig natriumkloridløsning, hvoretter den ble tørket og underkastet inndamping under redusert trykk for å gi et råprodukt. Dette ble renset ved kolonnekromatografi (kloroform - 3/100: metanol/kloroform), hvorved man erholdt 239,8 mg av den ovennevnte forbindelse i form av et fritt amin. Til dette produkt tilsatte man 1,1 ekv. 0,1 N saltsyre/etanol for å omdanne det til hydrokloridsaltet (den ovennevnte forbindelse), og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Dietyleter ble tilsatt til det erholdte residuum, og den dannede felning ble avfiltrert, etterfulgt av vasking med varm etanol og tørking ved 50°C under redusert trykk for å erholde 121,1 mg av den ovennevnte forbindelse i form av et pulverformet produkt. Rf = 0,37 (metanol/kloroform i forholdet 1/6).

EKSEMPEL 6

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-Karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-klorfenyl]metansulfonamidhydroklorid

2-Brom-1-[4-klor-3-[(metylsulfonyl)amino]fenyl]etanon ble fremstilt på lignende måte som syntesemetoden for Mellomprodukt 3, og på samme måte som i trinn A, B, C og D av Eksempel 5.

A. Syntese av 1-(4-klor-3-nitrofenyl)etanon (Mellomprodukt 10)

15,5 g 4'-kloracetofenon (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) ble tilsatt i to porsjoner til 100 ml rykende salpetersyre som var avkjølt til -10°C under omrøring. Den erholdte blanding ble oppvarmet til romtemperatur og ble omrørt i fire timer. Denne blanding ble helt i 1,6 l isvann og ble deretter underkastet ekstraksjon med 800 ml etylacetat. Det organiske skikt ble separert og tørket, og løsningsmidlet ble fordampet under redusert trykk. Det erholdte residuum ble renset ved kolonnekromatografi (9/1 - 4/1: n-heksan/etylacetat), hvorved 1,2 g av den ovennevnte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,52 (kloroform).

B. Syntese av 1-(3-amino-4-klorfenyl)etanon (Mellomprodukt 11)

Til en løsning av 1,2 g Mellomprodukt 10 i 260 ml metanol tilsatte man 7,63 g tinn(II)klorid og 5,48 ml konsentrert saltsyre, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3,5 timer. Blandingen ble konsentrert og vasket med mettet vandig natriumbikarbonatløsning, og ble deretter underkastet ekstrahering med etylacetat. Det organiske skikt ble konsentrert under redusert trykk, hvorved man erholdt 970 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,49 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/1).

C. Syntese av 1-[4-klor-3-[(metylsulfonyl)amino]fenyl]-etanon (Mellomprodukt 12)

Til en løsning av 970 mg Mellomprodukt 11 i 50 ml pyridin tilsatte man 487 µl metansulfonylklorid ved romtemperatur. Etter omrøring i 2,5 dager, ble reaksjonsblandingen helt i en mettet vandig ammoniumkloridløsning og underkastet ekstrahering med 100 ml etylacetat. Det organiske skikt ble skylt med en mettet vandig natriumkloridløsning (tre ganger med 50 ml) og tørket og inndampet under redusert trykk for å gi et råprodukt. Dette ble isolert ved kolonnekromatografi (n-heksan/etylacetat i forholdet 3/2 - 1/1), hvorved 890 mg av den ovennevnte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,41 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/1).

D. Syntese av 2-brom-1-[4-klor-3-[(metylsulfonyl)amino]-fenyl]etanon (Mellomprodukt 13)

Til en løsning av 890 mg Mellomprodukt 12 i 10 ml 1,4-dioksan tilsatte man 605 mg brom under omrøring. Den erholdte blanding ble oppvarmet til 60°C og ble omrørt i 1 time.

Etter avkjøling til romtemperatur, ble blandingen konsentrert under redusert trykk. Vann ble tilsatt til det dannede residuum, og den dannede felning ble knust og avfiltrert, hvilket ble vasket med kald etanol. Etter tørking og gjenkrystallisasjon fra etanol, erholdt man 620 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,39 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/1).

E. Syntese av (±)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-klorfenyl]metansulfonamid-hydroklorid

Ifølge en modifikasjon av fremgangsmåten som beskrives i trinn D av Eksempel 1, tilsatte man en løsning av 327 mg Mellomprodukt 13 i 3 ml vannfritt acetonitril til en løs-

ning av 226 mg Mellomprodukt 2 i et blandet løsningsmiddel bestående av 20 ml vannfritt acetonitril og 2 ml vannfritt dimetylformamid under en argonatmosfære ved 0°C, og til dette tilsatte man 103 µl trietylamin, hvoretter blandingen ble oppvarmet til romtemperatur (ca. 22°C) og omrørt i 50 minutter.

Til denne blanding tilsatte man en løsning av 189 mg natriumborhydrid i 15 ml absolutt etanol ved romtemperatur. Etter omrøring i 77 minutter ble reaksjonen stanset ved bruk av 1 N saltsyre (pH 4), og deretter tilsatte man 479 µl etanolamin. Etter omrøring i 10 minutter ble den erholdte blanding fortynnet med etylacetat, og det organiske skikt ble skylt tre ganger med en mettet vandig natriumkloridløsning, hvoretter det ble tørket og underkastet inndamping under redusert trykk for å gi et råprodukt. Dette ble renset ved kolonnekromatografi (1/9 - 1/6: metanol/kloroform), hvorved man erholdt 129,8 mg fritt aminprodukt av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,36 (metanol/kloroform i forholdet 1/6).

Til dette produkt tilsatte man 1,1 ekv. 0,1 N saltsyre/-etanol for å omdanne det til hydrokloridsaltet (den ovennevnte forbindelse), og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Dietyleter ble tilsatt til det dannede residuum, og den dannede felning ble avfiltrert, etterfulgt av vasking med varm etanol og tørking ved 50°C under redusert trykk for å gi 34,1 mg av den ovennevnte forbindelse i form av et pulverformig produkt.

EKSEMPEL 7

(±)-N-[3-[2-[2-(9H-Karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]fenyl]metansulfonamidhydroklorid

Til en løsning av 219,5 mg Mellomprodukt 2 i et blandet løsningsmiddel av 20 ml vannfritt acetonitril og 2 ml vannfritt dimetylformamid tilsatte man 163,6 mg 2-brom-1-[3-

(metylsulfonyl)aminofenyl]etanon (Mellomprodukt 14) [fremstilt ifølge fremgangsmåten som beskrives av A.A. Larsen et al., J. Med. Chem., 9, 88-97 (1966)], og blandingen ble omrørt under en argonatmosfære ved 0°C i 83 minutter.

Denne blanding ble oppvarmet til romtemperatur (ca. 22°C) og omrørt i 79 minutter. Til denne blanding tilsatte man en løsning av 110 mg natriumborhydrid i 10 ml absolutt etanol ved romtemperatur. Etter omrøring i 81 minutter, ble reaksjonen stanset ved bruk av 1,0 N saltsyre (pH 4), og til dette tilsatte man 0,28 ml etanolamin. Etter omrøring i 10 minutter ble blandingen fortynnet med 30 ml etylacetat, og det organiske skikt ble skylt tre ganger med en mettet vandig natriumkloridløsning og ble tørket og inndampet under redusert trykk for å gi 399 mg råprodukt. Dette ble isolert ved PTLC (fremkalt med metanol/kloroform i forholdet 1/8), hvorved man erholdt 48,3 mg av det frie amin. Rf = 0,32 (metanol/kloroform i forholdet 1/4).

1,1 ekv. 0,1 N HCl/etanol ble tilsatt for å omdanne denne forbindelse til hydrokloridsaltet (den ovennevnte forbindelse), og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Dietyleter ble tilsatt til residuet, og den dannede felning ble gjenkrystallisert fra dietyleter og tørket under redusert trykk ved 50°C, hvorved man erholdt 38,7 mg av den ovennevnte forbindelse i form av et pulverformig produkt.

EKSEMPEL 8

(±)-N-[3-[2-[2-(9H-Karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]fenyl]fenylmetansulfonamidhydroklorid

A. Syntese av 1-[3-benzylsulfonylamino)fenyl]etanon (Mellomprodukt 15)

Ved å følge syntesemetoden for Mellomprodukt 14 i Eksempel 7, fremstilte man 719 mg av den ovennevnte forbindelse fra 300 mg 3'-aminoacetofenon (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.), 427 mg benzylsulfonylklorid (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) og 3 ml pyridin.

B. Syntese av 2-brom-1-[3-(benzylsulfonylamino)fenyl]-etanon (Mellomprodukt 15-1)

Ifølge fremgangsmåten fra Eksempel 7 tilsatte man 130 µl brom til en løsning av 700 mg Mellomprodukt 15 i 6,8 ml 1,4-dioksan for å oppnå en reaksjon, hvorved en fraksjon som inneholdt den ovennevnte forbindelse (786 mg) ble erholdt. Denne viste ifølge ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) et innlemmet forhold av 29% monobromid-isomer, 58% dibromid-isomer og 13% ureagert utgangsstoff. Produktet ble brukt som sådant i form av en blanding for den etterfølgende omsetning.

C. Syntese av (±)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]fenyl]fenylmetansulfonamidhydroklorid

En løsning av 465 mg Mellomprodukt 15-1 (58% renhet) i 10 ml vannfritt acetonitril ble tilsatt til en løsning av 400 mg Mellomprodukt 2 i et blandet løsningsmiddel bestående av 40 ml vannfritt acetonitril og 4 ml vannfritt dimetylformamid under en argonatmosfære ved 0°C, og blandingen ble omrørt i 80 minutter.

Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur (ca. 22°C) og omrørt i ytterligere 70 minutter. Til denne blanding tilsatte man en løsning av 244 mg natriumborhydrid i 20 ml absolutt etanol ved romtemperatur. Etter omrøring i 60 minutter, ble reaksjonen stanset ved bruk av 1,0 N saltsyre (pH 4), og til dette tilsatte man etanolamin. Etter omrøring i 10 minutter, ble blandingen fortynnet med 60 ml etylacetat og skylt med 60 ml vann, hvoretter det organiske skikt ble vasket to ganger med en mettet vandig natriumkloridløsning, som etter tørking, ble underkastet inndamping under redusert trykk for å gi et råprodukt. Dette ble renset ved PTLC (fremkalt med metanol/kloroform i forholdet 1/8), hvorved man erholdt 66 mg fritt aminprodukt av forbindelsen. Rf = 0,16 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

Dette ble omdannet til hydrokloridsaltet (den ovennevnte forbindelse) ved å tilsette 1,1 ekv. 0,1 N hydrogenklorid/etanol, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Til residuet tilsatte man dietyleter, og den dannede felning ble vasket med dietyleter og tørket ved 46°C under redusert trykk, hvorved man erholdt 60 mg av den ovennevte forbindelse som et pulverformet produkt.

EKSEMPEL 9

(±)-N-[3-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]fenyl]metansulfonamidhydroklorid

Ved å følge fremgangsmåten fra Eksempel 7 syntetiserte man den ovennevnte forbindelse utifra 224,6 mg Mellomprodukt 5 og 170 mg Mellomprodukt 14, med det forbehold at den følgende modifikasjon ble innlemmet. Tilsetningen av dimetylformamid ble utelatt, og rensingen av råproduktet ble utført to ganger ved kromatografi (metanol/kloroform i forholdet 1/20 - 1/10). Den frie aminforbindelse (98,4 mg) ble omdannet til sitt hydrokloridsalt (den ovennevnte forbindelse) med 1,1 ekv. 0,1 N hydrogenklorid/etanol, hvoretter løsningsmidlet ble fordampet under redusert trykk. Til det

dannede residuum tilsatte man dietyleter, og den dannede felning ble vasket med dietyleter og tørket under redusert trykk ved 46°C, hvorved den ovennevnte forbindelse ble erholdt som et pulverformet produkt. Rf = 0,27 (metanol/-kloroform i forholdet 1/10).

EKSEMPEL 10

(±)-N-[3-[2-[2-(9H-7-Acetylaminofluoren-2-yloksy)etyl-amino]-1-hydroksyetyl]fenyl]metansulfonamidhydroklorid

A. Syntese av N-[7-[2-[(benzyloksykarbonyl)amino]etoksy]-9H-fluoren-2-yl]acetamid (Mellomprodukt 16)

Ved å følge fremgangsmåten fra trinn B av Eksempel 1, omsatte man 300 mg 2-acetamid-7-hydroksyfluoren (levert av firma SALOR), 485,5 mg Mellomprodukt 0 og 241,2 mg kaliumkarbonat i 3 ml dimetylformamid (oppvarmet til 70°C i 24 timer). Til reaksjonsblandingen tilsatte man etylacetat og vann for å utføre ekstrahering, og det organiske skikt ble skylt med vann og tørket, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert og residuet ble renset ved kolonnekromatografi (metanol/kloroform i forholdet 1/20) for å erholde 431,9 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,47 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

B. Syntese av N-[9H-7-(2-aminoetoksy)fluoren]-2-acetamid (Mellomprodukt 17)

Ved å følge fremgangsmåten fra trinn C av Eksempel 1 tilsatte man 5 ml 30% løsning av hydrogenbromid i eddiksyre til 572,9 mg Mellomprodukt 16, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Til dette tilsatte man dietyleter under avkjøling med is, og den dannede felning ble isolert ved filtrering. Vann og NaOH ble tilsatt for å innstille pH-verdien av blandingen til 10, hvoretter blandingen ble underkastet ekstraksjon med etylacetat. Det organiske skikt

ble tørket og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, hvorved man erholdt 256,7 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,06 (metanol/kloroform i forholdet 1/5).

C. Syntese av (±)-N-[5-[2-[2-(9H-7-acetylaminofluoren-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]fenyl]metansulfonamidhydroklorid

Ved å følge fremgangsmåten fra Eksempel 7 syntetiserte man den ovennevnte forbindelse utifra 253,2 mg Mellomprodukt 17 og 154,1 mg Mellomprodukt 14, med det forbehold at den følgende modifikasjon ble innlemmet. Tilsetningen av dimetylformamid ble utelatt, og rensingen av råproduktet ble utført ved kromatografi (metanol/kloroform i forholdet 1/10) og PTLC (fremkalling med metanol/kloroform i forholdet 1/5). Det frie aminprodukt (52,3 mg) ble omdannet til sitt hydrokloridsalt (den ovennevnte forbindelse) med 1,1 ekv. 0,1 N hydrogenklorid/etanol, hvoretter løsningsmidlet ble inndampet under redusert trykk. Til det dannede residuum tilsatte man dietyleter, og den dannede felning ble vasket med dietyleter og tørket under redusert trykk ved 46°C, hvorved den ovennevnte forbindelse (45,1 mg) ble erholdt i form av et pulverformig produkt. Rf = 0,40 (metanol/kloroform i forholdet 1/5).

EKSEMPEL 11

(±)-N-[3-[2-[[1-[9H-Karbazol-2-yloksy)propan-2R-yl]amino]-1-hydroksyetyl]fenyl]metansulfonamidhydroklorid

A. Syntese av (R)-[1-(9H-karbazol-2-yloksy)propan-2-yl]-amin (Mellomprodukt 18)

4,82 g (R)-(-)-2-amino-1-propanol (levert av firma Aldrich) ble løst i 157 ml tetrahydrofuran, og til dette tilsatte man 13,84 g di-tert-butyl-dikarbonat ved romtemperatur, og blandingen ble omrørt i 18 timer. Løsningsmidlet ble for-

dampet under redusert trykk for å gi 11 g av et hvitt fast stoff.

10,3 g av det ovennevnte hvite faste stoff ble løst sammen med 17,76 g trifenylfosfin i 147 ml metylenklorid, til dette tilsatte man 9,3 g N-klorsuksinimid i små porsjoner under iskjøling, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 23 timer. Reaksjonsvæsken ble vasket med en vandig natriumhydroksidløsning og deretter med en mettet vandig natriumkloridløsning, etterfulgt av tørking av avdestillering av løsningsmidlet under redusert trykk. Residuet ble renset ved kiselgel-kromatografi, hvoretter man erholdt 5,89 g (R)-2-(N-tert-butoksykarbonyl)amino-1-klorpropan. Rf = 0,89 (metanol/kloroform i forholdet 1/9).

Til en løsning av 734 mg 2-hydroksykarbazol og 815,6 mg av den ovennevnte forbindelse i 9,6 ml dimetylformamid tilsatte man 1,588 mg vannfritt kaliumkarbonat og 190 mg kaliumjodid, og omsetningen og etterbehandlingen ble utført ifølge fremgangsmåten fra syntesemetoden i trinn B av Eksempel 1, hvorved man erholdt 597 mg (R)-2-(N-tert-butoksykarbonylamino-1-propyloksy)karbazol. Rf = 0,81 (metanol/kloroform i forholdet 1/9).

Til 597 mg av den ovennevnte forbindelse tilsatte man 10 ml 30%-løsning av hydrogenbromid i eddiksyre, og omsetningen og etterbehandlingen ble utført ifølge fremgangsmåten av syntesemetoden i trinn C av Eksempel 1, hvorved man erholdt 258 mg Mellomprodukt 18. Rf = 0,06 (metanol/etylacetat i forholdet 1/10).

B. Syntese av (±)-N-[3-[2-[[1-(9H-karbazol-2-yloksy)propan-2R-yl]amino]-1-hydroksyetyl]fenyl]metansulfonamidhydroklorid

Den ovennevnte forbindelse ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra Eksempel 7, ved å utføre omsetningen av Mellomprodukt 18 (120 mg) med Mellomprodukt 14 (190 mg) og etter-

behandlingene, under det forbehold at de følgende endringer ble innlemmet. I koblingsreaksjonen benyttet man seg av 72 µl (1 ekv.) trietylamin som basisk katalysator, og rensingen av råproduktet ble utført ved PTLC (under fremkalling med metanol/etylacetat i forholdet 1/9). Det frie amin av forbindelsen (87,5 mg) ble omdannet til sitt hydrokloridsalt (den ovennevnte forbindelse) ved bruk av 1,1 ekv. 0,1 N løsning av hydrogenklorid/etanol, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Til residuet tilsatte man dietyleter, og den dannede felning ble vasket med dietyleter og tørket ved 46°C under redusert trykk, hvorved man erholdt 80,5 mg av den ovennevnte forbindelse i form av et pulverformig produkt. Rf = 0,19 (metanol/etylacetat i forholdet 1/10).

EKSEMPEL 12

(R)-N-[5-[2-[2-(9H-Karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamidhydroklorid

A. Syntese av (R)-2-brom-1-[3-nitro-4-(benzyloksy)fenyl]-etanol (Mellomprodukt 19)

Til en løsning av 1,01 g 2-brom-1-[3-nitro-4-(benzyloksy)fenyl]etanon (70% renhet), som ble fremstilt ifølge fremgangsmåten som beskrives av C. Kaiser et al. i J. Med. Chem., 17, 49 (1974), og 100 mg (R)-3,3-difenyl-1-metyltetrahydro-1H,3H-pyrrolo[1,2-c][1,3,2]oksazaborol [et produkt fra Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., heretter benevnt den "asymmetriske katalysator"; det finnes (R)- og (S)-modifikasjoner] i 20 ml vannfritt tetrahydrofuran (fremstilt før bruk), tilsatte man 2,16 ml 2 M løsning av boran/dimetylsulfid-kompleks i tetrahydrofuran (levert fra firma Aldrich) dråpevis i løpet av 5 minutter, og blandingen ble omrørt ved denne temperatur i 2 timer.

Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, og den således fortynnede blanding ble vasket med en mettet vandig ammoniumkloridløsning og deretter med mettet vandig natriumklorid, etterfulgt av tørking og fordampning av løsningsmidlet under redusert trykk. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/2 - 1/1), hvorved man erholdt 1,015 g av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,41 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/1).

Retensjonstid: 35,7 min. Analytiske betingelser: kolonne: "CHIRALCEL" OB (4,6 mm Ø, 25 cm lang; levert av Daicel Chem. Ind., Ltd.). Mobil fase: n-heksan/2-propanol (7/3); strømningshastighet: 0,5 ml/min.; påvisningsbølgelengde: 254 nm; temperatur: 35°C.

B. Syntese av (R)-3-nitro-4-benzyloksy-[2-jod-1-(trietylsilyloksy)etyl]benzen (Mellomprodukt 20)

Til en løsning av 695,6 mg Mellomprodukt 19 i 30 ml aceton tilsatte man 2,96 g natriumjodid (levert av Wako Pure Chemical Ind., Ltd.), og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 2 timer. Etter avkjøling til romtemperatur, ble blandingen behandlet ved filtrering, og løsningsmidlet i filtratet ble inndampet under redusert trykk. Til det dannede residuum tilsatte man kloroform og vann, og det organiske skikt ble skylt med en mettet vandig natriumtiosulfatløsning og tørket, hvoretter løsningsmidlet ble inndampet under redusert trykk. Det erholdte oljeaktige produkt (0,78 g), imidazol (408,5 mg) og dimetylaminopyridin (24,4 mg) ble løst i 5 ml dimetylformamid, og man tilsatte 452 mg trietylsilanklorid under iskjøling. Rett etterpå oppvarmet man blandingen til romtemperatur og omrørte den i 1,5 timer. Den dannede blanding ble fortynnet med etylacetat og deretter skylt suksessivt med vann, 2% vandig kobbersulfatløsning, vann og til slutt en mettet vandig natriumkloridløsning, etterfulgt av tørking og avdestillasjon av løsningsmidlet under redusert trykk. Residuet ble isolert ved kolonnekromatografi (etylacetat/n-heksan i forholdet

1/3), hvorved man erholdt 915 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,76 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/1).

C. Syntese av (R)-N,N-[[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]-[2-(trietylsilyloksy)-2-[3-nitro-4-(benzyloksy)fenyl]]-etyl]amin (Mellomprodukt 21)

En løsning av 289 mg Mellomprodukt 20, 165 mg Mellomprodukt 2 og 0,51 ml Hunig-base (levert av firma Aldrich) i 1,5 ml dimetylacetamid ble omrørt i 8 timer ved 60°C. Til den erholdte reaksjonsblanding tilsatte man 40 ml etylacetat og 40 ml vann for å utføre ekstrahering, hvoretter det vandige skikt ble ytterligere ekstrahert tre ganger med etylacetat. Den sammenslåtte organiske fase ble tørket, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi (kloroform - metanol/kloroform = 1/49), hvorved man erholdt 173 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,60 (metanol/kloroform i forholdet 1/9).

D. Syntese av (R)-N,N,N-[(benzyloksykarbonyl)-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]-[2-(trietylsilyloksy)-2-[3-nitro-4-(benzyloksy)fenyl]]etyl]amin (Mellomprodukt 22)

173 mg av den ovennevnte aminforbindelse ble løst i 2 ml metylenklorid, til dette tilsatte man 45 µl trietylamin, og blandingen ble omrørt under iskjøling og man tilsatte 43 µl benzylklorformat (levert av firma Aldrich). Etter omrøring i 30 minutter, ble blandingen omrørt i 8 timer ved romtemperatur. Blandingen ble deretter fortynnet med etylacetat og skylt suksessivt med vann og deretter med en mettet vandig natriumkloridløsning, etterfulgt av tørking og avdestillasjon av løsningsmidlet under redusert trykk. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi (etylacetat/n-heksan = 1/5 - 1/3), hvilket gav 200 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,55 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/2).

Retensjonstid: 14,7 min. Analytiske betingelser: kolonne: "CHIRALCEL" OJ-R (4,6 mm Ø, 15 cm lang; levert av Daicel Chem. Ind., Ltd.); mobil fase: 0,5 M $NaClO_4/CH_3CN$ = 20/80; strømningshastighet: 0,7 ml/min.; påvisningsbølgelengde: 254 nm; temperatur: 30°C.

E. Syntese av (R)-N,N,N-[(benzyloksykarbonyl)-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]-[2-(trietylsilyloksy)-2-[3-amino-4-(benzyloksy)fenyl]]etyl]amin (Mellomprodukt 23)

Til en løsning av 200 mg av den ovennevnte nitroforbindelse i 14 ml metanol som var blitt spylt med argon, tilsatte man 5 mg platinoksid (vannfritt, levert av Wako Pure Chem. Ind., Ltd.), og forbindelsen ble redusert under 1 atm hydrogengass under kjøling med is. Etter omrøring i 6 timer ble reaksjonssystemet erstattet med argon, og reaksjonsblandingen ble fortynnet med kloroform og filtrert. Løsningsmidlet ble inndampet under redusert trykk, hvorved man erholdt 183 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,32 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/3).

F. Syntese av (R)-N-[5-[2-[benzyloksykarbonyl-[3-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-(trietylsilyloksy)etyl]-2-(benzyloksy)fenyl]metansulfonamid (Mellomprodukt 24)

Til en løsning av 183 mg av den ovennevnte aminforbindelse i 1 ml pyridin tilsatte man 20 µl metansulfonylklorid, og blandingen ble omrørt i 1 time, hvoretter man tilsatte vann og omrørte den erholdte blanding i 3 timer før blandingen ble iskjølt og den derved dannede felning ble separert ved filtrering. Felningen ble løst i etylacetat, og det organiske skikt ble renset med en mettet vandig natriumkloridløsning og tørket, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk for å gi 192 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,44 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/2).

G. Syntese av (R)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamidhydroklorid

Ifølge fremgangsmåten fra trinn C i Eksempel 1 fjernet man benzyloksykarbonylgruppen og trietylsilylgruppen ved bruk av 192 mg av den ovennevnte metansulfonamidforbindelse med 4 ml 30%-løsning av hydrogenbromid i eddiksyre. Deretter ble ifølge fremgangsmåten fra trinn E i Eksempel 1, benzylgruppen underkastet hydrogenolyse under en hydrogenatmosfære ved bruk av 71 mg 10% palladium/kullsot (levert av Merck), etterfulgt av omdannelse til hydrokloridsaltet ved en vanlig teknikk, hvoretter man erholdt den ovennevnte forbindelse.

Retensjonstid: 40,6 min. Analytiske betingelser: kolonne: "CHIRALCEL" OJ-R (levert av Daicel Chem. Ind., Ltd.); mobil fase: 0,5 M $NaClO_4/CH_3CN$ = 77/23; strømningshastighet: 0,5 ml/min.; påvisningsbølgelengde: 254 nm; temperatur: 40°C.

EKSEMPEL 13

(S)-N-[5-[2-[2-(9H-Karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamidhydroklorid

Omsetningene og etterbehandlingene ble utført på samme måte som i Eksempel 12, unntatt at man benyttet seg av en asymmetrisk katalysator med (S)-modifikasjon (levert av Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.).

A. Syntese av (S)-2-brom-1-[3-nitro-4-(benzyloksy)fenyl]-etanol

Retensjonstid: 47,3 min. Analytiske betingelser: kolonne: "CHIRALCEL" OB (levert av Daicel Chem. Ind., Ltd.); mobil fase: n-heksan/2-propanol = 7/3; strømningshastighet: 0,5 ml/min.; påvisningsbølgelengde: 254 nm; temperatur: 35°C.

D. Syntese av (S)-N,N,N-[(benzyloksykarbonyl)-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]-[2-(trietylsilyloksy)-2-[3-nitro-4-(benzyloksy)fenyl]]etyl]amin

Retensjonstid: 9,8 min. Analytiske betingelser: kolonne: "CHIRALCEL" OJ-R (levert av Daicel Chem. Ind., Ltd.); mobil fase: 0,5 M $NaClO_4/CH_3CN$ = 2/8; strømningshastighet: 0,7 ml/min.; påvisningsbølgelengde: 254 nm; temperatur: 30°C.

G. Syntese av (S)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamidhydroklorid

Retensjonstid: 47,5 min. Analytiske betingelser: kolonne: "CHIRALCEL" OJ-R (levert av Daicel Chem. Ind., Ltd.); mobil fase: 0,5 M $NaClO_4/CH_3CN$ = 77/23; strømningshastighet: 0,5 ml/min.; påvisningsbølgelengde: 254 nm; temperatur: 40°C.

EKSEMPEL 14

(R)-N-[3-[2-[2-(9H-Karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]fenyl]metansulfonamidhydroklorid

Syntesen ble utført i henhold til fremgangsmåtene som ble angitt i Eksempel 12, unntatt at hydrogenolysen med 10% palladium/kullsot i trinn G av Eksempel 12 ikke ble utført.

A. Syntese av (R)-2-brom-1-(3-nitrofenyl)etanol (Mellomprodukt 25)

Til en løsning av 769 mg 2-brom-1-[3'-nitrofenyl]etanon og 100 mg av den nevnte asymmetriske katalysator [(R)-modifikasjon; levert av Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.] i 20 ml vannfritt tetrahydrofuran (fremstilt før hver bruk), tilsatte man dråpevis 2,16 ml av en 2 M-løsning av boran/dimetylsulfid-kompleks i tetrahydrofuran (levert av firma Aldrich) i løpet av 5 minutter, hvoretter omsetningen

og etterbehandlingene ble utført, hvorved man erholdt 768 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,72 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/1).

Retensjonstid: 9,02 min. Analytiske betingelser: kolonne: "CHIRALCEL" AD (levert av Daicel Chem. Ind., Ltd.); mobil fase: n-heksan/2-propanol (1/1); strømningshastighet: 0,5 ml/min.; påvisningsbølgelengde: 254 nm; temperatur: 35°C.

B. Syntese av (R)-3-[2-jod-1-(trietylsilyloksy)etyl]-nitrobenzen (Mellomprodukt 26)

Til en løsning av 768 mg Mellomprodukt 25 i 30 ml aceton tilsatte man 2,96 g natriumjodid (levert av Wako Pure Chemical Ind., Ltd.), etterfulgt av omsetning og etterbehandling. 795 mg av det erholdte produkt, 408,5 mg imidazol og 24,4 mg dimetylaminopyridin ble løst i 5 ml dimetylformamid, hvoretter man tilsatte 452 mg trietylsilanklorid under iskjøling, etterfulgt av omsetning og etterbehandling, hvilket gav 994 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,43 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/3).

C. Syntese av (R)-N,N-[[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]-[2-(trietylsilyloksy)-2-(3-nitrofenyl)etyl]amin (Mellomprodukt 27)

En løsning av 451 mg Mellomprodukt 26, 330 mg Mellomprodukt 2 og 1,02 ml Hunig-base (levert av firma Aldrich) i 2 ml dimetylformamid ble underkastet omsetning og etterbehandling, hvilket gav 217 mg av den ovennevnte forbindelse.

D. Syntese av (R)-N,N,N-[(benzyloksykarbonyl)-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]-[2-(trietylsilyloksy)-2-(3-nitrofenyl)]etyl]amin (Mellomprodukt 27)

217 mg av den ovennevnte aminforbindelse ble løst i 2 ml metylenklorid, og til dette tilsatte man 66 µl trietylamin

under påfølgende omrøring og iskjøling og en ytterligere tilsetning av 63 µl benzyklorformat (levert av firma Aldrich), etterfulgt av omsetning og etterbehandling, hvorved man erholdt 261 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,32 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/2).

E. Syntese av (R)-N,N,N-[(benzyloksykarbonyl)-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]-[2-(trietylsilyloksy)-2-(3-aminofenyl)]etyl]amin

Til en løsning av 261 mg av den ovennevnte nitroforbindelse i 5,5 ml metanol som var blitt spylt med argon, tilsatte man 5 mg platinoksid (vannfritt, levert av Wako Pure Chem. Ind., Ltd.) for å oppnå reduksjon med 1 atm hydrogengass, etterfulgt av etterbehandling for å erholde 236 mg av den ovennevnte forbindelse.

F. Syntese av (R)-N-[3-[2-[benzyloksykarbonyl-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-(trietylsilyloksy)etyl]-fenyl]metansulfonamid (Mellomprodukt 28)

Til en løsning av 236 mg av den ovennevnte aminforbindelse i 1 ml pyridin tilsatte man 30 µl metansulfonylklorid for å utløse en reaksjon, etterfulgt av etterbehandling for å erholde 253 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,25 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/2).

G. Syntese av (R)-N-[3-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]fenyl]metansulfonamidhydroklorid

Ifølge fremgangsmåten fra trinn C i Eksempel 1 ble den ovennevnte metansulfonamidforbindelse behandlet ved til 253 mg derav å tilsette 5 ml 30%-løsning av hydrogenbromid i eddiksyre for å utløse en reaksjon, etterfulgt av etterbehandling for å erholde den ovennevnte forbindelse.

Retensjonstid: 29,3 min. Analytiske betingelser: kolonne: "CHIRALCEL" OJ-R (levert av Daicel Chem. Ind., Ltd.); mobil fase: 0,5 M $NaClO_4/CH_3CN$ = 7/3; strømningshastighet: 0,5 ml/min.; påvisningsbølgelengde: 254 nm; temperatur: 30°C.

EKSEMPEL 15

(S)-N-[5-[2-[2-(9H-Karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamidhydroklorid

Omsetningene og etterbehandlingene ble utført på samme måte som beskrevet i Eksempel 14, unntatt at man brukte en asymmetrisk katalysator med (S)-modifikasjon (levert av Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.).

A. Syntese av (S)-2-brom-1-(3-nitrofenyl)etanol

Retensjonstid: 8,18 min. Analytiske betingelser: kolonne: "CHIRALCEL" AD (levert av Daicel Chem. Ind., Ltd.); mobil fase: n-heksan/etanol = 1/1; strømningshastighet: 0,5 ml/min.; påvisningsbølgelengde: 254 nm; temperatur: 35°C.

G. Syntese av (S)-N-[3-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]fenyl]metansulfonamidhydroklorid

Retensjonstid: 35,2 min. Analytiske betingelser: kolonne: "CHIRALCEL" OJ-R (levert av Daicel Chem. Ind., Ltd.); mobil fase: 0,5 M $NaClO_4/CH_3CN$ = 7/3; strømningshastighet: 0,5 ml/min.; påvisningsbølgelengde: 254 nm; temperatur: 30°C.

EKSEMPEL 16

(±)-N-Metyl-3-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]benzensulfonamidhydroklorid

A. Syntese av N-metyl-3-acetylbenzensulfonamid

Til en løsning av 2 g 3-acetylbenzensulfonylfluorid (levert av firma Acros) i 20 ml pyridin tilsatte man 2,02 ml 40% metylamin/metanol (levert av Wako Pure Chem. Ind. Co., Ltd.) ved romtemperatur, og blandingen ble omrørt i 2 timer. Man tilsatte ytterligere 2,02 ml 40% metylamin/metanol, og omrøringen fortsatte i ytterligere 40 minutter. Dertil tilsatte man 5 N saltsyre og ca. 40 ml vann for å stanse reaksjonen (pH 4), og produktet ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske skikt ble separert og tørket, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, hvilket gav 996 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,64 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

B. Syntese av N-metyl-3-(2-bromacetyl)benzensulfonamid (Mellomprodukt 29)

Til en løsning av 990 mg av den ovennevnte forbindelse i 15,8 ml 1,4-dioksan tilsatte man 769 mg brom, og blandingen ble omrørt i 1 time ved 60°C. Blandingen ble inndampet under redusert trykk, etterfulgt av tilsetningen av 18 ml vann til residuet, hvoretter den erholdte blanding ble omrørt kraftig under kjøling med is. Den dannede felning ble triturert og separert ved filtrering og vasket med vann. Det separerte produkt ble tørket under redusert trykk ved romtemperatur, hvorved man erholdt 1,18 g av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,63 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

C. Syntese av (±)-N-metyl-3-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]benzensulfonamid-hydroklorid

Ifølge fremgangsmåtene som ble beskrevet i trinn D av Eksempel 1, omsatte man 0,59 g Mellomprodukt 29, 0,59 g HBr-addisjonssalt av Mellomprodukt 2, 0,39 g natriumborhydrid og 1 ml etanolamin, etterfulgt av etterbehandling, hvorved man erholdt 227,8 mg av den ovennevnte forbindelse, mens fremgangsmåten ble modifisert således at man brukte 0,56 ml (2 ekv.) trietylamin som basisk katalysator, og at rensingen ble utført ved kolonnekromatografi (metanol/etylacetat i forholdet 1/5) med en påfølgende PTLC (metanol/-etylacetat i forholdet 1/5). Rf = 0,28 (metanol/etylacetat i forholdet 1/5).

EKSEMPEL 17

(±)-N-[3-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]fenyl]formamidhydroklorid

A. Syntese av 1-(3-formylaminofenyl)etanon

Til en løsning av 2 g 1-(3-aminofenyl)etanon (levert av Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) i 15 ml dimetylformamid tilsatte man en blanding av 15 ml maursyre og 5 ml eddiksyreanhydrid, og blandingen ble omrørt i 2,5 timer. Deretter fortsatte man omrøringen i ytterligere 15 timer ved romtemperatur, og til dette tilsatte man en blanding av 3 ml maursyre og 1 ml eddiksyreanhydrid, og omrøringen ble fortsatt i ytterligere 8 timer ved romtemperatur. Til denne blanding tilsatte man 150 ml vann og 150 ml etylacetat for å utføre ekstrahering. Det organiske skikt ble skylt to ganger med vann og tørket, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk for å gi 1,69 g av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,65 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

B. Syntese av (±)-N-[3-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl-amino]-1-hydroksyetyl]fenyl]formamidhydroklorid

Til en løsning av 1,6 g av den ovennevnte 1-(3-formylamino-fenyl)etanon i 33,4 ml 1,4-dioksan tilsatte man 1,63 g brom, og blandingen ble omrørt i 1 time ved 60°C. Blandingen ble inndampet under redusert trykk, man tilsatte 40 ml vann til det dannede residuum, og blandingen ble omrørt kraftig under kjøling med is. Til denne blanding tilsatte man etylacetat for å utføre ekstrahering, og det organiske skikt ble tørket før løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Til det dannede residuum tilsatte man kloroform og vann, og den dannede felning ble separert ved filtrering. Ved avdestillering av løsningsmidlet fra filtratet under redusert trykk, erholdt man 975 mg av en blanding som inneholdt 2-brom-1-(3-formylaminofenyl)etanon.

Ifølge fremgangsmåtene som ble beskrevet i trinn D av Eksempel 1, omsatte man 300 mg av blandingen som inneholdt det ovennevnte bromprodukt, 363 mg HBr-addisjonssalt av Mellomprodukt 2, 239 mg natriumborhydrid og 0,6 ml etanolamin, etterfulgt av etterbehandling, hvorved man erholdt 73 mg av den ovennevnte forbindelse, mens man imidlertid foretok en modifikasjon i den forstand at man brukte 0,34 ml (2 ekv.) trietylamin som basisk katalysator og at rensingen ble utført ved PTLC (metanol/etylacetat i forholdet 1/3) med en påfølgende omdannelse til hydrokloridsalt, etterfulgt av fjerning av urenhetene ved å felle dem fra metanol/etylacetat og avfiltrere dem. Rf = 0,26 (metanol/etylacetat i forholdet 1/3).

EKSEMPEL 18

(±)-2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-(4-hydroksy-3-nitrofenyl)]etanolhydroklorid

A. Syntese av (±)-[2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]-amino]-1-[3-nitro-4-(benzyloksy)fenyl]etanol

Ifølge fremgangsmåtene som beskrives i trinn D av Eksempel 1, tilsatte man en løsning av 0,52 g (70% renhet) 2-brom-1-[3-nitro-4-(benzyloksy)fenyl]etanon [fremstilt i henhold til fremgangsmåten som beskrives av Carl Kaiser et al. i J. Med. Chem., 17, 49-57 (1974)] i en blanding av 409 µl trietylamin og 6,4 ml vannfritt acetonitril og en løsning av 287 mg natriumborhydrid i 13 ml absolutt etanol suksessivt til en løsning av 435 mg HBr-addisjonssalt av Mellomprodukt 2 i et blandet løsningsmiddel bestående av 25,5 ml vannfritt acetonitril og 20 ml vannfritt dimetylformamid, etterfulgt av omsetning og etterbehandling, hvorved 61,8 mg av den ovennevnte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,24 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

B. Syntese av (±)-2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]-amino]-1-(4-hydroksy-3-nitrofenyl)etanolhydroklorid

Til en løsning av 127,6 mg av forbindelsen fra trinn A ovenfor i 10 ml diklormetan tilsatte man dråpevis 0,69 ml 1 M-løsning av bortribromid i diklormetan (levert av firma Aldrich) i løpet av 2 minutter under avkjøling med tørris/aceton-kjølemiddel. Blandingen ble omrørt som sådann i 1 time, og deretter fortsatte omrøringen i ytterligere 5 minutter under kjøling med is. Reaksjonen ble stanset ved å tilsette 10 ml metanol til reaksjonsblandingen, og produktet ble ekstrahert derfra med etylacetat etter innstilling av reaksjonsblandingens pH-verdi til 8,7 ved bruk av en mettet vandig natriumbikarbonatløsning. Det organiske skikt ble skylt med en mettet vandig natriumkloridløsning og tør-

ket, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det dannede residuum ble triturert i etylacetat, og blandingen ble filtrert for å gi 87,6 mg produkt med fri base av den ovennevnte forbindelse. Denne ble omdannet til hydrokloridsaltet, som er den ovennevnte forbindelse, ved bruk av 0,1 N HCl/etanol (93,0 mg). Rf = 0,33 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

EKSEMPEL 19

(±)-2-[N-[2-(9H-Karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-(3-amino-4-hydroksyfenyl)etanol·2HCl

15 mg av forbindelsen fra Eksempel 18 ble løst i et blandet løsningsmiddel bestående av 1 ml metanol og 1 ml tetrahydrofuran, i henhold til fremgangsmåten som beskrives i trinn E av Eksempel 12, og til dette tilsatte man 1,1 mg platinoksid (vannfritt, levert av Wako Pure Chem. Co.) under kjøling med is, etterfulgt av omsetning og etterbehandling, hvoretter 10,2 mg av den ovennevnte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,15 (metanol/etylacetat i forholdet 1/3).

EKSEMPEL 20

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-Karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-(benzyloksy)fenyl]ureahydroklorid

Ifølge fremgangsmåtene som beskrives i trinn D av Eksempel 1, tilsatte man suksessivt en løsning av 0,54 g 2-brom-1-[4-(benzyloksy)-3-ureidofenyl]etanon [fremstilt ifølge fremgangsmåten som beskrives av Carl Kaiser et al. i J. Med. Chem., 17, 49-57 (1974)] i en blanding av 409 µl trietylamin og 6,4 ml vannfritt acetonitril og en løsning av 287 mg natriumborhydrid i 13 ml absolutt etanol til en løsning av 435 mg HBr-addisjonssalt av Mellomprodukt 2 i et blandet løsningsmiddel bestående av 26 ml vannfritt aceto-

nitril og 10 ml vannfritt dimetylformamid, etterfulgt av omsetning og etterbehandling, hvoretter man erholdt 59,3 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,15 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

EKSEMPEL 21

Syntese av (±)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]j-2-hydroksyfenyl]ureahydroklorid

Ifølge fremgangsmåten som ble beskrevet i Eksempel 2, underkastet man forbindelsen fra Eksempel 20 (i en løsning av 40 mg av forbindelsen i 5,3 ml metanol) en hydrogenolyse ved bruk av 10% palladium/kullsot (25 mg), hvorved den ovennevnte forbindelse (29,8 mg) ble erholdt. Rf = 0,08 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

EKSEMPEL 22

Syntese av (±)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-(benzyloksy)fenyl]formamidhydroklorid

Ifølge fremgangsmåtene som beskrives i trinn D av Eksempel 1, tilsatte man suksessivt en løsning av 0,52 g 2-brom-1-[3-(formylamino)-4-(benzyloksy)fenyl]etanon [fremstilt ifølge fremgangsmåten som beskrives av Carl Kaiser et al. i J. Med. Chem., 17, 49-57 (1974)] i en blanding av 409 µl trietylamin og 10 ml vannfritt acetonitril og en løsning av 287 mg natriumborhydrid i 13 ml absolutt etanol til en løsning av 435 mg HBr-addisjonssalt av Mellomprodukt 2 i et blandet løsningsmiddel bestående av 22 ml vannfritt acetonitril og 6 ml vannfritt dimetylformamid, etterfulgt av omsetning og etterbehandling, hvorved man erholdt 57,0 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,18 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

EKSEMPEL 23

Syntese av (±)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]formamidhydroklorid

Ifølge fremgangsmåten som ble beskrevet i Eksempel 2, underkastet man forbindelsen fra Eksempel 22 (i en løsning av 40 mg av forbindelsen i 5,8 ml metanol) en hydrogenolyse ved bruk av 10% palladium/kullsot (27 mg), hvorved den ovennevnte forbindelse (28,1 mg) ble erholdt. Rf = 0,08 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

EKSEMPEL 24

Syntese av (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-(benzyloksy)fenyl]-N,N-dimetylsulfamidhydroklorid

Ifølge fremgangsmåten som beskrives i trinn D av Eksempel 1 tilsatte man suksessivt en løsning av 0,64 g 2-brom-1-[4-(benzyloksy)-3-(dimetylsulfamoylamino)fenyl]etanon [fremstilt ifølge fremgangsmåten som beskrives av Carl Kaiser et al. i M. Med. Chem., 17, 49-57 (1974)] i en blanding av 410 µl trietylamin og 6,5 ml vannfritt acetonitril og en løsning av 287 mg natriumborhydrid i 15 ml absolutt etanol til en løsning av 435 mg HBr-addisjonssalt av Mellomprodukt 2 i et blandet løsningsmiddel bestående av 26 ml vannfritt acetonitril og 10 ml vannfritt dimetylformamid, etterfulgt av omsetning og etterbehandling, hvorved man erholdt 70,5 ml av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,17 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

EKSEMPEL 25

Syntese av (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl-amino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]-N,N-dimetylsulf-amidhydroklorid

Ifølge fremgangsmåten som beskrives i Eksempel 2, underkastet man forbindelsen fra Eksempel 24 (i en løsning av 40 mg av forbindelsen i 5,1 ml metanol) en hydrogenolyse ved bruk av 10% palladium/kullsot (24 mg), hvorved den ovennevnte forbindelse (38,3 mg) ble erholdt. Rf = 0,38 (metanol/etylacetat i forholdet 1/3).

EKSEMPEL 26

(±)-2-[N-[2-(9H-Karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-[3-(metyl-amino)-4-(benzyloksy)fenyl]etanol·2HCl

Ifølge fremgangsmåten som beskrives av Carl Kaiser et al. i J. Med. Chem., 17, 49-57 (1974), tilsatte man en løsning av 500 mg av forbindelsen fra Eksempel 22 i 1 ml tetrahydrofuran dråpevis til en suspensjon av 50 mg litiumaluminium-hydrid i 2 ml tetrahydrofuran for å utløse en reaksjon, etterfulgt av etterbehandling, hvorved man erholdt 381 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,13 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

EKSEMPEL 27

(±)-2-[N-[2-(9H-Karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-[3-(metyl-amino)-4-hydroksyfenyl]etanol·2HCl

Ifølge fremgangsmåten som beskrives i Eksempel 2 underkastet man forbindelsen fra Eksempel 26 (i en løsning av 200 mg av forbindelsen i 25 ml metanol) en hydrogenolyse ved bruk av 10% palladium/kullsot (100 mg), hvorved den oven-

nevnte forbindelse (153 mg) ble erholdt. Rf = 0,09 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

EKSEMPEL 28

(±)-2-[N-[2-(9H-Karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-(2-fluorfenyl)etanolhydroklorid

A. Syntese av (±)-2-fluorstyrenoksid (Mellomprodukt 30)

Til en løsning av 5,00 g 2-fluorstyren (levert av firma Aldrich) i 200 ml metylenklorid tilsatte man 17,7 g metaklorperbenzosyre (levert av Kanto Chem. Co. Inc.) og 18,6 g dinatriumsulfat under kjøling med is, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 timer. Blandingen ble avkjølt med is, krystallene som dannedes derved, ble fjernet ved filtrering to ganger, og filterkaken ble vasket med en vandig natriumtiosulfatløsning (180 ml), hvoretter den organiske fase ble tørket og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, etterfulgt av rensing ved kolonnekromatografi (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/19), hvorved man erholdt 0,38 g av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,57 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/5).

B. Syntese av (±)-2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]-amino]-1-(2-fluorfenyl)etanolhydroklorid

Under en argonatmosfære tilsatte man 1,6 ml dimetylsulfoksid og 1,06 ml N,O-bis(trimetylsilyl)acetamid (25% løsning i acetonitril, levert av Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) til 452,6 mg Mellomprodukt 2, og den erholdte blanding ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. Man tilsatte deretter 290 mg Mellomprodukt 30, og omrøringen ble fortsatt ved 70°C i 70 timer.

Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, 2 ml 6 N saltsyre ble tilsatt dertil, og blandingen ble omrørt i 5

minutter, hvoretter den dannede blanding ble gjort basisk ved bruk av 5 N vandig natriumhydroksid. Deretter ble blandingen ekstrahert med etylacetat, hvoretter den organiske fase ble tørket og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, etterfulgt av rensing ved kolonnekromatografi (kloroform-metanol/kloroform i forholdet 3/100 - 7/100) for å gi et fritt aminprodukt av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,20 (metanol/kloroform i forholdet 1/9). Ved bruk av 0,1 N hydrogenklorid/etanol, erholdt man 268 mg av den ovennevnte forbindelse.

EKSEMPEL 29

(±)-2-[N-[2-(9H-Karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-(4-hydroksyfenyl)etanolhydroklorid

A. Syntese av 2-brom-1-(4-benzyloksy)fenyletanon (Mellomprodukt 31)

Under en argonatmosfære suspenderte man 7,4 g kobber(II)-bromid i 100 ml etylacetat, og til dette tilsatte man en løsning av 5 g 1-(4-benzyloksy)fenyletanon (levert av firma Transworld) i 100 ml kloroform under omrøring under oppvarming under tilbakeløp. Etter omrøring i 5,5 timer, ble blandingen avkjølt til 62°C og fortynnet med 100 ml kloroform, etterfulgt av filtrering av suspensjonen og inndamping under redusert trykk. Det erholdte residuum ble suspendert i isopropylalkohol, og felningen ble fjernet ved filtrering, etterfulgt av skylling med kald isopropylalkohol og tørking, hvorved man erholdt 4,52 g av den ovennevnte forbindelse i form av svakt gule krystaller.

B. Syntese av (±)-2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]-amino]-1-[4-(benzyloksy)fenyl]etanol (Mellomprodukt 32)

400 mg Mellomprodukt 31 og 534 mg Mellomprodukt 2 ble omsatt og etterbehandlet i henhold til fremgangsmåten fra trinn D av Eksempel 1, hvorved man erholdt 120 mg av den ovennevnte forbindelse. Her ble imidlertid råproduktet renset ved kolonnekromatografi (etylacetat/metanol i forholdet 8/1).

C. Syntese av (±)-2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]-amino]-1-(4-hydroksyfenyl)etanol

120 mg Mellomprodukt 32 ble løst i 15 ml dimetylformamid, til hvilket man tilsatte 100 µl eddiksyre og deretter 120 mg 10% palladium/karbonkull som var blitt skylt med 2 ml dimetylformamid, hvoretter blandingen ble underkastet hydrogenolyse under 1 atm i 50 minutter. Etterbehandling ble utført i henhold til fremgangsmåten som beskrives i Eksempel 2, hvorved man erholdt 88 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,31 (metanol/etylacetat i forholdet 1/3).

EKSEMPEL 30

(±)-2-[N-[2-(9H-Karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-(2-hydroksyfenyl)etanolhydroklorid

A. Syntese av 2-brom-1-(2-benzyloksy)fenyletanon

Under en argonatmosfære suspenderte man 14,6 g kobber(II)-bromid i 175 ml etylacetat, og til dette tilsatte man en løsning av 6,35 g 1-(4-benzyloksy)fenyletanon (levert av firma Transworld) i 175 ml kloroform under omrøring under oppvarming under tilbakeløp. Ved etterbehandling i henhold til fremgangsmåten fra trinn A av Eksempel 29, erholdt man en fraksjon som inneholdt den ovennevnte forbindelse (9,32

g), som ble brukt som sådann i den videre omsetning uten noen ytterligere behandling.

B. Syntese av (±)-2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]-amino]-1-[2-(benzyloksy)fenyl]etanol (Mellomprodukt 33)

442 mg av den ovenfor erholdte forbindelse og 400 mg Mellomprodukt 2 ble omsatt og etterbehandlet ifølge fremgangsmåten fra trinn D av Eksempel 1, hvorved man erholdt 31,9 mg av den ovennevnte forbindelse. Her renset man imidlertid produktet ved kolonnekromatografi (metanol/kloroform i forholdet 1/20).

D. Syntese av (±)-2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]-amino]-1-(2-hydroksyfenyl)etanoleddiksyre-addisjonssalt

31,9 mg Mellomprodukt 33 ble løst i 4,7 ml metanol og til dette tilsatte man 4 µl eddiksyre, og blandingen ble underkastet hydrogenolyse under 1 atm hydrogengass ved bruk av 232,3 mg 10% palladium/kullsot (romtemperatur, 5 timer). Katalysatoren ble avfiltrert på "celite" og ble vasket med kloroform og metanol. Filtratet og vaskevannet ble slått sammen, hvorfra løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, hvorved det dannedes 18,5 mg av den ovennevnte forbindelse i form av et pulverformig produkt. Rf = 0,13 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

EKSEMPEL 31

(±)-2-[N-[2-(9H-Karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-fenyletanolhydroklorid

Til en løsning av 140 mg HBr-addisjonssalt av Mellomprodukt 2 og 110 µl trietylamin i 5 ml metanol tilsatte man 92,0 mg fenylglyoksal, og blandingen ble oppvarmet over et vannbad

i 4 minutter. Etter avkjøling tilsatte man 120 mg natriumborhydrid derti i to porsjoner i et intervall på 10 minutter, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 timer. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, og man tilsatte dertil etylacetat og vann for å utløse væskeseparasjon, hvoretter det organiske løsningsmiddel ble tørket og fordampet under redusert trykk. Det dannede residuum ble renset ved kolonnekromatografi (metanol/kloroform i forholdet 1/25), hvorved man erholdt 116,4 mg av den ovennevnte forbindelse. Ved omkrystallisasjon fra etanol erholdt man 93,8 mg i form av saltsyreaddisjonssaltet. Rf = 0,34 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

EKSEMEPL 32

(R)-2-[N-[2-(9H-Karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-fenyletanolhydroklorid

Til 200 mg Mellomprodukt 2 tilsatte man 0,5 ml dimetylsulfoksid og 102 µl (R)-(+)-styrenoksid (levert av firma Aldrich), og den erholdte blanding ble omrørt ved 70°C i 70 timer. Blandingen ble gjort basisk ved tilsetning av vann og natriumhydrogenkarbonat, og ble deretter underkastet ekstrahering med etylacetat, etterfulgt av tørking av det organiske skikt, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk og det dannede residuum ble renset ved kolonnekromatografi (metanol/kloroform i forholdet 1/20) for å gi 93,4 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,34 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

Den optiske renhet viste seg å være sådann at produktet bestod av tilnærmet 100% (R)-modifikasjon etter høyytelses væskekromatografi ved bruk av "CHIRALCEL" OD-R (4,6 mm ∅ × 25 cm, fra Daicel Chem. Ind.). Analysen ble utført med en mobil fase av 0,5 M $NaClO_4$/CH_3CN 1/1, strømningshastigheten 0,5 ml/min., påvisningsbølgelengden 254 nm, kolonnetemperaturen 25°C med retensjonstiden 33,2 min. for (R)-modifikasjonen hhv. 32,4 min. for (S)-modifikasjonen. Ved bruk av

en etanolsk hydrogenkloridløsning erholdt man 70 mg saltsyreaddisjonssalt.

EKSEMPEL 33

(S)-2-[N-[2-(9H-Karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-fenyletanolhydroklorid

Til 70,4 mg Mellomprodukt 2 tilsatte man 0,3 ml dimetylsulfoksid og 36 µl (S)-(-)-styrenoksid (levert av firma Aldrich), og den erholdte blanding ble omrørt ved 70°C i 70 timer. Blandingen ble gjort basisk ved tilsetning av vann og natriumhydrogenkarbonat, og ble deretter underkastet ekstrahering med etylacetat, etterfulgt av tørking av det organiske skikt, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk og det dannede residuum ble renset ved PTLC (kloroform/metanol i forholdet 10/1) for å gi 22,4 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,34 (metanol/kloroform i forholdet 1/10). Den optiske renhet viste seg etter høyytelses væskekromatografi som beskrevet i Eksempel 32 med en analyse under de samme betingelser, å være sådann at produktet bestod av nærmest 100% (S)-modifikasjon, og retensjonstiden viste seg å være 32,4 min. Ved bruk av en etanolsk hydrogenkloridløsning erholdt man 15 mg av saltsyreaddisjonssaltet.

EKSEMPEL 34

(±)-2-[N-[2-(Dibenzofuran-2-yloksy)etyl]amino]-1-fenyletanolhydroklorid

Til en løsning av 105 mg HBr-addisjonssalt av Mellomprodukt 2 og 110 µl trietylamin i 5 ml metanol tilsatte man 69 mg fenylglyoksal, etterfulgt av fremgangsmåter i henhold til metodene i syntesen i Eksempel 31, hvorved man erholdt 63,6 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,48 (metanol/kloroform i forholdet 1/10). Ved bruk av en etanolsk

løsning av hydrogenklorid erholdt man 40 mg hydroklorid-salt.

EKSEMPEL 35

(R,R)-2-[N-[1-(9H-Karbazol-2-yloksy)propan-2-yl]amino-1-fenylmetanolhydroklorid

til 597 mg 2-(N-tert-butoksykarbonylamino-1-propyloksy)-9H-karbazol som ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra Eksempel 11, tilsatte man 10 ml 30%-løsning av hydrogenbromid i eddiksyre, og omsetningen og etterbehandlingen ble utført i henhold til fremgangsmåten under syntesen fra Eksempel 32, hvorved man erholdt 258 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,47 (metanol/kloroform i forholdet 1/9). Den optiske renhet vistre seg ifølge en analyse som ble utført under de samme betingelser som i Eksempel 32, unntatt at den ble utført ved bruk av høyytelses væskekromatografi ved 30°C, å være sådann at produktet til nærmest 100% forelå i form av (R,R)-modifikasjonen. Retensjonstiden var 27,3 minutter. Produktet ble omdannet til saltsyreaddisjonssaltet ved bruk av 6 N saltsyre 8280 mg).

EKSEMPEL 36

(±)-2-[N-[2-[(9H-3-Aminokarbazol)-2-yloksy]etyl]amino]-1-fenyletanol·2HCl

A. Syntese av N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]acetamid (Mellomprodukt 34)

Til en løsning av 1 g Mellomprodukt 2 og 0,93 ml trietylamin (levert av Wako Pure Chemical Ind., Ltd.) i 5 ml diklormetan tilsatte man en løsning av 0,4 ml acetylklorid (lvert av Wako Pure Chemical Ind.) i 2 ml diklormetan under kjøling med is og omrøring. Blandingen ble omrørt i 2,5 timer under kjøling med is og deretter oppvarmet til rom-

temperatur. Til dette tilsatte man etylacetat og vann, og det organiske skikt ble separert, vasket med en mettet vandig natriumkloridløsning og tørket, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det erholdte produkt ble tørket ved romtemperatur under redusert trykk, hvorved man erholdt 1,16 g av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,47 (metanol/kloroform i forholdet 1/9).

B. Syntese av N-[2-[(9H-3-nitrokarbazol)-2-yloksy]etyl]acetamid (Mellomprodukt 35)

Til en løsning av 500 mg Mellomprodukt 34 i 20 ml eddiksyre, tilsatte man 0,4 ml 20% salpetersyre ved 60°C under omrøring. Etter 1 timutt, tilsatte man 20 ml isvann dertil, og blandingen ble omrørt, hvoretter man tilsatte ytterligere vann dertil, etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Det organiske skikt ble vasket med vann og innstilt til pH 8 med 5 N vandig natriumhydroksidløsning og vasket med mettet vandig natriumkloridløsning. Etter tørking ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk og det erholdte residuum ble renset ved kolonnekromatografi (metanol/kloroform i forholdet 1/50), hvorved man erholdt 271,2 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,50 (to fremkallinger med metanol/kloroform i forholdet 1/9).

C. Syntese av N-2-[(9H-3-nitrokarbazol)-2-yloksy]etyl]-amin (Mellomprodukt 36)

100 mg Mellomprodukt 35 ble suspendert i 2,5 N saltsyre, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 10 dager, og deretter fortsatte man omrøringen ved 100°C i 4 timer. til denne blanding tilsatte man etylacetat, og pH-verdien derav ble innstilt til 10 ved bruk av 5 N vandig natriumhydroksid for å utføre ekstraheringen. Etter tørking ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk, hvorved man erholdt 71,2 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,11 (tre fremkallinger med metanol/kloroform i forholdet 1/10).

D. Syntese av (±)-2-[N-[2-[9H-3-nitrokarbazol)-2-yloksy]-etyl]amino]-1-fenyletanolhydroklorid (Mellomprodukt 37)

71,2 mg Mellomprodukt 36, 52,8 mg fenylglyoksal (levert av Tokyo Chemical Industry Col., Ltd.) og 54,8 µl trietylamin ble løst i 5 ml metanol, og blandingen ble omrørt ved 70°C i 4 minutter. Blandingen ble deretter avkjølt med is, og man tilsatte 79 mg natriumborhydrid under omrøring. Omrøringen fortsatte i ytterligere 21 timer mens temperaturen fikk stige gradvis til romtemperatur. Etylacetat og vann ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 15 minutter, hvoretter det organiske skikt ble separert og tørket og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det dannede residuum (112,1 mg) ble renset ved kolonnekromatografi (metanol/kloroform i forholdet 1/25), hvorved man erholdt 17,1 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,34 (metanol/-kloroform i forholdet 1/10).

E. Syntese av (±)-2-[N-[2-[(9H-3-aminokarbazol)-2-yloksy]etyl]amino]-1-fenyletanol·2HCl

Til en løsning av 71,8 mg Mellomprodukt 37 i 3,7 ml metanol tilsatte man suksessivt 0,16 ml konsentrert saltsyre og 68,6 mg jernpulver (levert av Kanto Chemical Co., Inc.), blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3,5 timer, og deretter fortsatte omrøringen ved 40°C i ytterligere 5 minutter. Blandingen ble innstilt til pH 9 ved bruk av vann og 5 N vandig natriumhydroksidløsning, etterfulgt av ekstrahering med etylacetat og tørking, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Til det dannede residuum tilsatte man 4 ml 0,1 N hydrogenklorid/etanol, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, hvoretter man utførte en gjenkrystallisering fra etanol/etylacetat. Krystallene ble isolert ved filtrering og vasket suksessivt med etylacetat og dietyleter med en påfølgende tørking under redusert trykk hvorved man erholdt 29 mg av

den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,14 (fri forbindelse metanol/kloroform i forholdet 1/10).

EKSEMPEL 37

(±)-N-[5-[2-[2-(dibenzotiofen-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-benzyloksyfenyl]metansulfonamidhydroklorid

A. Syntese av 3-(2-benzyloksykarbonylaminoetoksy)dibenzotiofen (Mellomprodukt 38)

Til en løsning av 370,6 mg 3-hydroksydibenzotiofen [fremstilt ved fremgangsmåten som beskrives av H. Kudo i J. Heterocycl. Chem., 22 (1), 215-218 (1985)] og 768 mg kaliumkarbonat i 4 ml dimetylformamid tilsatte man 720 mg Mellomprodukt 0, og blandingen ble oppvarmet til 60°C i 30 timer. Man tilsatte etylacetat og vann for å utføre ekstrahering, hvoretter det organiske skikt ble tørket og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk for å dermed gi 637 mg av den ovennevnte forbindelse etter rensing ved kolonnekromatografi (metanol/kloroform i forholdet 1/100). Rf = 0,17 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/5).

B. Syntese av 2-(dibenzotiofen-3-yloksy)etylamin (Mellomprodukt 39)

Til 637 mg Mellomprodukt 38 tilsatte man 12 ml 30%-løsning av hydrogenbromid i eddiksyre, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2,5 timer. Man tilsatte dietyleter under kjøling med is, og den derved dannede felning ble avfiltrert. Etter innstilling av pH-verdien av resten til 10 ved tilsetning av vann og NaOH, utførte man ekstraksjon med etylacetat, og det organiske skikt ble tørket før løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, hvorved man erholdt 334,2 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,10 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

C. Syntese av (±)-N-[5-[2-[2-(dibenzotiofen-3-yloksy)-etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-benzyloksyfenyl]metansulfonamidhydroklorid

Til en løsning av 334,2 mg Mellomprodukt 39 i 14 ml vannfritt acetonitril tilsatte man en løsning av 980 mg Mellomprodukt 3 (70% renhet) i 7 ml vannfritt acetonitril og 210 µl trietylamin udner en argonatmosfære ved 0°C, hvoretter reaksjonsblandingen ble fjernet fra isbadet og omrørt i 83 minutter. Man tilsatte deretter en løsning av 270 mg natriumborhydrid i 14 ml absolutt etanol ved romtemperatur. Etter omrøring i 6,5 timer, ble reaksjonen stanset ved bruk av 1,0 N saltsyre (pH 4), og man tilsatte 0,7 g etanolamin. Etter omrøring i 10 minutter ble blandingen fortynnet med etylacetat, det organiske skikt ble skylt med en mettet vandig natriumkloridløsning og tørket, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, hvilket gav 1,09 g råprodukt. Dette ble renset ved kolonnekromatografi (metanol/kloroform i forholdet 3/100), hvorved man erholdt 240,6 mg fritt amin-produkt av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,38 (metanol/kloroform i forholdet 1/10). Til en del (46 mg) av det såkalte produkt tilsatte man 1,1 ekv. 0,1 N hydrogenklorid/etanol for å omdanne produktet til sitt hydrokloridsalt (den ovennevnte forbindelse), hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Til det erholdte residuum tilsatte man dietyleter, og felningen som samlet seg opp, ble avfiltrert, hvoretter filtratet ble skylt med dietyleter og tørket under redusert trykk ved 50°C, hvorved 48,5 mg av den ovennevnte forbindelse ble erholdt.

EKSEMPEL 38

(±)-N-[5-[2-[2-(Dibenzotiofen-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamidhydroklorid

43 mg av forbindelsen fra Eksempel 37 ble underkastet en hydrogenolyse under 1 atm hydrogengass ved bruk av 30 mg

10% palladium/karbonsot (levert av firma Merck) og 5 ml metnaol. Katalysatoren ble avfiltrert og basket med kloroform, metanol og varm metanol etter hverandre. Filtratet og vaskevannet ble slått sammen, hvorfra løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk hvorved man erholdt 32,5 mg av den ovennevnte forbindelse i form av et hvitt pulverformet produkt. Rf = 0,08 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

EKSEMPEL 39

(±)-N'-[5-[2-[2-(Dibenzotiofen-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-benzyloksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamidhydroklorid

A. Syntese av 2-brom-1-[4-benzyloksy-3-[(dimetylsulfamoyl)amino]fenyl]etanon (Mellomprodukt 40)

På samme måte som for Mellomprodukt 3 ble den ovennevnte forbindelse fremstilt utifra 4-hydroksyacetofenon (levert av Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) i fire prosesstrinn [ifølge fremgangsmåten som beskrives av A.A. Larsen et al. i J. Med. Chem., 10, 462-472 (1967)], mens man imidletid utførte brombehandlingen på samme måte som ble beskrevet i trinn A av Eksempel 29. Rf = 0,37 (kloroform).

B. Syntese av (±)-N'-[5-[2-[2-(dibenzotiofen-3-yloksy)-etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-benzyloksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamidhydroklorid

Til en løsning av 462 mg Mellomprodukt 39 i 20 ml vannfritt acetonitril tilsatte man en løsning av 470 mg Mellomprodukt 40 i 10 ml vannfritt acetonitril under en argonatmosfære ved 0°C, hvoretter reaksjonsblandingen ble fjernet fra isbadet og ble omrørt i 110 minutter. Til dette tilsatte man deretter en løsning av 215 mg natriumborhydrid i 20 ml absolutt etanol ved romtemperatur. Etter omrøring i 70

minutter, ble reaksjonen stanset ved bruk av 1 N saltsyre (pH 4), og til det hele tilsatte man 0,54 g etanolamin. Etter omrøring i 10 minutter, ble blandingen fortynnet med etylacetat, og det organiske skikt ble skylt med en mettet vandig natriumkloridløsning og tørket, hvoretter det ble inndampet under redusert trykk, hvorved man erholdt et råprodukt. Dette ble renset ved kolonnekromatografi (metanol/kloroform i forholdet 3/100), hvorved man erholdt 200,2 mg av det frie aminprodukt av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,37 (metanol/kloroform i forholdet 1/10). Prosedyren å tilsette dertil 1,1 ekv. 0,1 N hydrogenklorid/etanol for å omdanne det til sitt hydrokloridsalt (den ovennevnte forbindelse), avdestillere løsningsmidlet under redusert trykk, tilsette dietyleter til det dannede residuum og avfiltrere den derved dannede felning, ble gjentatt to ganger, etterfulgt av tørking under redusert trykk, hvorved man erholdt 210,8 mg av den ovennevnte forbindelse.

EKSEMPEL 40

(±)-N'-[5-[2-[2-(Dibenzotiofen-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamidhydroklorid

210,8 mg av forbindelsen fra Eksempel 39 ble underkastet en hydrogenolyse under 1 atm hydrogengass ved bruk av 107 mg 10% palladium/karbonsot og 22,5 ml metanol. Katalystoren ble avfiltrert og vasket med varm metanol. Filtratet og vaskevannet ble slått sammen, og fra dette ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk, hvilket gav 137,9 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,26 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

EKSEMPEL 41

(±)-N-[3-[2-[2-(Dibenzotiofen-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]fenyl]metansulfonamidhydroklorid

Til en løsning av 462 mg Mellomprodukt 39 i 20 ml vannfritt acetonitril tilsatte man en løsning av 320,2 mg Mellomprodukt 14 i 10 ml vannfritt acetonitril under en argonatmosfære ved 0°C, hvoretter reaksjonsblandingen ble fjernet fra isbadet og ble omrørt i 115 minutter. Til denne blanding tilsatte man deretter en løsning av 215 mg natriumborhydrid i 20 ml absolutt etanol ved romtemperatur. Etter omrøring i 75 minutter, ble reaksjonen stanset ved bruk av 1 N saltsyre (pH 4), og til det hele tilsatte man 0,54 g etanolamin. Etter omrøring i 10 minutter, ble blandingen fortynnet med etylacetat, det organiske skikt ble skylt med en mettet vandig natriumkloridløsning og tørket, hvoretter det ble inndampet under redusert trykk. Dette ble renset ved kolonnekromatografi (eluering med metanol/etylacetat i forholdet 1/7), hvorved man erholdt 251,3 mg av fraksjonene som inneholdt det frie aminprodukt av den ovennevnte forbindelse. Dette ble ytterligere renset ved PTLC (eluering med metanol/etylacetat i forholdet 1/7), hvorved man erholdt 134,7 mg av det frie aminprodukt av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,50 (metanol/etylacetat i forholdet 1/7). Til dette tilsatte man 1,1 ekv. 0,1 N hydrogenklorid/etanol for å omdanne det til sitt hydrokloridsalt (den ovennevnte forbindelse), som ble vasket suksessivt med etanol, etylacetat og dietyleter, med påfølgende tørking under redusert trykk, hvorved man erholdt 93,9 mg av den ovennevnte forbindelse.

EKSEMPEL 42

(±)-N'-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-benzyloksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamid

A. Syntese av (±)-N-[5-(2-brom-1-hydroksyetyl)-2-benzyloksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamid (Mellomprodukt 41)

Til en løsning av 15,1 g Mellomprodukt 40 i 197 ml vannfritt tetrahydrofuran under kjøling med is, tilsatte man en løsning av 61,9 ml 1 M boran/tetrahydrofuran-kompleks i tetrahydrofuran (levert av firma Aldrich) i én porsjon, og blandingen ble omrørt ved denne temperatur i 75 minutter. Blandingen ble deretter fortynnet med 500 ml etylacetat, og til dette tilsatte man en mettet vandig ammoniumkloridløsning i små porsjoner for å vaske det organiske skikt to ganger. Det organiske skikt ble separert og vasket med en mettet vandig natriumkloridløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Residuet ble tørket ytterligere under redusert trykk over natten ved bruk av en vakuum-pumpe, hvorved man erholdt 14,91 g av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,27 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/2).

B. Syntese av (±)-N-[5-[2-jod-1-(trietylsilyloksy)etyl]-2-benzyloksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamid (Mellomprodukt 42)

Til en løsning av 14,9 g Mellomprodukt 41 i 212,9 ml aceton tilsatte man 58,09 g natriumjodid, og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 105 minutter. Blandingen ble deretter nedkjølt til romtemperatur og filtrert, før løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det dannede residuum ble underkastet faseseparasjon mellom 214 ml diklormetan og 240 ml vann, og det organiske skikt ble vasket to ganger med en 23,5 vekt% vandig natriumhydrogensulfidløsning og deretter med en mettet vandig natrium-

kloridløsning, før det ble tørket og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Dette ble ytterligere tørket under redusert trykk i to timer med en vakuum-pumpe, hvorved man erholdt 15,51 g av et brunt tjæreaktig produkt (jod-isomer). Dette ble løsg i 75,6 ml dimetylformamid, og til det hele tilsatte man 6,1 g ilmidazol og 346 mg 4-dimetylaminopyridin, etterfulgt av en ytterligere tilssetning av 5,83 ml klortrietylsilan. Etter omrøring i 35 minutter, ble blandingen fortynnet med 250 ml etylacetat og 100 ml n-heptan og deretter vasket suksessivt med vann (to ganger, 125 ml), med en mettet kobbersulfatløsning (to ganger, 125 ml), med vann 8125 ml) og til slutt med en mettet vandig natriumkloridløsning (125 ml), etterfultgt av tørking, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det erholdte residuum ble renset ved kiselgel-kolonnekromatografi, og man erholdt den tilsiktede forbindelse (15,41 g) fra n-heksan-eluerte fraksjoner i form av et svakt brunaktig fast stoff. Rf = 0,86 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/1).

C. Syntese av (±)-N'-[5-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)-etylamino]-1-(trietylsilyloksy)etyl]-2-benzyloksy-fenyl]-N,N-dimetylsulfamid (Mellomprodukt 43)

En løsning av 150 mg Mellomprodukt 42, 71,6 mg Mellomprodukt 5 og 0,44 ml Hunig-base (levert av firma Aldrich) i 0,5 ml dimetylacetamid ble omrørt ved 60°C i 12 timer. Til reaksjonsblandingen tilsatte man 40 ml etylacetat og 40 ml vann for å utføre ekstrahering, og den vandige fase ble ytterligere ekstrahert tre ganger med etylacetat. Den sammenslåtte organiske fase ble tørket, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det erholdte residuum ble renset ved kolonnekromatografi (kloroform - metanol/kloroform = 1/49), hvorved 173 mg av den ovennevnte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,74 (metanol/kloroform i forhodet 1/10).

D. Syntese av (±)-N'-[5-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)-etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-benzyloksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamid

Til en løsning av 60,1 mg Mellomprodukt 43 i 2,9 ml vannfritt tetrahydrofuran tilsatte man 36,8 µl eddiksyre og 574 µl 1 M-løsning av tetrabutylammoniumfluorid i tetrahydrofuran, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med en mettet vandig natriumbikarbonatløsning og deretter med en mettet vandig natriumkloridløsning, etterfulgt av tørking, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det erholdte residuum ble renset ved kiselgelkromatografi, hvoretter den ovennevnte forbindelse (50,0 mg) ble erholdt fra de eluerte fraksjoner med metanol/kloroform (7/100). Rf = 0,39 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

EKSEMPEL 43

(±)-N'-[5-[2-[2-(Dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamidhydroklorid

Forbindelsen fra Eksempel 42 ble løst i 5,9 ml metanol, og til dette tilsatte man 0,92 ml 0,1 N hydrogenklorid/etanol og 27,6 mg 10% palladium/kullsot, og blandingen ble omrørt under 1 atm hydrogengass i 2,5 timer. Katalysatoren ble filtrert og vasket med varm metanol, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Residuet ble triturert med dietyleter og ble samlet ved filtrering. Ved tørking ved 50°C under redusert trykk i 2 timer erholdt man den ovennevnte forbindelse (24,7 mg) i form av et svakt brunaktig amorft produkt. Rf = 0,25 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

EKSEMPEL 44

(±)-N'-[5-[2-[2-(9H-7-Acetylaminofluoren-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-benzyloksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamid

A. Syntese av (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-7-acetylaminofluoren-2-yloksy)etylamino]-1-(trietylsilyloksy)etyl]-2-benzyloksyfenyl]-N,n-dimetylsulfamid (Mellomprodukt 44)

På samme måte som for Mellomprodukt 43 i trinn C av Eksempel 42 omrørte man en løsning av 486 mg Mellomprodukt 42, 290,4 mg Mellomprodukt 17 og 1,44 ml Hunig-base (levert av firma Aldrich) i 1,3 ml dimetylacetamid ved 60°C i 16 timer. Til reaksjonsblandingen tilsatte man etylacetat og vann for å utføre ekstrahering, og den vandige fase ble ytterligere ekstrahert tre ganger med etylacetat. Den sammenslåtte organiske fase ble tørket, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det erholdte residuum ble renset ved kolonnekromatografi (kloroform - metanol/kloroform = 1/49), hvorved man erholdt 75,3 mg av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,51 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

B. Syntese av (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-7-acetylaminofluoren-2-yloksy)etylamino]-1-(trietylsilyloksy)etyl]-2-benzyloksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamid

Til en løsning av 75,3 mg Mellomprodukt 44 i 3,3 ml vannfritt tetrahydrofuran tilsatte man 43 µl eddiksyre og 667 µl 1 M-løsning av tetrabutylammoniumfluorid i tetrahydrofuran, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med en mettet vandig natriumbikarbonatløsning og deretter med en mettet vandig natriumkloridløsning, etterfulgt av tørking over vannfritt natriumsulfat, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det erholdte

residuum ble triturert med etanol, hvoretter den ovennevnte forbindelse (47,1 mg) ble erholdt i form av et hvitt pulverformig produkt. Rf = 0,25 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

EKSEMPEL 45

(±)-N'-[5-[2-[2-(9H-7-Acetylaminofluoren-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamidhydroklorid

Forbindelsen fra Eksempel 44 ble løst i 4,8 ml metanol, til dette tilsatte man 0,78 ml 0,1 N hydrogenklorid/etanol og 25 mg 10% palladium/karbonsot, og blandingen ble omrørt under 1 atm hydrogengass i 2,2 timer. Katalysatoren ble filtrert og vasket med varm metanol, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Residuet ble triturert med dietyleter og samlet ved filtrering. Ved tørking ved 50°C under redusert trykk i 2 timer erholdt man den ovennevnte forbindelse (40,6 mg) i form av et noe brunaktig pulverformet produkt. Rf = 0,05 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

EKSEMPEL 46

(±)-2-[N-[2-(9H-Karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-(3-nitrofenyl)]etanolhydroklorid

Til en blandet løsning av 678,6 mg HBr-addisjonssalt av Mellomprodukt 2 og 371 µl trietylamin i 45 ml vannfritt acetonitril og 4,5 ml vannfritt dimetylformamid tilsatte man en løsning av 539 mg 2-brom-1-(3-nitrofenyl)etanon [fremstilt ifølge metoden som beskrives av A.A. Larsen et al. i J. Med. Chem., 9, 88-97 (1966)] i 20 ml vannfritt acetonitril under en argonatmosfære ved 0°C, og blandingen ble omrørt i 1 time. Denne blanding ble oppvarmet til romtemperturen (ca. 22°C), og omrøringen fortsatte i ytterli-

gere 2 timer. Til denne blanding tilsatte man en løsning av 434 mg natriumborhydrid i 20 ml absolutt etanol ved romtemperatur. Etter omrøring i 1 time, ble reaksjonen stanset med 1,0 N saltsyre (pH 4), hvoretter 1,1 ml etanolamin ble tilsatt. Etter omrøring i 10 minutter, ble blandingen fortynnet med etylacetat, og det organiske skikt ble vasket tre ganger med mettet vandig natriumkloridløsning og tørket, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk for å gi 0,93 g råprodukt. Ved gjenkrystallisasjon fra etylacetat/etanol fjernet man ureagert utgangsaminprodukt, og filtratet ble konsentrert, hvoretter det dannede residuum ble renset ved PTLC (fremkalling med metanol/kloroform i forholdet 1/10), hvorved man erholdt 77,4 mg av fritt amin-produktet. Rf = 0,32 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

Ved å tilsette 0,1 N hydrogenklorid/etanol (1,1 ekv.) dertil, ble dette omdannet til hydrokloridsaltet (den ovennevnte forbindelse, etterfulgt av avdamping av løsningsmidlet under redusert trykk. Dietyleter ble tilsatt til det dannede residuum, og den dannede felning ble underkastet gjenkrystallisasjon fra etanol, etterfulgt av tørking ved 50°C under redusert trykk, hvorved den ovennevnte forbindelse ble erholdt i form av et pulverformet produkt.

EKSEMPEL 47

(±)-2-[N-[2-(9H-Karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-(3-aminofenyl)]etanolhydroklorid

Til en løsning av 43,9 mg av forbindelsen fra Eksempel 46 i 2 ml metanol tilsatte man 38,3 mg jernpulver og 90 µl konsentrert saltsyre, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann, og pH-verdien derav ble innstilt med 5 N NaOH til 10, hvoretter man utførte en ekstrahering med etylacetat. Etter tørking av det organiske skikt ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk, hvorved man erholdt 50 mg råpro-

dukt. Dette ble renset ved PTLC (fremkalling med metanol/etylacetat i forholdet 1/4), hvoretter man erholdt 16 mg fritt aminprodukt. Rf = 0,30 (metanol/etylacetat i forholdet 1/4).

Dette ble omdannet til hydrokloridsaltet (den ovennevnte forbindelse) ved å tilsette 0,1 N hydrogenklorid/etanol (1,1 ekv.), og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Til det dannede residuum tilsatte man dietyleter, og den dannede felning ble omkrystallisert fra etanol, etterfulgt av tørking ved 50°C under redusert trykk, hvorved man erholdt den ovennevnte forbindelse i form av et pulverformet produkt.

EKSEMPEL 48

(±)-N'-[3-[2-[2-(9H-Karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]fenyl]-N,N-dimetylsulfamidhydroklorid

Omsetningen og etterbehandlingene ble utført som i Eksempel 46, unntatt at man brukte 710 mg 2-brom-1-[3-[(dimetylsulfamoyl)amino]fenyl]etanon [fremstilt ved fremgangsmåten som ble beskrevet av A.A. Larsen et al. i J. Med. Chem., 9, 88-97 (1966)], og det dannede residuum ble renset ved PTLC (fremkalling med metanol/etylacetat i forholdet 1/4), hvorved man erholdt 112,2 mg fritt aminprodukt. Rf = 0,52 (metanol/etylacetat i forholdet 1/3).

Dette ble omdannet til hydrokloridsaltet (den ovennevnte forbindelse) ved å tilsette 0,1 N hydrogenklorid/etanol (1,1 ekv.), og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Til det dannede residuum tilsatte man dietyleter, og den dannede felning ble omkrystallisert fra etanol, etterfulgt av tørking ved 50°C under redusert trykk, hvoretter man erholdt den ovennevnte forbindelse (93,2 mg) i form av et pulverformet produkt.

EKSEMPEL 49

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-7-Acetylaminofluoren-2-yloksy)etyl-amino]-1-hydroksyetyl]-2-benzyloksyfenyl]metansulfonamid-hydroklorid

Ifølge fremgangsmåten som beskrives i Eksempel 1, underkastet man 500 mg Mellomprodukt 17 og 1,06 g Mellomprodukt 3 (70% renhet) en koblingsreaksjon, og det erholdte produkt ble deretter underkastet reduksjon ved bruk av 359 mg natriumborhydrid, hvoretter reaksjonsblandingen ble renset ved kiselgel-kolonnekromatografi (metanol/kloroform i forholdet 1/9) for å gi 245 mg fritt mainprodukt av den ovennevnte forbindelse. Rf = 0,24 (metanol/kloroform i forholdet 1/10). En del (97 mg) av dette ble omdannet til hydrokloridsalt (100 mg) med 0,1 N hydrogenklorid/etanol.

EKSEMPEL 50

(±)-N-[5-[2-(9H-7-acetylaminofluoren-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamidhydroklorid

I henhold til prosedyrene beskrevet i eksempel 2 ble forbindelsen i eksempel 49 (100 mg) oppløst i 10,5 ml metanol og utsatt for en hydrogenolyse under anvendelse av 49,5 mg 10% palladium/karbonsort. Katalysatoren ble filtrert på celitt ved romtemperatur og vasket med varm metanol. Etter at filtratet og vaskevæsken var slått sammen, ble løsningsmidlet avdestillert under et redusert trykk, hvorved den ovenfor identifiserte forbindelse (77,5 mg) ble erholdt. Rf = 0,03 (metanol/kloroform av 1/10).

EKSEMPEL 51

(±)-N-[5-[2-(9H-7-aminofluoren-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-benzyloksyfenyl]metansulfonamidhydroklorid

72,1 mg av den frie aminoforbindelse i eksempel 49 ble oppløst i 10 ml av en 10% løsning av hydrogenklorid/metanol og ble agitert ved romtemperatur i 41 timer. Den utskilte felning ble avfiltrert og vasket med dietyleter, etterfulgt av tørking (40 minutter) under redusert trykk ved 50°C for å erholde den ovenfor identifiserte forbindelse (49 mg). Rf = 0,27 (metanol/kloroform av 1/10).

EKSEMPEL 52

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-7-aminofluoren-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamidhydroklorid

I henhold til prosedyrene beskrevet i eksempel 2 ble forbindelsen i eksempel 51 (49 mg) oppløst i 5,4 ml metanol og utsatt for en hydrogenolyse under anvendelse av 10% Pd-C (25,9 mg). Katalysatoren ble filtrert på celitt ved romtemperatur og vasket med varm metanol. Etter at filtratet og vaskevæsken var slått sammen, ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk, hvorved den ovenfor identifiserte forbindelse (43,1 mg) ble erholdt. Rf = 0,22 (metanol/etylacetat 1/3).

EKSEMPEL 53

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-benzyloksyfenyl]-2-propansulfonamidhydroklorid

A. Syntese av 2-brom-1-[4-benzyloksy-3-[isopropyl-sulfonyl)amino]fenyl]etanon (Intermediat 45)

Det ovenfornevnte identifiserte mellomprodukt ble fremstilt (2,03 g, ca. 70% renhet) i to prosesstrinn fra 1-(3-amino-4-benzyloksyfenyl)etanon (2 g) på samme måte som vedrørende mellomprodukt 3 (skjønt bromeringen ble utført i henhold til metoden beskrevet i trinn A i eksempel 29) unntatt at isopropylsulfonylklorid ble anvendt i stedet for metansulfonylklorid. Rf = 0,19 (kloroform).

B. Syntese av (±)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-1-hydroksyetyl]-2-benzyloksyfenyl]-2-propansulfonamidhydroklorid

I henhold til fremgangsmåtene beskrevet i eksempel 1 ble 1,43 g av mellomprodukt 45 (70% renhet) og 686 mg av mellomprodukt 2 utsatt for en koblingsreaksjon og deretter for reduksjon under anvendelse av 650 mg natriumborhydrid, hvoretter reaksjonsblandingen ble renset ved kiselgelkromatografi (metanol/kloroform 11/89) for å erholde 369 mg av det frie aminoprodukt av den ovenfor identifiserte forbindelse. Rf = 0,49 (metanol/kloroform 1/5). Dette ble omdannet til hydrokloridsalt med 0,1 N hydroklorid/etanol.

EKSEMPEL 54

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]—2-propansulfonamidhydroklorid

I henhold til prosedyrene beskrevet i eksempel 2 ble forbindelsen i eksempel 53 (369 mg) oppløst i 39,9 ml metanol

og utsatt for hydrogenolyse under anvendelse av 10% Pd-C (190 mg). Katalysatoren ble filtrert på celitt ved romtemperatur og vasket med varm metanol. Etter at filtratet og vaskevæsken var slått sammen, ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk, hvorved den ovenfornevnte forbindelse (267 mg) ble erholdt. Rf = 0,27 (metanol/etylacetat 1/3).

EKSEMPEL 55

(±)-N-[5-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-fluorfenyl]metansulfonamidhydroklorid

A. Syntese av (±)-N-[5-[2-jod-1-(trietylsilyloksy)etyl]-2-fluorfenyl]metansulfonamid (Mellomprodukt 46).

Reaksjonen og etterbehandlingen ble utført i henhold til prosedyrene beskrevet i trinnene A og B i eksempel 42, hvorved den ovenfor identifiserte forbindelse (10,22 g) ble erholdt fra Mellomprodukt 9 (7,47 g). Rf = 0,36 (etylacetat/n-hexan 1/3).

B. Syntese av (±)-N-[5-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-(trietylsilyloksy)etyl]-2-fluorfenyl]metansulfonamid (Mellomprodukt 47).

Reaksjonen og etterbehandlingen ble utført i henhold til prosedyrene beskrevet i trinn C i eksempel 42, hvorved den ovenfor identifiserte forbindelse (648 mg) ble erholdt fra Mellomprodukt 46 (819 mg) og Mellomprodukt 5 (500 mg). Rf = 0,44 (metanol/kloroform 1/10).

C. Syntese av (±)-N-[5-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-fluorfenyl]metansulfonamidhydroklorid.

Til en løsning av 648 mg av mellomprodukt 47 i 30 ml tetrahydrofuran ble 2,15 ml av en 4 N løsning av hydrogenklorid/dioksan tilsatt, og blandingen ble agitert ved romtemperatur i 1 time, hvoretter 30 ml dietyleter ble tilsatt til dette, og krystallene ble oppsamlet ved filtrering og tørket under redusert trykk for å erholde 408,8 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse. Rf = 0,61 (metanol/etylacetat i forholdet 1/3).

EKSEMPEL 56

(±)-N-[5-[2-[2-(dibenzotiofen-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-fluorfenyl]metansulfonamidhydroklorid

A. Syntese av (±)-N-[5-[2-[2-(dibenzotiofen-3-yloksy)-etylamino]-1-(trietylsilyloksy)etyl]-2-fluorfenyl]metansulfonamid (Mellomprodukt 48)

Reaksjonen og etterbehandlingen ble utført i henhold til prosedyrene beskrevet i trinn C i eksempel 42, hvorved den ovenfor identifiserte forbindelse (581,8 mg) ble erholdt fra Mellomprodukt 46 (811 mg) og Mellomprodukt 39 (500 mg). Rf = 0,52 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

B. Syntese av (±)-N-[5-[2-[2-(dibenzotiofen-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-fluorfenyl]metansulfonamidhydroklorid

Til en løsning av 581,8 mg av mellomprodukt 48 i 30 ml tetrahydrofuran ble 1,88 ml av en 4 N løsning av hydrogenklorid/dioksan tilsatt, og blandingen ble agitert ved romtemperatur i 1 time, hvoretter 30 ml dietyleter ble tilsatt og krystallene ble oppsamlet ved filtrering og tørket under

redusert trykk for å erholde 412 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse. Rf = 0,50 (metanol/etylacetat i forholdet 1/3).

EKSEMPEL 57

(±)-N-[5-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-klorofenyl]metansulfonamidhydroklorid

A. Syntese av (±)-N-[5-[2-[2-(jod-1-(trietylsilyloksy)-etyl]-2-klorofenyl]metansulfonamid (Mellomprodukt 49)

Reaksjonen og etterbehandlingen ble utført i henhold til prosedyrene beskrevet i trinnene A og B i eksempel 42, hvorved den ovenfor identifiserte forbindelse (1,24 g) ble erholdt fra mellomprodukt 13 (1,72 g). Rf = 0,65 (etylacetat/n-hexan i forholdet 1/2).

B. Syntese av (±)-N-[5-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-(trietylsilyloksy)etyl]-2-klorofenyl]metansulfonamid (Mellomprodukt 50)

Reaksjonen og etterbehandlingen ble utført i henhold til prosedyrene beskrevet i trinn C i eksempel 42, hvorved den ovenfor identifiserte forbindelse (544 mg) ble erholdt fra Mellomprodukt 49 (873 mg) og Mellomprodukt 5 (500 mg). Rf = 0,49 (metanol/etylacetat i forholdet 1/10).

C. Syntese av (±)-N-[5-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-fluorfenyl)metansulfonamidhydroklorid

Til en løsning av 544 mg av Mellomprodukt 50 i 30 ml tetrahydrofuran ble 1,75 ml av en 4 N oppløsning av hydrogenklorid/dioksan tilsatt, og blandingen ble agitert ved romtemperatur i 1 time, hvoretter 30 ml dietyleter ble tilsatt

dette, og krystallene ble oppsamlet ved filtrering og tørket under redusert trykk for å erholde 296,8 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse. Rf = 0,67 (metanol/etylacetat i forholdet 1/3).

EKSEMPEL 58

(±)-N-[5-[2-[2-(dibenzotiofen-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-klorofenyl]metansulfonamidhydroklorid

A. Syntese av (±)-N-[5-[2-[2-(dibenzotiofen-3-yloksy)-etylamino]-1-(trietylsilyloksy)etyl]-2-klorofenyl]-metansulfonamid (Mellomprodukt 51).

Reaksjonen og etterbehandlingen ble utført i henhold til prosedyrene beskrevet i trinn C i eksempel 42, hvorved den ovenfor identifiserte forbindelse (122 mg) ble erholdt fra Mellomprodukt 49 (480 mg) og Mellomprodukt 39 (249,8 mg). Rf = 0,45 (etylacetat/hexan i forholdet 2/1).

B. Syntese av (±)-N-[5-[2-[2-(dibenzotiofen-3-yloksy)-etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-klorofenyl]metansulfonamidhydroklorid

Til en løsning av 122 mg av Mellomprodukt 51 i 6 ml tetrahydrofuran ble 0,38 ml av en 4 N løsning av hydrogenklorid/dioksan tilsatt, og blandingen ble agitert ved romtemperatur i 1 time, hvoretter dietyleter ble tilsatt og krystallene ble oppsamlet ved filtrering og tørket under redusert trykk for å erholde 86,7 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse. Rf = 0,76 (metanol/etylacetat i forholdet 1/3).

EKSEMPEL 59

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-fluorfenyl]-N,N-dimetylsulfamidhydroklorid

A. Syntese av 1-[4-fluor-3-[(dimetylsulfamoyl)amino]-fenyl]etanon (Mellomprodukt 52)

Til en oppløsning av 1 g av Mellomprodukt 7 i 7,2 ml pyridin ble 708 µl dimetylaminoosulfonylklorid tilsatt ved romtemperatur. Etter agitasjon i 3 dager ble blandingen helt i 50 ml vann, og ekstraksjon med kloroform ble utført. Det organiske skikt ble vasket med mettet vandig natriumkloridløsning og tørket, etterfulgt av inndampning under redusert trykk for å erholde et råprodukt. Deretter ble ovennevnte reaksjon og etterbehandling utført en gang til under de samme betingelser, og det resulterende råprodukt ble renset ved kolonnekromatografi (2/1: n-hexan/etylacetat), hvorved 1,1 g av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,21 (etylacetat/n-hexan i forholdet 1/2.

B. Syntese av 2-brom-1-[4-fluor-3-[(dimetylsulfamoyl)-amino]fenyl]etanon (Mellomprodukt 53).

Til en løsning av 1,1 g av Mellomprodukt 52 i 10 ml 1,4-dioksan ble 229 µl brom tilsatt under agitasjon. Denne blanding ble oppvarmet til 60°C og ble agitert i 2,5 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble vann tilsatt, og ekstraksjon med etylacetat ble utført, hvoretter det organiske skikt ble vasket med mettet vandig natriumkloridløsning og tørket, etterfulgt av konsentrasjon under redusert trykk for å erholde den ovenfor identifiserte forbindelse som et råprodukt (1,588 g). Rf = 0,52 (etylacetat/n-hexan i forholdet 1/1).

C. Syntese av (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl-amino]-1-hydroksyetyl]-2-fluorfenyl]-N,N-dimetylsulf-amidhydroklorid

En modifikasjon av prosedyrene beskrevet i trinn D i eksempel 1 ble anvendt, hvorved en løsning av 1,58 g av Mellomprodukt 53 i 15 ml vannfritt acetonitril ble tilsatt til en løsning av 632 mg av Mellomprodukt 2 i et blandet oppløsningsmiddel bestående av 30 ml vannfritt acetonitril og 15 ml vannfritt dimetylformamid under argonatmosfære ved 0°C, hvoretter 824 µl trietylamin ble tilsatt til dette, og blandingen ble oppvarmet til romtemperatur. (ca. 22°C) og ble agitert i 50 minutter.

Til denne blanding ble det deretter tilsatt en løsning av 903 mg natriumborhydrid i 30 ml absolutt etanol ved romtemperatur. Etter agitasjonen i 70 minutter ble reaksjonen avsluttet under anvendelse av 1 N saltsyre (pH 4), og til dette ble det tilsatt 1,35 ml etanolamin. Etter agitasjon i 10 minutter ble blandingen fortynnet med 200 ml etylacetat. Det organiske skikt ble vasket med mettet, vandig natriumkloridløsning tre ganger, og deretter tørket, hvoretter det ble inndampet under redusert trykk for å erholde et råprodukt. Dette ble renset ved kolonnekromatografi (metanol/kloroform 1/20), hvorved 276 mg av det frie aminprodukt av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,66 (10% kons. akv. ammoniakk-holdig metanol/etylacetat i forholdet 1/4).

Til dette ble en 1,1 ekvivalentmengde av 0,1 N hydrogenklorid/etanol tilsatt for å omdanne det til hydrokloridsalt (den ovenfor identifiserte forbindelse), hvorfra løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Til det resulterende residum ble det tilsatt etanol/etylacetat, den derved utskilte felning ble isolert ved filtrering og ble tørket under redusert trykk ved 50°C, hvorved 188,2 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt som et pulveraktig produkt.

EKSEMPEL 60

(±)-N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-klorofenyl]-N,N-dimetylsulfamidhydroklorid

A. Syntese av 1-[4-klor-3-[(dimetylsulfamoyl]amino]-fenyl]etanon (Mellomprodukt 54))

Til en løsning av 1 g av Mellomprodukt 11 i 6,5 ml pyridin ble 640 µl dimetylsulfamoylklorid tilsatt ved romtemperatur, og blandingen ble agitert i 28 timer. Etter oppvarming av blandingen ved 40°C i 65 timer ble den helt i vann, og ekstraksjonen med kloroform ble utført. Det organiske skikt ble vasket med mettet, vandig natriumkloridløsning og tørket, etterfulgt av inndampning under redusert trykk for å erholde et råprodukt. Dette ble renset ved kolonnekromatografi (n-hexan/etylacetat 4/1), hvorved 865 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,24 (etylacetat/n-hexan i forholdet 1/2).

B. Syntese av 2-brom-1-[4-klor-3-[(dimetylsulfamoyl)-amino]fenyl]etanon (Mellomprodukt) 55).

Til en løsning av 860 mg av Mellomprodukt 54 i 9 ml 1,4-dioksan ble 168 µl brom tilsatt under agitasjon. Denne blanding ble oppvarmet til 60°C og ble agitert i 1,5 timer. Etter nedkjøling til romtemperatur ble vann tilsatt, og ekstraksjon med etylacetat ble utført, hvoretter det organiske skikt ble vasket med mettet, vandig natriumkloridløsning og tørket, etterfulgt av inndampning under redusert trykk for å erholde den ovenfor identifiserte forbindelse som et råprodukt (1,05 g). Rf = 0,55 (etylacetat/n-hexan i forholdet 1/1).

C. Syntese av (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-klorofenyl]-N,N-dimetylsulfamidhydroklorid

I henhold til prosedyrene beskrevet i trinn C i eksempel 59 ble Mellomprodukt 2 (447 mg) omsatt med Mellomprodukt 55 (1,05 g), etterfulgt av etterbehandling og rensing ved kolonnekromatografi (metanol/kloroform 1/20) og ytterligere ved PTLC (10% kons. akv. ammoniakkholdig metanol/etylacetat i forholdet 1/4) hvorved 251,1 mg av det frie amin-produkt av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,67 (10% kons. akv. ammoniakkholdig metanol/etylacetat i forholdet 1/4).

Til dette ble en 1,1 ekvivalentmengde av 0,1 N hydrogenklorid/etanol tilsatt for å omdanne det til hydrokloridsalt (den ovenfor identifiserte forbindelse), hvorfra løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Til det resulterende residum ble det tilsatt etanol/etylacetat, og den derved utskilte felning ble isolert ved filtrering og ble tørket under redusert trykk ved 50°C, hvorved 253,9 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt som et pulveraktig produkt.

EKSEMPEL 61

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-3-benzyloksyfenyl]metansulfonamid

A. Syntese av 1-(3,5-dinitrofenyl)etanon (Mellomprodukt 56)

Til en løsning av 8 ml dimetylmalonat i 70 ml vannfritt tetrahydrofuran ble 78 ml 0,92 M metylmagnesiumbromid/-tetrahydrofuran (leveret av firmaet Aldrich) tilsatt dråpevis i løpet av en periode på 30 minutter ved en temperatur på -10°C eller lavere under argonatmosfære. Agita-

sjonen fortsatte i ytterligere 15 minutter, og deretter ble en løsning av 8,0 g 3,5-dinitrobenzoylklorid (levert av Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) i 35 ml kloroform tilsatt dråpevis over en periode på 15 minutter. Temperaturen i reaksjonsblandingen fikk stige til romtemperatur, og agitasjonen fortsatte i ytterligere 59 timer. Løsningsmidlet ble avdampet fra reaksjonsblandingen under redusert trykk, og det resulterende amorfe, gule residum (36,72 g) ble oppløst i en blanding av 42 ml eddiksyre/35 ml vann, og til dette ble det tilsatt 5 ml konsentrert svovelsyre, og blandingen ble agitert med oppvarming under tilbakeløp i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble helt i 300 ml isvann, og den utskilte felning ble separert ved filtrering. Denne ble vasket med vann og tørket (6,35 g) ved romtemperatur under redusert trykk og ble omkrystallisert fra etanol (5 ml), hvorved 2,1 g av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,79 (etylacetat/n-hexan i forholdet 1/2).

B. Syntese av 1-(3-amino-5-nitrofenyl)etanon (Mellomprodukt 57)

Til en løsning av 503 mg av Mellomprodukt 56 i 10 ml eddiksyre ble en løsning av 1,43 g stannoklorid (vannfritt) i 5 ml konsentrert saltsyre tilsatt dråpevis i løpet av en periode på 5 minutter med agitasjon under avkjøling med salt/iskjølemiddel. Blandingen ble fjernet fra kjølebadet og ble agitert i 3 timer mens temperaturen fikk gradvis stige til romtemperatur. Denne reaksjonsblanding ble helt i 100 ml med mettet, vandig natriumbikarbonatløsning, og pH-verdien ble innstilt til 8 ved å tilsette en ytterligere mengde mettet, vandig natriumbikarbonatløsning, hvoretter ekstraksjon med etylacetat (3 x 50 ml) ble utført. Det organiske skikt ble vasket med mettet vandig natriumkloridløsning og tørket, etterfulgt av inndampning av løsningsmidlet under redusert trykk for å erholde 160 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse. Rf = 0,51 (etylacetat/n-hexan i forholdet 1/2).

C. Syntese av 1-(3-hydroksy-5-nitrofenyl)etanon (Mellomprodukt 58)

350 mg av Mellomprodukt 57 ble oppløst i 10 ml svovelsyreløsning (fremstilt ved å tilsette 5 ml vann til 5 ml konsentrert svovelsyre), og blandingen ble agitert under iskjøling, og ble tilsatt 5 ml av en vandig løsning av natriumnitrit (140 mg) dråpevis i løpet av en periode på 5 minutter. Etter agitasjon i ytterligere 25 minutter ble 10 ml av ovennevnte svovelsyre tilsatt, og blandingen ble agitert med oppvarming ved 120°C under tilbakeløp i 30 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble ekstraksjon med etylacetat (2 x 40 ml) utført. Det organiske skikt ble tørket, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, hvorved 293 mg råprodukt ble erholdt. Dette ble renset ved kiselgelkromatografi (eluering med kloroform -metanol/kloroform i forholdet 3/97 - 5/95), hvorved 154 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,40 (metanol/kloroform i forholdet 1/9).

D. Syntese av 1-(3-benzyloksy-5-nitrofenyl)etanon (Mellomprodukt 59)

154 av Mellomprodukt 58 ble oppløst i 5 ml vannfritt dimetylformamid, og til dette ble det tilsatt 360 mg vannfritt kaliumkarbonat, 0,22 ml benzylbromid og 130 mg natriumjodid, suksessivt, og blandingen ble agitert i 11,5 timer. Deretter ble 10 ml vann tilsatt til reaksjonsblandingen for å avslutte reaksjonen, og til dette ble det ytterligere tilsatt 50 ml vann, hvoretter ekstraksjon med etylacetat (2 x 50 ml) ble utført. Det organiske skikt ble vasket med 100 ml vann og med mettet vandig natriumkloridløsning, suksessivt, etterfulgt av tørking og avdestillering av løsningsmidlet under redusert trykk, hvorved 277 mg råprodukt ble erholdt. Dette ble renset ved kiselgelkromatografi (eluering med etylacetat/n-hexan i forholdet 1/9), hvorved 140 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,91 (metanol/kloroform i forholdet 1/9).

E. Syntese av 1-(3-amino-5-benzyloksyfenyl)etanon (Mellomprodukt 60)

140 mg av Mellomprodukt 59 ble oppløst i 20 ml metanol, og til dette ble det tilsatt 5 mg platinaoksyd under argonatmosfære, hvoretter reaksjonssystemet ble erstattet med hydrogengass under iskjøling. Blandingen ble agitert i 11,5 timer under iskjøling, hvoretter reaksjonssystemet ble erstattet med argon, og 20 ml kloroform ble tilsatt. Etter at katalysatoren var blitt fjernet ved filtrering, ble løsningsmidlet avdestillert fra filtratet under redusert trykk, hvorved 116 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,82 (metanol/kloroform i forholdet 1/9).

F. Syntese av 1-[3-benzyloksy-5-[(metylsulfonyl)amino]-fenyl]etanon (Mellomprodukt 61)

I henhold til metoden rapportert av A.A. Larsen i J. Med. Chem., 10, 462 - 472 (1967) ble reaksjonen og etterbehandlingen utført, hvorved 142 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt fra 116 mg av Mellomprodukt 60 og 40 µl metansulfonylklorid ved rensing ved silikagelkromatografi (eluering med metanol/kloroform 5/95). Rf = 0,47 (metanol/kloroform i forholdet 1/9).

G. Syntese av 2-brom-1-[3-benzyloksy-5-[(metylsulfonyl)-amino]fenyl]etanon(Mellomprodukt 62).

På samme måte som prosedyrene beskrevet i trinn A i eksempel 29 ble 172 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse erholdt fra 140 mg av Mellomprodukt 61 og 223 mg kobber (II) bromid. Rf = 0,78 (etylacetat/n-hexan i forholdet 1/1).

H. Syntese av (±)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-3-benzyloksyfenyl]metansulfonamid

I henhold til prosedyrene beskrevet i trinn D eksempel 1 ble 55 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse erholdt fra 170 mg av Mellomprodukt 62 og 95 mg av Mellomprodukt 2. Rf = 0,28 (metanol/kloroform i forholdet 1/9).

EKSEMPEL 62

(±)-N-[5-[2-[2-9H-karabazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-3-hydroksyfenyl]metansulfonamidhydroklorid

I henhold til prosedyrene beskrevet i eksempel 2 ble 55 mg av forbindelsen i eksempel 61 utsatt for hydrogenolyse under anvendelse av 10% palladium/karbonsort (27,5 mg), hvorved 30,6 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Her ble imidlertid råproduktet renset på vanlig måte ved å omdanne det til hydrokloridsalt som ble omkrystallisert fra metanol/etylacetat. Rf = 0,05 (metanol/kloroform i forholdet 1/9).

EKSEMPEL 63

(±)-N-[3-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamidhydroklorid

A. Syntese av 1-(2-hydroksy-3-nitrofenyl)etanon (Mellomprodukt 63) og 1-(2-hydroksy-5-nitrofenyl)etanon (Mellomprodukt 64)

13,2 g 2-hydroksyacetofenon (levert fra firma Aldrich) ble oppløst i 140 ml konsentrert svovelsyre under iskjøling, hvortil 9,66 g kaliumnitrat ble tilsatt. Blandingen ble agitert ved 10 -15°C i 105 minutter, og til dette ble en samlet mengde på 2,8 g kaliumnitrat ytterligere tilsatt i 3

porsjoner i løpet av en periode på 8 timer inntil utgangsmaterialet var blitt forbrukt. Deretter ble blandingen agitert i 14 timer under iskjøling, og den resulterende reaksjonsblanding ble helt i 2 liter isvann-blanding, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat (2 x 500 ml), hvoretter det organiske skikt ble vasket med mettet, vandig natriumkloridløsning og tørket før løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk for å erholde 19,23 g av et råprodukt. Dette ble renset ved kiselgelkromatografi, hvorved 6,0 g av Mellomprodukt 64 ble erholdt fra elueringsfraksjoner med etylacetat/n-hexan i forholdet 1/9, og 9,5 g av Mellomprodukt 63 ble erholdt fra elueringsfraksjoner med etylacetat/n-hexan i forholdet 1/4.

Mellomprodukt 63: Rf = 0,19 (etylacetat/n-hexan i forholdet 1/4)

Mellomprodukt 64: Rf = 0,49 (etylacetat/n-hexan 1/4)

B. Syntese av 1-(2-metoksy-3-nitrofenyl)etanon(Mellomprodukt 65)

2,29 g av Mellomprodukt 63 ble oppløst i 20 ml vannfritt dimetylformamid, og til dette ble det tilsatt 5,2 g vannfritt kaliumkarbonat og 1,56 ml metyljodid, suksessivt, hvoretter blandingen ble agitert i 18 timer. Deretter ble 50 ml vann tilsatt til reaksjonsblandingen for å avslutte reaksjonen, hvoretter ekstraksjon med etylacetat (6 x 50 ml) ble utført. Det organiske skikt ble vasket med mettet vandig natriumkloridløsning, etterfulgt av tørking og avdestillering av løsningsmidlet under redusert trykk, hvorved 2,29 g av et råprodukt ble erholdt. Dette ble tørket under redusert trykk med en vakuumpumpe, hvorved 1,87 g av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,58 (etylacetat/n-hexan i forholdet 1/2)

C. Syntese av 1-(3-amino-2-metoksyfenyl)etanon (Mellomprodukt 66)

1,87 g av Mellomprodukt 65 ble oppløst i 150 ml metanol, og til dette ble det tilsatt 90 mg platinaoksyd under argonatmosfære, hvoretter reaksjonssystemet ble erstattet med hydrogengass under iskjøling. Blandingen ble agitert ved romtemperatur i 5 timer, og reaksjonssystemet ble erstattet med argongass, etterfulgt av tilsetning av 50 ml kloroform. Katalysatoren ble avfiltrert, og løsningsmidlet avdestillert fra filtratet under redusert trykk, hvorved 1,59 g av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,74 (metanol/kloroform i forholdet 1/9)

D. Syntese av 1-[2-metoksy-3-[metylsulfonyl)amino]fenyl]-etanon (Mellomprodukt 67)

I henhold til metoden rapportert av A.A. Larsenin J.Med. Chem. 10, 462 - 472 (1967) ble ovennevnte forbindelse fremstilt fra Mellomprodukt 66 (1,59 g) og metansulfonylklorid (750 µl). Her ble imidlertid følgende endring innlemmet i rensetrinnet fra reaksjonsblandingen. Således ble reaksjonen avsluttet med vann (50 ml), og blandingen ble agitert i 12 timer før ekstraksjon med etylacetat (1 x 50 ml og 2 x 30 ml) med påfølgende vasking med 1 N saltsyre (2 x 25 ml) og med mettet vandig natriumkloridløsning, suksessivt, etterfulgt av avdestillering av løsningsmidlet under redusert trykk, hvorved den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt (1,93 g). Rf = 0,55 (metanol/kloroform i forholdet 1/19)

E. Syntese av 1-[2-metoksy-3-[N-benzyl-N-(metylsulfonyl)-amino]fenyl]etanon (Mellomprodukt 68)

1,93 g av Mellomprodukt 67 ble oppløst i 15 ml vannfritt dimetylformamid, og til dette ble det tilsatt ved romtemperatur 3,32 g vannfritt kaliumkarbonat, 1,9 ml benzylbromid

og 1,2 g natriumjodid, suksessivt, og blandingen ble agitert i 14 timer. Deretter ble 50 ml vann tilsatt til reaksjonsblandingen for å avslutte reaksjonen, hvoretter ekstraksjon med etylacetat (3 x 40 ml) ble utført. Det organiske skikt ble vasket med vann (2 x 50 ml) og med mettet vandig natriumkloridløsning, suksessivt, etterfulgt av tørking og avdestillering av løsningsmidlet under redusert trykk, hvorved 3,04 g råprodukt ble erholdt. Dette ble renset ved kiselgelkromatografi (eluering med etylacetat/n-hexan i forholdet 1/4 - 1/2), hvoretter fraksjoner inneholdende målforbindelsen ble behandlet ved inndampning og omkrystallisasjon fra etylacetat/n-hexan for å erholde den ovenfor identifiserte forbindelse (2,00 g). Rf = 0,75 (metanol/kloroform i forholdet 1/19)

F. Syntese av 2-brom-1-[2-metoksy-3-[N-benzyl-N-[metylsulfonyl)amino]fenyl]etanon (Mellomprodukt 69)

På samme måte som prosedyrene beskrevet i trinn A i eksempel 29 ble 438 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse erholdt fra 333 mg av Mellomprodukt 68 og 491 mg kupribromid. Rf = 0,36 (etylacetat/n-hexan i forholdet 1/2)

G. Syntese av (±)-n-benzyl-[3-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-metoksyfenyl]metansulfonamid (Mellomprodukt 70)

I henhold til prosedyrene beskrevet i trinn D i eksempel 1 ble den ovenfor identifiserte forbindelse (150 mg) erholdt fra Mellomprodukt 69 (438 mg) og Mellomprodukt 2 (215 mg). Rf = 0,74 (metanol/kloroform i forholdet 1/9).

H. Syntese av (±)-N-[3-[-2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl-amino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfon-amidhydroklorid (Mellomprodukt 71)

Til en løsning av 100 mg av Mellomprodukt 70 i 10 ml vannfritt diklormetan ble 0,60 ml av en 1 M løsning av bortribromid i diklormetan (levert av firmaet Aldrich) tilsatt dråpevis under avkjøling med tørris/acetonkjølemiddel. Blandingen ble agitert som sådan i 30 minutter, og deretter fortsatte agitasjonen i ytterligere 30 minutter under iskjøling. Reaksjonen ble avsluttet ved å tilsette mettet vandig natriumbikarbonatløsning til reaksjonsblandingen, og ekstraksjon med etylacetat ble utført 4 x 30 ml). Det organiske skikt ble vasket med mettet vandig natriumløsning med påfølgende tørking, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residum ble renset ved kiselgelkromatografi (eluering med kloroform/etylacetat/10% kons. akv. ammoniakkholdig metanol i forholdet 16/3/1-6/3/1, hvorved 69 mg av det frie aminprodukt av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,47 (metanol/kloroform i forholdet 1/9). Til dette ble omdannet til hydrokloridsalt under anvendelse av 0,1 N HCl/etanol, hvorved 28 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt ved omkrystallisasjon fra metanol/etylacetat. Her ble 38 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse utvunnet også fra filtratet.

I. Syntese av (±)-N-[3-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl-amino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfon-amidhydroklorid

I henhold til prosedyrene beskrevet i eksempel 2 ble den ovenfor identifiserte forbindelse (17,3 mg) erholdt fra Mellomprodukt 71 og det utvunne produkt fra filtreringen (den totale sum av 55 mg) ved å utsette dem for en hydrogenolyse under anvendelse av 10% palladium/karbon-sort (55 mg) i 13 timer med påfølgende omkrystallisasjon av det

resulterende råprodukt (25 mg) fra metanol/etylacetat. Rf = 0,41 (metanol/kloroform i forholdet 1/9).

EKSEMPEL 64

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-4-hydroksyfenyl]metansulfonamidhydroklorid

A. Syntese av 1-(2-metoksy-5-nitrofenyl)etanon (Mellomprodukt 72)

Den ovenfor identifiserte forbindelse (2,50 g) ble erholdt ved å sende Mellomprodukt 64 (2,36 g) som resulterte fra trinn A i eksempel 63, gjennom en reaksjon og etterbehandling i henhold til prosedyrene i trinn B i eksempel 63. Rf = 0,37 (etylacetat/n-hexan i forholdet 1/2)

B. Syntese av 1-(5-amino-2-metoksyfenyl)etanon (Mellomprodukt 73)

Den ovenfor identifiserte forbindelse (2,13 g) ble erholdt ved å sende Mellomprodukt 72 (2,50 g) gjennom reaksjon og etterbehandling i henhold til prosedyrene i trinn C i eksempel 63. Rf = 0,38 (metanol/kloroform i forholdet 1/19).

C. Syntese av 1-[2-metoksy-5-[(meylsulfonylamino]fenyl]-etanon (Mellomprodukt 74)

Den ovenfor identifiserte forbindelse (2,656 g) ble erholdt ved å sende Mellomprodukt 73 (2,13 g) gjennom reaksjon og etterbehandling i henhold til prosedyrene i trinn D i eksempel 63. Rf = 0,35 (metanol/kloroform i forholdet 1/19)

D. Syntese av 1-[2-metoksy-5-[N-benzyl-N-(metylsulfonyl)-amino]fenyl]etanon (Mellomprodukt 75)

Et råprodukt (4,29 g) ble erholdt ved å sende Mellomprodukt 74 (2,65 g) gjennom reaksjon og etterbehandling i henhold til prosedyrene i trinn E i eksempel 63. Ved å rense dette råprodukt ved kiselgelkolonnekromatografi (eluering med etylacetat/n-hexan i forholdet 1/4-1/2-2/3) og behandle fraksjonene inneholdende målforbindelsen med inndampning og omkrystallisasjon fra etylacetat/n-hexan ble den ovenfor identifiserte forbindelse (2,553 g) erholdt. Rf = 0,68 (metanol/kloroform i forholdet 1/19)

E. Syntese av 2-brom-1-[2-metoksy-5-[N-benzyl-N-(metyl-sulfonyl)amino]fenyl]etanon (Mellomprodukt 76)

På samme måte som prosedyrene beskrevet i trinn A i eksempel 29 ble den ovenfor identifiserte forbindelse (436 mg) erholdt fra Mellomprodukt 75 (333 mg) og kupribromid (491 mg). Rf = 0,28 (etylacetat/n-hexan i forholdet 1/2)

F. Syntese av (±)-N-benzyl-N-[5-[2-[-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-4-metoksyfenyl]metansulfonamid (Mellomprodukt 77)

I henhold til prosedyrene beskrevet i trinn D eksempel 1 ble den ovenfor identifiserte forbindelse (70 mg) erholdt fra Mellomprodukt 76 (436 mg) og Mellomprodukt 2 (215 mg) Rf = 0,52 (metanol/kloroform i forholdet 1/9)

G. Syntese av (±)-N-benzyl-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-4-hydroksyfenyl]-metansulfonamidhydroklorid (Mellomprodukt 78)

Det frie baseprodukt (39 mg) ble erholdt ved å sende Mellomprodukt 79 (70 mg) gjennom reaksjon og etterbehandling i henhold til prosedyrene i trinn H i eksempel 63 og rensing

ved kiselgelkromatografi (eluering med kloroform/etylacetat/10% kons. akv. ammoniakkholdidg metanol i forholdet 16/3/1 - 6/3/1) Rf= 0,50 (metanol/kloroform i forholdet 1/9)

Ved å omdanne dette produkt til hydrokloridsalt under anvendelse av 0,1 N hydrogenklorid/etanol med påfølgende omkrystallisasjon fra metanol/etylacetat ble den ovenfor identifiserte forbindelse (17 mg) erholdt.

H. Syntese av (±)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-4-hydroksyfenyl]metansulfonamidhydroklorid

I henhold til prosedyrene beskrevet i eksempel 2 ble Mellomprodukt 78 og det utvunne produkt fra filtreringen (den totale sum av 30 mg) behandlet ved å utsette dem for en hydrogenolyse i 13 timer under anvendelse av 10% palladium/karbonsort (30 mg) med påfølgende triturering av det resulterende råprodukt fra metanol/etylacetat, hvorved den ovenfor identifiserte forbindelse (9 mg) ble erholdt. Rf = 0,34 (metanol/kloroform i forholdet 1/9)

EKSEMPEL 65

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-bensyloksy]benzensulfonamidhydroklorid

A. Syntese av N-metyl-(2-benzyloksy-4-acetylbenzen)sulfonamid (Mellomprodukt 80)

2,41 g 1-(3-amino-4-benzyloksyfenyl)etanon fremstilt ved metoden rapportert av A.A. Larsen et al i J. Med. Chem., 10, 462-472 (1967) ble oppløst i 5 ml eddiksyre, og til dette ble det tilsatt 5 ml konsentrert saltsyre. Til denne blanding ble 7 ml av en vandig løsning av natriumnitrit (1,0 g) tilsatt i løpet av en periode på 50 minutter ved

-10°C med agitasjon. Agitasjonen fortsatte ytterligere i 28 minutter under iskjøling, og til dette ble det tilsatt en løsning av 3,5 ml tionylklorid i 6,5 ml eddiksyre og 3 ml av en vandig løsning av kuprikloriddihydrat (720 mg), suksessivt, hvoretter blandingen ble agitert i 6 timer, mens temperaturen fikk vende tilbake til romtemperatur. Den utskilte felning ble separert ved filtrering og ble oppløst i kloroform, etterfulgt av vannvasking og tørking med påfølgende inndampning til et volum av 50 ml under redusert trykk, hvorved en løsning av 2-benzyloksy-5-acetylbenzensulfonylklorid (Mellomprodukt 79) i kloroform ble fremstilt.

Til dette ble det tilsatt 1,0 ml av en 40% vandig løsning av metylamin, og blandingen ble agitert ved romtemperatur i 16,5 timer. Til denne reaksjonsblanding ble 50 ml vann tilsatt, og det organiske skikt ble separert. Det vandige skikt ble ekstrahert en gang med kloroform (50 ml), og ekstraktet ble slått sammen med ovennevnte organiske skikt og vasket med mettet vandig natriumkloridløsning, etterfulgt av tørking, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residum ble renset ved kiselgelkromatografi (kloroform-metanol/kloroform i forholdet 1/19), hvorved 200 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,05 (kloroform).

B. Syntese av N-metyl-[2-benzyloksy-4-(2-bromacetyl)benzensulfonamid (Mellomprodukt 81).

På samme måte som prosedyrene beskrevet i trinn A i eksempel 29 ble den ovenfor identifiserte forbindelse (248 mg) erholdt fra Mellomprodukt 80 (200 mg) og kupribromid (310 mg). Rf = 0,83 (etylacetat/n-hexan i forholdet 1/1)

C. Syntese av (±)-N-metyl-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-benzyloksy]benzensulfonamid

På samme måte som i fremgangsmåtene beskrevet i trinn D i eksempel 1, unntatt at kiselgelkromatografi (metanol/etylacetat i forholdet 1/19 - 1/9) ble anvendt for rensingen av råproduktet, ble den ovenfor identifiserte forbindelse (118 mg) erholdt fra Mellomprodukt 81 (248 mg) og Mellomprodukt 2 (136 mg). Rf = 0,55 (metanol/kloroform i forholdet 1/9)

EKSEMPEL 66

(±)-N-metyl-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)-etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksy]benzensulfonamidhydroklorid

I henhold til prosedyrene beskrevet i eksempel 2 ble forbindelsen i eksempel 65 (110 mg) utsatt for en hydrogenolyse under anvendelse av 10% palladium/karbonsort (55 mg) i 1 time, hvorved den ovenfor identifiserte forbindelse (39 mg) ble erholdt. Rf = 0,05 (metanol/kloroform i forholdet 1/9)

EKSEMPEL 67

(±)-2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-[4-hydroksy-3-(hydroksymetyl)fenyl]etanolhydroklorid

A. Syntese av 2-benzyloksy-5-acetylbenzosyremetylester (Mellomprodukt 82)

1,94 g 5-acetylsalisylsyremetylester (leveret av firmaet AVOCADO) ble oppløst i 15 ml vannfritt dimetylformamid, og til dette ble det tilsatt 4,2 g vannfritt kaliumkarbonat, 2,5 ml benzylbromid og 3,3 g natriumjodid, suksessivt, hvoretter blandingen ble agitert i 60 timer. Reaksjonen ble avsluttet ved å tilsette 15 ml vann til reaksjonsblan-

dingen, og blandingen ble agitert under iskjøling. Den utskilte felning ble separert ved filtrering, vasket med vann og tørket under redusert trykk ved 50 °C (2,83 g). Dette ble omkrystallisert fra toluen/n-hexan og 2,54 g av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,32 (etylacetat/n-hexan i forholdet 1/2)

B. Syntese av 2-benzyloksy-5-(2-bromacetyl)benzosyre-metylester (Mellomprodukt 83)

På samme måte som fremgangsmåtene beskrevet i trinn A i eksempel 29 ble den ovenfor identifiserte forbindelse (566 mg) erholdt fra Mellomprodukt 82 (1,42 g) og kupribromid (151 mg), Rf = 0,71 (metanol/kloroform i forholdet 1/19)

C. Syntese av (±)-5-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl-amino]-1-hydroksyetyl]-2-benzyloksy]benzosyremetyl-ester (Mellomprodukt 84)

I henhold til prosedyrene beskrevet i trinn D i eksempel 1 ble den ovenfor identifiserte forbindelse (80 mg) erholdt fra Mellomprodukt 2 (154 mg), trietylamin (150 µl). Mellomprodukt 83 (191 mg) og natriumborhydrid (151 mg) Rf = 0,24 (metanol/kloroform i forholdet 1/9)

D. Syntese av (±)-2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]-amino]-1-[4-benzyloksy-3-(hydroksymetyl)fenyl]etanol (Mellomprodukt 85)

Til en suspensjon av 2 mg litiumaluminiumhydrid i 5 ml vannfritt tetrahydrofuran ble en løsning av 34 mg av Mellomprodukt 84 i 5 ml vannfritt tetrahydrofuran tilsatt. Etter agitasjon i 30 minutter ble reaksjonen avsluttet ved å tilsette 1 ml etylacetat og 1 ml 1 N HCl, og det vandige skikt ble innstilt til pH 10, hvoretter ekstraksjon med etylacetat (2 x 20 ml) ble utført. Det organiske skikt ble tørket, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert

trykk, hvoretter det resulterende residum (28 mg) ble renset ved kiselgelkromatografi (metanol/kloroform i forholdet 1/9 - 1/7 for å erholde 24 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse Rf = 0,05 (metanol/kloroform i forholdet 1/9)

E. Syntese av (±)-2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]-amino]-1-[4-hydroksy-3-(hydroksymetyl)fenyl]etanol-hydroklorid

I henhold til prosedyrene beskrevet i eksempel 2 ble Mellomprodukt 85 (24 mg) tilsatt til metanol (5 ml) og ble utsatt for en hydrogenolyse under anvendelse av 10% palladium/karbon-sort (12 mg) i 2,5 timer, hvorved den ovenfor identifiserte forbindelse (8,9 mg) ble erholdt. Rf = 0,21 (metanol/kloroform i forholdet 1/7)

EKSEMPEL 68

(±)-N-[3-[2-[2-(9H-acetylamino)karbazol-2-yloksy]etyl-amino]-1-hydroksyetyl]fenyl]metansulfonamidhydroklorid

A. Syntese av (±)-N-[3-(2-brom-1-hydroksyetyl]fenyl]-metansulfonamid (Mellomprodukt 86)

Den ovenfor identifiserte forbindelse (50,76 g) ble erholdt ved å sende Mellomprodukt 14 (45 g) gjennom reaksjon og etterbehandling i henhold til prosedyrene for syntese av Mellomprodukt 41. Rf = 0,27 (metanol/kloroform i forholdet 1/10)

B. Syntese av (±)-N-[3-[2-jod-1-(trietylsilyloksy)etyl]-fenyl]metansulfonamid (Mellomprodukt 87)

I henhold til metoden for å syntetisere Mellomprodukt 42 ble Mellomprodukt 86 (50,1 g) oppløst i tørket aceton (944 ml), og til dette ble det tilsatt natriumjodid (257,57 g)

og blandingen ble agitert med oppvarming under tilbakeløp i 2,5 timer. Deretter ble blandingen avkjølt til romtemperatur og filtrert, hvoretter filtratet ble inndampet til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residum ble utsatt for ekstraksjon med 720 ml diklormetan og 720 ml vann, etterfulgt av vasking av det organiske skikt med 23,5 % (vekt/vekt) vandigd natriumhydrogensulfittløsning (2 x) med vann og med mettet vandig natriumkloridløsning, suksessivt, og tørking, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Residuet ble ytterligere renset under redusert trykk under anvendelse av en vakuumpumpe, hvorved 51,61 g av et viskøst væskeprodukt ble erholdt. Dette ble oppløst i 351 ml vannfritt dimetylformamid ved romtemperatur, hvortil det ble tilsatt 28,3 g imidazol og 1,61 g 4-dimetylaminopyridin og den resulterende blanding ble agitert i 15 minutter. Til dette ble det tilsatt 27,04 ml klortrimetylsilan alt på en gang, og blandingen ble agitert ved romtemperatur i 40 minutter. Den resulterende blanding ble deretter fortynnet med 840 ml etylacetat og 336 ml n-heptan og ble deretter vasket med vann (420 ml), med en 2% vandig løsning av kobbersulfat (2 x 420 ml), med vann (420 ml) og til slutt med mettet vandig natriumkloridløsning (420 ml), suksessivt, og tørket, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk for å erholde 68,25 g av den ovenfor identifiserte forbindelse. Rf = 0,48 (metanol/kloroform i forholdet 1/10)

C. Syntese av 4-acetylaminocyklohexanon (Mellomprodukt 88)

Til en suspensjon av 20,85 g trans-4-acetamidcyklohexanol i 21,6 ml vann under iskjøling ble Jone's reagens fremstilt fra 9,28 g kromtrioksyd, 8,1 ml konsentrert svovelsyre og 33,4 ml vann tilsatt i løpet av en periode på 8 minutter. Den resulterende blanding ble agitert i ytterligere 5 timer under iskjøling, hvoretter den ble lagret i et kjøleskap i 2 dager. Blandingen ble utsatt for ekstraksjon med kloroform (10 x 70 ml), etterfulgt av vasking med mettet vandig

natriumbikarbonatløsning og tørking, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble ytterligere tørket ved romtemperatur under redusert trykk, hvorved 8,45 g av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,40 (metanol/kloroform i forholdet 1/10)

D. Syntese av (±)-3-acetylamino-7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydrokarabazol (Mellomprodukt 89)

9,77 g 3-metoksyfenylhydrazinhydroklorid (levert av firmaet ACROS) og 8,58 g av Mellomprodukt 88 ble oppløst i 83 ml etanol, og til dette ble det tilsatt 35 ml 4 N hydrogenklorid/1,4-dioxan (levert av firma Aldrich) og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 3 timer. Den resulterende blanding ble avkjølt til romtemperatur, og felningen ble avfiltrert, og løsningsmidlet i filtratet ble avdestillert under redusert trykk. Til det resulterende residuet ble etanol/n-heptan tilsatt, og den resulterende blanding ble inndampet til tørrhet, hvoretter residuet ble oppløst i en liten mengde etanol, og til dette ble det tilsatt vann, og det utskilte felning ble triturert og isolert ved filtrering, etterfulgt av vannvasking og tørking ved 42°C under redusert trykk. Dette ble deretter behandlet med trituרering med små mengder eteanol, krystallisasjon fra etylacetat (200 ml), filtrering av krystaller, vasking med etylacetat og tørking under redusert trykk ved romtemperatur for å erholde 5,188 g av den ovenfor identifiserte forbindelse som primære krystaller. Rf = 0,45 (metanol/-kloroform i forholdet 1/10)

E. Syntese av 9H-6-acetylamino-2-metoksykarbazol (Mellomprodukt 90)

5,188 g av Mellomprodukt 89 og 9,459 g av 2,3-diklor-5,6-dicyano-1,4-benzokinon (97%) ble oppvarmet under tilbakeløp i benzen i 7,5 timer under argonatmosfære. Reaksjons-

blandingen ble filtrert ved oppvarming og filterkaken ble vasket med varm benzen. Filtratet og vaskevæsken ble slått sammen, og fra dette ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. Til det resulterende residuet ble etanol tilsatt, og det utskilte produkt ble isolert ved filtrering, hvorved 269 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse (primære krystaller) ble erholdt. Rf = 0,39 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

F. syntese av 9H-6-acetylamino-2-hydroksykarbazol (Mellomprodukt 91)

269 mg av Mellomprodukt 90 ble tilsatt ved 180°C til pyridinhydroklorid (fremstilt ved å oppvarme 5 ml pyridin og 5 ml konsentrert saltsyre ved 180°C i 1,5 timer for å dehydrere), og blandingen ble agitert med oppvarming under tilbakeløp i 4 timer. Den resulterende blanding ble helt i 100 ml is og ble deretter utsatt for ekstraksjon med etylacetat. Det vandige skikt ble innstilt til pH 7 og ble behandlet ved en ytterligere ekstraksjon med etylacetat. Begge organiske skikt ble slått sammen og ble vasket med mettet vandig natriumkloridløsning, etterfulgt av tørking, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet (182,1 mg) ble oppløst i pyridin (5 ml), hvortil 1 ml eddiksyreanhydrid ble tilsatt, og blandingen ble agitert ved romtemperatur i 12 timer. Den resulterende blanding ble fortynnet med 50 ml vann og ble deretter utsatt for ekstraksjon med etylacetat, etterfulgt av vasking med vann og deretter med mettet vandig natriumkloridløsning med påfølgende tørking, hvorved løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble oppløst i 4 ml metanol(MS3A-grad), hvortil 1 ml vann og 0,5 ml 5 N vandig natriumhydroksydløsning ble tilsatt, og blandingen ble agitert ved romtemperatur i 45 minutter. Deretter ble blandingen fortynnet med 40 ml vann og innstilt til pH 3 med 1N saltsyre, hvoretter ekstraksjon med etylacetat ble utført 3 ganger for denne blanding. De resulterende organiske skikt ble vasket med

mettet vandig natriumkloridløsning med påfølgende tørking, etterfulgt av avdestillering av løsningsmidlet under redusert trykk, hvorved 163,8 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,10 (metanol/kloroform i forholdet 1/10)

G. Syntese av 9H-acetylamino-2-(2-benzyloksykarbonyl-aminoetoksy)karbazol (Mellomprodukt 92)

I henhold til prosedyrene beskrevet i trinn B i eksempel 1 ble 520 mg av Mellomprodukt 0 tilsatt til en løsning av 161 mg av Mellomprodukt 91 og 470 mg kaliumkarbonat i dimetylformamid (1,7 ml) og blandingen ble agitert ved romtemperatur i 11,5 timer med ytterligere agitasjon ved 50°C i 8 timer. Til dette ble det tilsatt etylacetat og vann, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat 2 ganger og vasking med vann og med mettet vandig natriumkloridløsning, suksessivt, tørking og avdestillering av løsningsmidlet under redusert trykk, hvoretter det resulterende residuet ble renset ved kolonnekromatografi (metanol/kloroform 3/100 - 6/100), hvoretter 105,8 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,37 (metanol/kloroform i forholdet 1/10)

H. Syntese av 2-(9H-6-acetylaminokarbazol-2-yloksy)etylamin (Mellomprodukt 93)

Til 105,8 mg av Mellomprodukt 92 ble 2,1 ml av en 30% løsning av hydrogenbromid i eddiksyre tilsatt og blandingen ble agitert ved romtemperatur i 1,5 timer. Til dette ble det tilsatt 50 ml dietyleter, og den utskilte felning ble isolert ved felning. Denne ble oppløst i vann, og pH-verdien ble innstilt til 10 med vandig NaOH og ble utsatt for ekstraksjon med etylacetat. Etter tørking av det organiske skikt ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk, hvorved 80,1 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,05 (metanol/kloroform i forholdet 1/5)

I. syntese av (±)-N-[3-[2-[2-[9H-6-(acetylamino)karbazol-2-yloksy]etyamino]-1-hydroksyetyl]fenyl]metansulfonamidhydroklorid

117,5 mg av Mellomprodukt 87 og 80 og 1 mg av Mellomprodukt 93 ble oppløst i 0,5 ml vannfritt dimetylacetamid, og til dette ble det tilsatt 493 µl Hunigs base, hvoretter blandingen ble agitert ved 60°C i 27 timer under argonatmosfære. Deretter ble blandingen avkjølt til romtemperatur og ble fortynnet med etylacetat, etterfulgt av vasking med vann (to ganger) og deretter med mettet vandig natriumkloridløsning og tørking, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble oppløst i etylacetat, og det uløselige materiale ble filtrert, hvoretter filtratet ble inndampet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble utsatt for en primær rensing ved kiselgelkromatografi (metanol/kloroform i forholdet 5/100 - 1/10)

Fraksjoner inneholdende et produkt som er positivt til ninhydrinfarging, ble slått sammen, og de således sammenslåtte fraksjoner ble inndampet til tørrhet. Det resulterende produkt (49,6 mg) ble oppløst i 2,7 ml vannfritt tetrahydrofuran og til dette ble det tilsatt 35 µl eddiksyre og 535 µl 1 M tetrabutylammoniumfluorid/tetrahydrofuran og den resulterende blanding ble agitert ved romtemperatur i en time i et tettsluttende kar. Den resulterende blanding ble fortynnet med etylacetat, etterfulgt av vasking med mettet vandig natriumbikarbonatløsning, og deretter med mettet vandig natriumkloridløsning med påfølgende tørking, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Ved å rense det resulterende residuet ved kiselgelkromatografi (med borteluering av lavpolare urenheter med metanol/kloroform i forholdet 1/10 og eluere med kons. akv. ammoniakk/metanol/kloroform i forholdet 1/9/50 ble 30,5 mg av fritt aminprodukt av den ovenfor identifiserte forbindelse erholdt. Dette ble omdannet til hydrokloridsalt ved en vanlig teknikk, etterfulgt av oppløsning i en liten

mengde metanol, fortynning med etylacetat, krystallisasjon og oppsamling ved filtrering, hvorved 29,5 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,14 (metanol/kloroform i forholdet 1/5)

EKSEMPEL 69

(R)-N-[5-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamidhydroklorid

I henhold til prosedyrene beskrevet i eksempel 12 ble den ovenfor identifiserte forbindelse (37,6 mg) erholdt fra Mellomprodukt 19 (220 mg) og Mellomprodukt 5 (121,7 mg)

Retensjonstid: 36,3 min. for R-modifikasjonen (41,7 min. for S-modifikasjonen): Analytiske betingelser: kolonne: to sett 4,6 mm x 150 mm, CHIRALCEL OJ-R (levert av Daicel Chem. Ind.); mobil fase:0,5 M $NaClO_4/HClO_4$ bufferløsning (pH 2,0)/acetonitril (7/3): flythastighet: 0,5 ml/min.; deteksjon: 254 nm: temperatur: 40°C

EKSEMPEL 70

(R)-N-[3-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]fenyl]metansulfonamidhydroklorid

I henhold til prosedyrene beskrevet i eksempel 14 ble den ovenfor identifiserte forbindelse (167,0 mg) erholdt fra Mellomprodukt 26 (815 mg) og Mellomprodukt 5 (455 mg)

Retensjonstid: 28,7 min. for -modifikasjonen (24,5 min. for S-modifikasjonen): Analytiske betingelser: kolonne: to sett, 4,6 mm ID x 150 mm, CHIRALCEL OJ-R (levert av Daicel Chem. Ind.); mobilfase: 0,5 M $NaClO_4/HClO_4$ bufferløsning (pH 2,0)/acetonitril(7/3);flytehastighet: 0,5 ml/min.; deteksjon: 254 nm; temperatur 40°C

EKSEMPEL 71

(R)-N-[3-[2-[2-(9H-acetylaminofluoren-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]fenyl]metansulfonamidhydroklorid

I henhold til prosedyrene beskrevet i eksempel 14 ble den ovenfor identifiserte forbindelse (55,5 mg) erholdt fra Mellomprodukt 26 (815 mg) og Mellomprodukt 17 (564,6 mg)

Retensjonstid: 77,6 min. for R-modifikasjonen (64,7 min. forS-modifikasjonen): Analytiske betingelser: kolonne: to sett, 4,6 mm ID 150 mm, CHIRALCEL OJ-R (levert av Daicel Chem, Ind); mobilfase: 0,5 M $NaC10_4/HC10_4$ bufferløsning (pH 2,0)/acetonitril (8/2): flytehastighet: 0,5 ml/min.; deteksjon: 254 nm: temperatur: 40°C

EKSEMPEL 72

(R)-N-[5-[2-[2-(dibenzotiofen-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamidhydroklorid

I henhold til prosedyrene beskrevet i eksempel 12 ble den ovenfor identifiserte forbindelse (223,2 mg) erholdt fra Mellomprodukt 19 (642 mg) og Mellomprodukt 39 (380 mg)

Retensjonstid: 36,3 min. for R-modifikasjonen (38,6 min. for S-modifikasjonen); Analytiske betingelser: kolonne: to sett, 4,6 mm ID x 150 mm, CHIRALCEL OJ-R (levert av Daicel Che. Ind.); mobilfase;0,5 M $NaC10_4/HC10_4$ bufferløsning (pH 2,0)/acetonitril(7/3): flythastighet: 0,5 ml/min.; deteksjon 254 nm; temperatur 40°C.

EKSEMPEL 73

(R)-N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamidhydroklorid

A. Syntese av (r)-N'[5-(2-brom-1-hydroksyetyl)-2-benzyloksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamid

I henhold til prosedyrene beskrevet i syntesen av Mellomprodukt 19 ble den ovenfor identifiserte forbindelse (925,7 mg) erholdt fra Mellomprodukt 40 (1,058 g).

Retensjonstid: 19,6 min. for R-modifikasjonen (17,4 min. for S-modifikasjonen): Analytiske betingelser: kolonne: 4,6 mm ID x 250 mm, CHIRALCEL OJ (levert av Daicel Chem. Ind.); mobilfase: etanol/n-hexan(1/1): flythastighet: 0,7 ml/min.; deteksjon: 254 nm; temperatur R.T.

B. Syntese av (r)-N'-[5-[2-jod-1-(trietylsilyloksy)etyl]-2-benzyloksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamid (Mellomprodukt 94)

På samme måte som i syntesen av Mellomprodukt 42 (rasemisk) ble den ovenfor identifiserte forbindelse (1,27 g) erholdt fra ovennevnte Mellomprodukt (925 mg) i to prosesstrinn.

C. Syntese av (r)-N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-(trietylsilyloksy)etyl]-2-benzyloksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamid (Mellomprodukt 95)

På samme måte som syntesen av Mellomprodukt 43 ble ovenfor identifiserte forbindelse (262,2 mg) erholdt fra Mellomprodukt 94 (590 mg) og Mellomprodukt 2 (294 mg). Rf = 0,54 (metanol/kloroform i forholdet 1/10)

D. Syntese av (R)-N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-benzyloksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamid (Mellomprodukt 96)

I henhold til prosedyrene beskrevet i eksempel 42 ble den ovenfor identifiserte forbindelse (83,7 mg) erholdt fra Mellomprodukt 95 (120 mg)

E. Syntese av (R)-N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamidhydroklorid

Den ovenfor identifiserte forbindelse (75,6 mg) ble erholdt ved reaksjon og etterbehandling av Mellomprodukt 96 (82 mg) i henhold til prosedyrene beskrevet i eksempel 25.

Retensjonstid: 38,0 min. for R-modifikasjonen (47,7 min. for S-modifikasjonen): Analytiske betingelser: kolonne: to sett, 4,6 mm ID x 150 mm, CHIRALCEL OJ-R (levert av Daicel Chem. Ind.) mobilfase:0,5 M $NaClO_4/HClO_4$ bufferløsning (pH 2,0)/acetonitril(7/3);flythastighet: 0,5 ml/min.; deteksjon: 254 nm; temperatur 40°C

EKSEMPEL 74

(S)-N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamidhydroklorid

A. Syntese av (S)-N'-[5-(2-brom-1-hydroksyetyl)-2-benzyloksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamid

I henhold til prosedyrene for syntesen av Mellomprodukt 19 ble den ovenfor identifiserte forbindelse (928,1 mg) erholdt fra Mellomprodukt 40 (1,05 g) idet man anvendte som asymmetrisk katalysator en (S)-modifikasjon.

Retensjonstid: (19,6 min. for R-modifikasjon) 17,4 min. for S-modifikasjon: Analytiske betingelser: kolonne: 4,6 mm ID x 150 mm, CHIRALCEL OJ (levert av daicel chem. Ind.): mobilfase: etanol/n-hexan (1/1); fllythastighet: 0,7 ml/min,: deteksjon: 254 nm; temperatur: R.T.

B. Syntese av (S)-N'-[5-[2-jod-1-(trietylsilyloksy)etyl]-2-benzyloksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamid (Mellomprodukt 97)

På samme måte som i syntesen av Mellomprodukt 42 (rasemisk) ble den ovenfor identifiserte forbindelse (1,18 g) erholdt fra ovennevnte Mellomprodukt (868,1 mg) i to prosesstrinn.

C. Syntese av (S)-N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy]-etylamino]-1-(trietylsilyloksy)etyl)-2-benzyloksy-fenyl)-N,N-dimetylsulfamid (Mellomprodukt 98)

På samme måte som i syntesen av Mellomprodukt 43 ble den ovenfor identifiserte forbindelse (120,8 mg) erholdt fra Mellomprodukt 97 (300 mg) og Mellomprodukt 2 (144 mg).

D. Syntese av (S)-N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl-amino]-1-hydroksyetyl]-2-benzyloksyfenyl]-N,N-dimetyl-sulfamid (Mellomprodukt 99)

I henhold til prosedyrene beskrevet for syntesen av forbindelse i eksempel 42 ble den ovenfor identifiserte forbindelse (83,7 mg)erholdt fra Mellomprodukt 98 (120,8 mg)

E. Syntese av (S)-N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamidhydroklorid

Den ovenfor identifiserte forbindelse (42,3 mg) ble erholdt ved omsetning og etterbehandling av Mellomprodukt 99 (65,8 mg) i henhold til prosedyrene beskrevet i eksempel 25.

Retensjonstid: (38,5 min. for R-modifikasjon) 47,7 min. for S-modifikasjon: Analytiske betingelser: kolonne: to sett, 4,6 mm ID x 150 mm, CHIRACEL OJ-R (levert av Daicel Chem. Ind.); mobilfase:0,5 M $NaClO_4/HClO_4$ bufferløsning (pH 2,0)/acetonitril (7,3): flythastighet: 0,5 ml/min.; deteksjon 254 nm; temperatur 40°C

EKSEMPEL 75

(R)-N'-[5-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamidhydroklorid

I henhold til prosedyrene beskrevet i eksempel 73 ble den ovenfor identifiserte forbindelse (32,9 mg) erholdt fra Mellomprodukt 94 (240 mg) og Mellomprodukt 5 (115,4 mg)

Retensjonstid: 18,3 min. for R-modifikasjon (21,5 min. for S-modifikasjon): Analytiske betingelser: kolonne: to sett, 4,6 mm ID x 150 mm, CHIRACEL OJ-R (levert av Daicel Chem. Ind.): mobilfase: 0,5 M $NaClO_4/HClO_4$ bufferløsning (pH 2,0)/acetonitril(6/4): flythastighet: 0,5 ml/min.; deteksjon 254 nm; temperatur 40°C

EKSEMPEL 76

(S)-N'-[5-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamidhydroklorid

I henhold til prosedyrene beskrevet i eksempel 74 ble den ovenforidentifiserte forbindelse (39,6 mg) erholdt fra Mellomprodukt 97 (240 mg) og Mellomprodukt 5 (114,4 mg).

Retensjonstid: (18,3 min. for R-modifikasjon) 21,5 min. for S-modifikasjon: Analytiske betingelser: kolonne: to sett, 4,6 mm ID x 150 mm. CHIRACEL OJ-R (levert av Daicel Chem. Ind.): mobilfase: 0,5 M $NaC10_4/HC10_4$ bufferløsning (pH 2,0)/acetonitril(6,4); flythastighet: 0,5 ml/min.; deteksjon: 254 nm; temperatur 40°C

EKSEMPEL 77

(R)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-fluorfenyl]metansulfonamidhydroklorid

A. Syntese av (R)-N-[5-(2-brom-1-hydroksyetyl)-2-fluorfenyl]metansulfonamid (Mellomprodukt 100)

I henhold til prosedyrene beskrevet i syntesen av Mellomprodukt 19 i den ovenfor identifiserte forbindelse (1,79 g) erholdt fra Mellomprodukt 9 (1,53 g) ved omsetning og etterbehandling.

Retensjonstid: 31,1 min. for R-modifikasjon (33,3 min for S-modifikasjon); Analytiske betingelser: kolonne: 4,6 mm ID x 250 mm, CHIRALPAK AD (levert av Daicel Chem. Ind.); mobilfase; etanol/n-hexan(1/1); flythastighet: 0,3 ml/min.; deteksjon; 254 nm; temperatur: R.T.

B. Syntese av (R)-N-[5-[2-jod-1-[(trietylsilyl)oksy]-etyl]-2-fluorfenyl]metansulfonamid (Mellomprodukt 101)

I henhold til prosedyrene for syntesen av Mellomprodukt 20 ble den ovenfor identifiserte forbindelse (2,29 g) erholdt fra Mellomprodukt 100 (1,78 g) ved reaksjon og etterbehandling.

C. Syntese av (R)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl-amino]-1-[(trietylsilyl]oksy]etyl]-2-fluorfenyl]metansulfonamid (Mellomprodukt 102)

I henhold til prosedyrene for syntesen av Mellomprodukt 21 ble den ovenfor identifiserte forbindelse (243,0 mg) erholdt fra Mellomprodukt 101 (445 mg) og Mellomprodukt 2 (294 mg) ved reaksjon og etterbehandling. Rf = o,50 (metanol/kloroform i forholdet 1/10)

D. Syntese av (R)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl-amino]-1-hydroksyetyl]-2-fluorfenyl]metansulfonamid-hydroklorid

Mellomprodukt 102 (243 mg) ble oppløst i vannfritt tetrahydrofuran (15 ml), hvortil 4 N hydrogenklorid/1,4-dioxan (1 ml) ble tilsatt, og blandingen ble agitert ved romtemperatur i 1 time. Den utskilte felning ble tatt ut og vasket med tetrahydrofuran, hvoretter den ble tørket under redusert trykk ved 40°C, hvorved den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt (96,8 mg).

Retensjonstid: 42,1 min. for R-modifikasjon (38,5 min for S-modifikasjon): Analytiske betingelser: kolonne: to sett, 4,6 mm ID x 150 mm, CHIRACEL OJ-R (levert av Daicel Chem. Ind.) mobilfase; 0,5 M $NaC10_4/HC10_4$ bufferløsning (pH 2,0)/acetonitril(7/3); flythastighet; 0,5 ml/min.; deteksjon: 254 nm; temperatur 40°C

EKSEMPEL 78

(S)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-fluorfenyl]metansulfonamidhydroklorid

A. Syntese av (S)-N-[5-(2-brom-1-hydroksyetyl)-2-fluorfenyl]metansulfonamid (Mellomprodukt 103)

I henhold til prosedyrene for syntesen av Mellomprodukt 19 ble den ovenfor identifiserte forbindelse (1,36 g) erholdt fra Mellomprodukt 9 (1,53 g) idet man anvendte som asymmetrisk katalysator en (S)-modifikasjon ved reaksjonen og etterbehandlingen.

Retensjonstid: (31,1 min. for R-modifikasjonen) 33,3 min. for S-modifikasjonen; Analytiske betingelser: kolonne: 4,6 mm ID x 250 mm, CHIRALPAK AD (levert av Daicel Chem. Ind.) mobilfase: etanol/n-hexan(1/1); flythastighet; 0,3 ml/min, deteksjon 254 nm; temperatur; R.T.

B. Syntese av (S)-N-[5-[2-jod-1-[(trietylsilyl]oksy]-etyl]-2-fluorfenyl]metansulfonamid (Mellomprodukt 104)

I henhold til prosedyrene for syntesen av Mellomprodukt 20 ble den ovenfor identifiserte forbindelse (1,85 g) erholdt fra Mellomprodukt 103 (1,36 g) ved reaksjon og etterbehandling.

C. Syntese av (S)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-[(trietylsilyl)oksy]etyl]-2-fluorfenyl]-metansulfonamid (Mellomprodukt 105)

I henhold til prosedyrene for syntesen av Mellomprodukt 21 ble den ovenfor identifiserte forbindelse (198,2 mg) erholdt fra Mellomprodukt 104 (445 mg) og Mellomprodukt 2 (294 mg) ved reaksjon og etterbehandling.

D. Syntese av (S)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-fluorfenyl]metansulfonamidhydroklorid

Mellomprodukt 105 (154,8 mg) ble oppløst i vannfritt tetrahydrofuran (6,8 ml), hvortil 4 N hydrogenklorid/1,4-dioxan (430 µl) ble tilsatt, og blandingen ble agitert ved romtemperatur i 1 time. Den utskilte felning ble tatt ut og vasket med tetrahydrofuran, hvoretter den ble tørket under redusert trykk ved 40°C, hvorved den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt (109,0 mg).

Retensjonstid: (42,1 min. for R-modifikasjon) 38,5 min. for S-modifikasjon; Analytiske betingelser: kolonne: to sett. 4,6 mm ID x 150 mm, CHIRACEL OJ-R (levert av Daicel Chem. Ind.); mobilfase; 0,5 M $NaClO_4/HClO_4$ bufferløsning (pH 2,0)/acetonitril (7/3); flythastighet; 0,5 ml/min, deteksjon: 254 nm; temperatur 40°C

EKSEMPEL 79

(R)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-klorofenyl]metansulfonamidhydroklorid

A. Syntese av (R)-N-[5-(2-brom-1-hydroksyetyl)-2-klorofenyl]metansulfonamid (Mellomprodukt 106)

I henhold til prosedyrene for syntesen av Mellomprodukt 19 ble den ovenfor identifiserte forbindelse (880 mg) erholdt fra Mellomprodukt 13 (800 mg) ved reaksjon og etterbehandling.

Retensjonstid: 14,1 min. for R-modifikasjon (16,8 min. for S-modifikasjon); Analytiske betingelser: kolonne: 4,6 mm ID x 250 mm, CHIRALPAK AD (levert av Daicel Chem. Ind.); mobilfase: etanol/n-hexan (4,1); flythastighet; 0,5 ml/min. deteksjon; 254 nm; temperatur; R.T.

B. Syntese av (R)-N-[5-[2-jod-1-[(trietylsilyl)oksy]-etyl]-2-klorofefnyl]metansulfonamid (Mellomprodukt 107)

I henhold til prosedyrene for syntesen av Mellomprodukt 20 ble den ovenfor identifiserte forbindelse (1,24 g) erholdt fra Mellomprodukt 106 (880 mg) ved reaksjon og etterbehandling.

C. Syntese av (R)-N-[5-[2-[2-(9H-karabazol-2-yloksy)etyl-amino]-1-[(trietylsily)oksy]etyl]-2-klorfenyl]metan-sulfonamid (Mellomprodukt 108)

I henhold til prosedyrene for syntesen av Mellomprodukt 21, ble den ovenfor identifiserte forbindelse (135,9 mg) erholdt fra Mellomprodukt 107 (489,4 mg) og Mellomprodukt 2 (294 mg) ved reaksjon og etterbehandling. Rf = 0,57 (metanol/klorform i forholdet 1/10).

D. Syntese av (R)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl-amino]-1-hydroksyetyl]-2-klorfenyl]-metansulfonamid-hydroklorid

Mellomprodukt 108 (73,2 mg) ble oppløst i vannfritt tetrahydrofuran (4,2 ml), hvortil 4 N-hydrogenklorid/1,4-dioksan (240 µl) ble tilsatt, og blandingen ble agitert ved romtemperatur i 1 time. Den utskilte felning ble tatt ut og vasket med tetrahydrofuran, hvoretter den ble tørket under redusert trykk ved 40°C, hvorved den ovenfor identifisert forbindelse ble erholdt (36,3 mg).

Retensjonstid: 61,7 min. for R-modifikasjon (58,4 min. for S-modifikasjon); Analytisk betingelse: kolonne: to setter, 4,6 mm ID x 150 mm, CHIRALCEL OJ-R(levert av Daicel Chem. Ind.); mobil fase: 0,5 M $NaC10_4/HClO_4$ bufferløsning (pH 2,0)/acetonitril (7/3); strømningshastighet; 0,5 ml/min.; påvisning; 254 nm, temperatur; 40°C

EKSEMPEL 80

(S)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-klorfenyl]metansulfonamidhydroklorid

A. Syntese av (S)-N-[5-(2-brom-1-hydroksyetyl)-2-klorfenyl]metansulfonamid (Mellomprodukt 109)

I henhold til prosedyrene for syntesen av Mellomprodukt 19 ble den ovenfor identifiserte forbindelse (753,4 mg) erholdt fra Mellomprodukt 13 (780 mg) i den anvendte som asymmetrisk katalysator en (S)-modifikasjon ved omsetningen og etterbehandlingen.

Retensjonstid: (14,1 min. for R-modifikasjon) 16,8 min. for S-modifikasjon; Analytisk betingelse: kolonne: 4,6 mm ID x 250 mm, CHIRALPAK AD(levert av Daicel Chem. Ind.); mobil fase: etanol/n-heksan(4/1); strømningshastighet; 0,5 ml/min.; påvisning; 254 nm, temperatur; R.T.

B. Syntese av (S)-N-[5-[2-jod-1-[(trietylsilyl)oksy]-etyl]-2-klorfenyl]metansulfonamid (Mellomprodukt 110)

I henhold til prosedyrene for syntesen av Mellomprodukt 20, ble den ovenfor identifiserte forbindelse (1,06 g) erholdt fra Mellomprodukt 109 (753 mg) ved omsetning og etterbehandling.

C. Syntese av (S)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)-etylamino]-1-[(trietylsilyl)oksy]etyl]-2-klorfenyl]metansulfonamid (Mellomprodukt 111)

I henhold til prosedyrene for syntesen av Mellomprodukt 21, ble den ovenfor identifiserte forbindelse (111,2 mg) erholdt fra Mellomprodukt 110 (490 mg) og Mellomprodukt 2 (294 mg) ved omsetning og etterbehandling.

D. Syntese av (S)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-klorfenyl]metansulfonamidhydroklorid

Mellomprodukt 111 (111,2 mg) ble oppløst i vannfritt tetrahydrofuran (6,3 ml), hvortil 4 N hydrogenklorid/1,4-dioksan (360 µl) ble tilsatt, og blandingen ble agitert ved romtemperatur i 1 time. Den utskilte felning ble tatt ut og vasket med tetrahydrofuran, hvoretter den ble tørket under redusert trykk ved 40°C, hvorved den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt (70,4 mg).

Retensjonstid: (61,7 min. for R-modifikasjon) 58,4 min. for S-modifikasjon; Analytisk betingelse: kolonne: to setter, 4,6 mm ID x 150 mm, CHIRALCEL OJ-R(levert av Daicel Chem. Ind.); mobil fase: 0,5 M $NaClO_4/HClO_4$ bufferløsning (pH 2,0)/acetonitril (7/3); strømningshastighet; 0,5 ml/min.; påvisning; 254 nm, temperatur; 40°C

EKSEMPEL 81

(R)-N-metyl-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksy]benzensulfonamidhydroklorid

A. Syntese av (R)-N-metyl-[5-(2-brom-1-hydroksyetyl)-2-benzyloksy]benzensulfonamid (Mellomprodukt 112)

I henhold til prosedyrene for syntesen av Mellomprodukt 19 ble den ovenfor identifiserte forbindelse (752,2 mg) erholdt fra Mellomprodukt 81 (800 mg) ved omsetning og etterbehandling. Rf = 0,15 (etylacetat/n-heksan av ½).

B. Syntese av (R)-N-metyl-[5-[2-jod-1-[(trietylsily)-oksy]etyl]-2-benzyloksy]benzensulfonamid (Mellomprodukt 113)

I henhold til prosedyrene for syntesen av Mellomprodukt 20, ble den ovenfor identifiserte forbindelse (587,9 mg) erholdt fra Mellomprodukt 112 (462,8 mg) ved reaksjon og etterbehandling. Rf = 0,53 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/2).

C. Syntese av (R)-N-metyl-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy) etylamino]-1-[(trietylsilyl)oksy]etyl]-2-benzyloksy]-benzensulfonamid (Mellomprodukt 114)

I henhold til prosedyrene for syntesen av Mellomprodukt 21 ble den ovenfor identifiserte forbindelse (265,3 mg) erholdt fra Mellomprodukt 113 (587,9 mg) og Mellomprodukt 2 (295 mg) ved reaksjon og etterbehandling. Rf = 0,45 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

D. Syntese av (R)-N-metyl-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yl-oksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-benzyloksy]benzen-sulfonamid (Mellomprodukt 115)

Til en løsning av Mellomprodukt 114 (265,3 mg) i 13,3 ml vannfritt tetrahydrofuran ble eddiksyre (169,6 µl) og 1 M løsning (2,65 ml) tetrabutylammoniumfluorid i tetrahydrofuran tilsatt, og blandingen ble agitert ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og ble vasket med mettet vandig natriumbikarbonatløsning og deretter med mettet vandig natriumkloridløsning, etterfulgt av tørking over vannfritt natriumsulfat, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuum ble triturert i etanol, hvoretter den ovenfor identifiserte forbindelse (111,3 mg) ble erholdt. På den annen side ble residuet som var igjen etter inndampning av filtratet, renset ved kiselgelkromatografi (meta-

nol/klorform av 7/100), hvorved den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt (59 mg).

E. Syntese av (R)-N-metyl-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksy]benzensulfonamidhydroklorid

I henhold til prosedyrene beskrevet i Eksempel 2, ble Mellomprodukt 115 (166,3 mg) behandlet ved reaskjon og etterbehandling, hvorved den ovenfor identifiserte forbindelse (136,3 mg) ble erholdt.

Retensjonstid: 117,8 min. for R-modifikasjon (132,6 min. for S-modifikasjon); Analytisk betingelse: kolonne: to setter, 4,6 mm ID x 150 mm, CHIRALCEL OJ-R(levert av Daicel Chem. Ind.); mobil fase: 0,5 M $NaClO_4/HClO_4$ buffer-løsning (pH 2,0)/acetonitril (78/22); strømningshastighet; 0,5 ml/min.; påvisning; 254 nm, temperatur; 40°C

EKSEMPEL 82

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-aminofenyl]metansulfonamidhydroklorid

A. Syntese av 1-(4-acetylamino-3-nitrofenyl)etanon (Mellomprodukt 116)

Til 4,5 ml iskjølt eddiksyreanhydrid ble 0,5 ml rykende salpetersyre tilsatt i fem avdelte porsjoner under agitasjon. Til dette ble det tilsatt dråpvis en løsning av 350 mg 4-acetamid-acetofenon (levert av firma Lancaster) i eddiksyre (1,8 ml) i løpet av en periode på 7 minutter mens erholdt temperaturen under 12°C. Etter agitasjon i 38 minutter ved 5°C ble 10 ml vann og 10 ml etylacetat tilsatt til dette, og det organiske skikt ble separert. Det vandige skikt ble utsatt for ekstraksjon med 10 ml etylacetat, og de organiske skikt ble slått sammen, og den sammenslåtte

organiske fase ble helt i 200 ml mettet vandig natrium-bikarbonatløsning, og blandingen ble agitert i 30 minutter. Det organiske skikt ble separert, og det vandige skikt ble utsatt for ekstraksjon med 50 ml etylacetat, og de organiske skikt ble slått sammen, og den således sammen-slåtte organiske fase ble tørket, etterfulgt av avdistil-lering av løsningsmidlet, hvorved 0,41 g av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,67(metanol/klorform i forholdet 1/19).

B. Syntese av 1-(3-amino-4-acetylaminofenyl)etanon (Mellomprodukt 117)

Til en løsning av 410 mg av Mellomprodukt 116 i 40 ml metanol ble 20 mg platinumoksyd tilsatt under argonatmos-fære, og reaksjonssystemet ble erstattet med hydrogengass under iskjøling. Blandingen ble agitert ved romtemperatur i 12,5 timer, hvoretter reaksjonssystemet ble erstattet med argongass, og 20 ml kloroform ble innført i reaksjons-blandingen. Katalysatoren ble separert, og løsningsmidlet i filtratet ble avdistillert under redusert trykk. Det resulterende residuum ble renset ved kiselgelkromatografi (eluert fra etylacetat/n-heksan i forholdet 3/7 - bare med etylacetat), hvorved 0,29 g av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,06 (metanol/kloroform i forholdet 1/19).

C. Syntese av 1-[4-acetylamino-3-[(metaylsulfonyl)amino]-fenyl]etanon (Mellomprodukt 118)

I henhold til metoden rapportert av A.A. Larsen et al i J. Med. Chem., 10, 462-472 (1967), ble den ovenfor identifiserte forbindelsen fremstilt fra Mellomprodukt 117 (290 mg) og metansulfonylklorid (118,5 µl). Her ble imidlertid en modifikasjon i rensingen av reaksjonsblandingen innlemmet, slik at reaksjonen ble avsluttet ved tilsetning av 10 ml vann med innstilling av pH-verdien til 4 med 1 N-saltsyre,

før ekstraksjon med etylacetat (4 x 30 ml). Det organiske skikt ble vasket med mettet vandig natriumkloridløsning og tørket, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Ved rensing av det resulterende residuum med kiselgelkromatografi (metanol/kloroform av 3/97), ble 315 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse erholdt. Rf = 0,37 (metanol/kloroform i forholdet 1/19).

D. Syntese av 2-brom-1-[4-acetylamino-3-[(metylsulfonyl)-amino]fenyl]etanon (Mellomprodukt 119)

På samme måte som i prosedyrene beskrevet i trinn A i Eksempel 29, unntatt at rensingen av forbindelsen fra reaksjonsblandingen ble utført bare ved kiselgelkroma-tografi (eluering med etylacetat/n-heksan av 7/13 - bare med etylacetat), ble 267 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse erholdt fra 310 mg av Mellomprodukt 118 og 570 mg kupribromid. Rf = 0,68 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/1).

E. Syntese av (±)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-acetylaminofenyl]metansulfonamid (Mellomprodukt 120)

På samme måte som i prosedyrene beskrevet i trinn D i Eksempel 1, unntatt at bare en kiselgelkromatografi (metanol/kloroform av 5/95-15/85) ble anvendt for å rense råproduktet, ble den ovenfor identifiserte forbindelse (53 mg) syntetisert fra Mellomprodukt 119 (147 mg) og Mellom-produkt 2 (90,5 mg). Rf = 0,17 (metanol/kloroform i forholdet 1/9).

F. Syntese av (±)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl-amino]-1-hydroksyetyl]-2-aminofenyl]metansulfonamid-hydroklorid

70 mg av Mellomprodukt 120 ble tilsatt til 8 ml 1,4-dioksan, og til dette ble det tilsatt 2 ml konsentrert saltsyre, hvoretter reakjsonsblandingen ble agitert i 1 time med oppvarming under tilbakeløp. Blandingen ble inndampet til tørrhet under redusert trykk, og det resulterende residuum (60 mg) ble behandlet ved omkrystal-lisasjon fra metanol/etylacetat, hvorved 13 mg av den ovenfor identifisert forbindelsen ble erholdt. Rf = 0,05 (vann/metanol/kloroform i forholdet 1/15/25).

EKSEMPEL 83

(±)-N-metyl-N-benzyl-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl-amino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksy]benzensulfonamidhydroklorid

A. Syntese av N-metyl-N-benzyl-(2-benzyloksy-5-acetyl)-benzensulfonamid (Mellomprodukt 121)

På samme måte som i prosedyrene beskrevet i trinn A i Eksempel 65 ble den ovenfor identifiserte forbindelse fremstilt fra 1-(3-amino-4-benzyloksy-fenyl)etanon. Her ble imidlertid istedenfor å tilsette 40% vandig løsning av metylamin, 0,2 ml N-metyl-benzylamin og 0,7 ml trietylamin omsatt i 10 ml diklormetan i 31,5 timer. Til reaksjonsblandingen ble 10 ml vann tilsatt, og det organiske skikt ble oppsamlet. Det organiske skikt ble vasket med 1 N-saltsyre og mettet vandig natriumkloridløsning, etterfulgt av tørking, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, hvorved 398 ml av den ovenfor identifisert forbindelsen ble erholdt. Rf = 0,36 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/2).

B. Syntese av N-metyl-N-benzyl-[2-benzyloksy-5-(2-brom-acetyl)]benzensulfonamid (Mellomprodukt 122)

På samme måte som i prosedyrene beskrevet i trinn A i Eksempel 29, unntatt at rensingen ble utført ved kiselgel-kromatografi (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/9-1/4), ble den ovenfor identifiserte forbindelse (228 mg) fremstilt fra Mellomprodukt 121 (205 mg) og kupribromid (246 mg). Rf = 0,50 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/2).

C. Syntese av (±)-N-metyl-N-benzyl-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-benzyloksy]-benzensulfonamid (Mellomprodukt 123)

I henhold til prosedyrene beskrevet i trinn D i Eksempel 1, unntatt at kiselgelkromatografi (eluering med metanol/-kloroform i forholdet 5/95 for den første og med metanol/etylacetet i forholdet 1/19 for den andre eluering) ble anvendt for rensingen av råproduktet, ble den ovenfor identifiserte forbindelse (0,20 g) erholdt fra Mellompro-dukt 122 (228 mg) og Mellomprodukt 2 (102 mg). Rf = 0,25 (metanol/kloroform i forholdet 1/19).

D. Syntese av (±)-N-metyl-N-benzyl-[5-[2-(2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksy]benzen-sulfonamidhydroklorid

I henhold til prosedyrene beskrevet i Eksempel 2 ble 0,20 g av Mellomprodukt 123 utsatt for hydrogenolyse i 1 time under anvendelse av 100 mg 10% palladium/karbonsort, etterfulgt av omdannelse til hydrokloridsalt og omkrystal-lisering fra metanol/etylacetat, hvorved 62 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,31 (metanol/kloroform i forholdet 1/9).

EKSEMPEL 84

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-(hydroksymetyl)fenyl]metansulfonamid

A. Syntese av 1-[4-(etoksykarbonyl)fenyl]etanon-etylenacetal (Mellomprodukt 124)

9,61 g av 4-acetylbenzosyre-etylester (levert av firma Wako Pure Chem. Ind.) ble oppløst i 200 ml toluen, og til dette ble det tilsatt 20 ml etylenglykol og 200 mg p-toluensulfonsyrehydrat under argonatmosfære, hvoretter blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 24 timer på et Dean-Stark apparat under fjerning av vann. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur, og toluenskiktet ble vasket med vannj (2 x 100 ml) og deretter med mettet vandig natriumkloridløsning (100 ml), etterfulgt av tørking og inndamping til tørrhet under redusert trykk, hvorved den ovenfor identifiserte forbindelse (12,76 g) ble erholdt. Rf = 0,58 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/2).

B. Syntese av 1-[4-(hydroksymetyl)fenyl]etanon (Mellomprodukt 125)

1,90 g litiumaluminumhydrid ble suspendert i 120 ml vannfritt tetrahydrofuran under argon atmosfære, og til dette ble det tilsatt dråpevis en løsning av 12,76 g av Mellomprodukt 124 i 40 ml vannfritt tetrahydrofuran i løpet av en periode på 90 minutter under iskjøling med påfølgende agitasjon i 90 minutter. Til dette ble det tilsatt 100 ml etylacetat gradvis i løpet av en periode på 25 minutter for å avslutte reaksjonen, hvoretter 100 ml 1 N svovelsyre ble tilsatt til dette i løpet av en periode på 30 minutter. Blandingen ble ytterligere agitert ved romtemperatur i 45 minutter, hvoretter 100 ml vann ble tilsatt til dette, og den organiske fase ble oppsamlet. Den vandige fasen ble utsatt for ekstraksjon med etylacetat (2 x 100 ml), og de

organiske skikt ble slått sammen, og den således sammenslåtte organiske fasen ble vasket med vann (100 ml) og deretter med mettet vandig natriumkloridløsning (100 ml), etterfulgt av tørking og avdestillering av løsningsmidlet under redusert trykk. Det resulterende residuum (12,25 g) ble oppløst i aceton (200 ml), hvortil p-toluensulfonsyrehydrat (200 mg) ble tilsatt, og blandingen ble agitert i 20 timer ved romtemperatur. Etter å ha for vise seg om at reakjsonen var fullstendig ved hjelp av ^{1}H-NMR ble acetonløsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. Residuet ble behandlet med fordeling mellom 50 ml etylacetat og 50 ml vann, og det organiske skikt ble separert, hvilket ble vasket med mettet vandig natriumkloridløsning og tørket, før løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, hvorved 6,688 g av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,19 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/2).

C. *Syntese av 1-[4-(acetoksymetyl)fenyl]etanon (Mellomprodukt 126)*

6,67 g av Mellomprodukt 125 ble oppløst i 7,3 ml pyridin og til dette ble det tilsatt 6,3 ml eddiksyreanhydrid, hvoretter blandingen ble agitert ved romtemperatur i 12,5 timer. Til dette ble det tilsatt 300 ml vann for å avslutte reaksjonen, og blandingen ble utsatt for ekstraksjon med 50 ml etylacetat. Det vandige skikt ble behandlet med ekstraksjon med etylacetat (2 x 50 ml), og de organiske skikt ble slått sammen, hvoretter en således sammenslåtte organiske fase ble vasket med 100 ml vann, 50 ml 1N-saltsyre og til slutt 50 ml mettet vandig natriumkloridløsning, suksessivt, etterfulgt av tørking og inndamping av løsningsmidlet under redusert trykk, hvorved 8,27 g av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,56 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/1).

D. Syntese av 1-[3-nitro-4-(acetoksymetyl)fenyl]etanon (Mellomprodukt 127)

Til 80 ml rykende salpetersyre under avkjøling med et is/saltkjølemiddel ble 8,09 g av Mellomprodukt 126 tilsatt alt på en gang. Mens man holdt denne temperaturen ble blandingen agitert i 10 minutter før den ble helt i 300 ml is/vannblanding. Dette ble behandlet ved ekstraksjon med etylacetat (3 x 80 ml) og det organiske skikt ble vasket med vann (3 x 100 ml), med mettet vandig natriumbikarbonløsning og med mettet vandig natriumkloridløsning, suksessivt, med påfølgende tørking, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuum (9,70 g) ble renset ved kiselgelkromatografi (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/2), hvorved 8,41 g av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,36 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/2).

E. Syntese av 1-[3-amino-4-(acetoksymetyl)fenyl]etanon (Mellomprodukt 128)

1,97 g av Mellomprodukt 127 ble oppløst i 358 ml metanol, og til dette ble det tilsatt 10,55 g stannoklorid og 7,5 ml konsentrert saltsyre under argonatmosfære, hvoretter blandingen ble agitert ved romtemperatur i 2 timer. Til dette ble det tilsatt 200 ml mettet vandig natriumbikarbonatløsning, og blandingen ble agitert ved romtemperatur i 75 minutter, hvoretter de utfelte uorganiske salter ble fjernet ved filtrering på celitt, og filtratet ble inn-dampet under redusert trykk til et volum på ca. 200 ml. Dette ble utsatt for ekstraksjon med etylacetat (300 ml) og ektraktet ble vasket med mettet vandig natriumkloridløsning med påfølgende tørking, hvoretter løsningsmidlet ble avde-stillert under redusert trykk. Det resulterende residuum (1,32 g) ble renset ved kiselgelkromatografi (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/2), hvorved 0,56 g av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,31 (etylace-tat/n-heksan i forholdet 1/2).

F. Syntese av 1-[3-(metylsulfonyl)amino-4-(acetoksymetyl)fenyl]etanon (Mellomprodukt 129)

0,56 g av Mellomprodukt 128 ble oppløst i 3,6 ml pyridin, og til dette ble det tilsatt 215 µl metansulfonylklorid under argonatmosfære, og blandingen ble agitert ved romtemperatur i 26 timer. Til dette ble det tilsatt 5 ml vann, og blandingen ble utsatt for ekstraksjon med etylacetat (3 x 20 ml) og det organiske skikt ble vasket med 1 N-saltsyre (2 x 50 ml), og mettet vandig natriumkloridløsning, suksessivt, med påfølgende tørking, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, hvorved 0,58 g av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,39 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/1).

G. Syntese av 2-brom-1-[3-(metylsulfonyl)amino-4-(acetoksymetyl)fenyl]etanon (Mellomprodukt 130)

På samme måte som i prosedyrene beskrevet i trinn A i Eksempel 29, ble den ovenfor identifiserte forbindelse (430 mg) fremstilt fra Mellomprodukt 129 (285 mg) og kupribromid (491 mg, levert av Kanto Chem. Co., Inc.). Rf = 0,44 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/2).

H. Syntese av (±)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)-etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-(acetoksymetyl)fenyl]-metansulfonamid (Mellomprodukt 131)

I henhold til prosedyrene beskrevet i trinn D i Eksempel 1, unntatt at kiselgelkromatografi (med metanol/etylacetat i forholdet 1/9-1/4 for den første og med 10% kons. akv. ammoniakkholdig metanol/kloroform i forholdet 2/25 for den andre) ble anvendt for rensingen av råproduktet, ble den ovenfor identifiserte forbindelse (68 ml) erholdt fra Mellomprodukt 130 (405 ml) og Mellomprodukt 2 (226 mg). Rf = 0,18 (10% kons. akv. ammoniakkholdig metanol/kloroform i forholdet 1/9).

I. Syntese av (±)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy-etyl-amino]-1-hydroksyetyl]-2-(hydroksymetyl)fenyl]metan-sulfonamidhydroklorid

Til 68 mg av Mellomprodukt 131 ble 10 ml av en 2N-vandig natriumhydroksydløsning tilsatt, og blandingen ble agitert ved romtemperatur i 2,5 timer. Dette ble fortynnet med 30 ml vann, og til dette ble det tilsatt 50 ml mettet vandig natriumkloridløsning, etterfulgt av ekstraksjon med etyl-acetat (3 x 50 ml). Det organiske skikt ble tørket, og løs-ningsmidlet ble avdestillert derfra under redusert trykk, hvoretter det resulterende residuum ble renset ved kisel-gelkromatografi (10% kons. akv. ammnoiakkholdig meta-nol/etylacetat i forholdet 1/9), hvorved et fritt baseprodukt av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Dette ble omdannet til hydrokloridsalt ved vanlig teknikk, og saltet ble deretter behandlet ved krystallisasjon fra metanol/etylacetat for å erholde 22 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse. Rf = 0,11 (10% kons. akv. ammoniakkholdig metanol/kloroform i forholdet 1/9).

EKSEMPEL 85

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-bromfenyl]metansulfonamid

2-brom-1-[4-brom-3-[(metylsulfonyl)amino]fenyl]etanon ble fremstilt på samme måte som i trinnene B, C og D i Eksempel 6 i henhold til prosedyrene for syntesen av Mellomprodukt 13.

A. Syntese av 1-(3-amino-4-bromfenyl)etanon

Til en løsning av 5,0 g 4-brom-3-nitroacetofenon (levert av firma Lancaster) i 890 ml metanol, ble 19,4 g tinn(II)-klo-rid og 17 ml konsentrert saltsyre tilsatt, og blandingen ble agitert ved romtemperatur i 3,5 timer. Det ble tilsatt

470 ml mettet vandig natriumbikarbonatløsning, og det utskilte felling ble avfiltrert, og utsatt for ekstraksjon med etylacetat. Det organiske skikt ble tørket og konsentrert under redusert trykk, hvorved 3,97 g av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,43 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/2).

B. Syntese av 1-[4-brom-3-[(metylsulfonyl)amino]fenyl]-etanon (Mellomprodukt 132)

Til en løsning av 3,97 g av ovennevnte forbindelse i 21 ml pyridin ble 1,8 ml metansulfonylklorid tilsatt ved romtemperatur, og blandingen ble agitert i 1 time. Blandingen ble helt i 142 ml vann. Etter agitasjon over natten ble den utskilte felning isolert ved filtrering og ble oppløst i etylacetat. Det organiske skikt ble vasket med mettet vandig natriumkloridløsning med påfølgende tørking, og konsentrert under redusert trykk for å erholde et råprodukt (4,08 g). Rf = 0,41 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/1).

C. Syntese av 2-brom-1-[4-brom-3-[(metylsulfonyl)amino]-fenyl]etanon (Mellomprodukt 133)

Til en løsning av 4,08 g av Mellomprodukt 132 i 40 ml 1,4-dioksan ble 0,75 ml brom tilsatt under agitasjon under argonatmosfære. Den resulterende blanding ble oppvarmet til 60°C og ble agitert i 1,5 timer. Etter å ha blitt avkjølt til romtemperatur ble vann tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat, det organiske skikt ble vasket med mettet vandig natriumkloridløsning og tørket. Blandingen ble konsentrert under redusert trykk for å erholde et råprodukt (6,28 g). Til dette ble en 1/1 væskeformet blanding av etylacetat/n-heksan tilsatt og oppvarmet og avkjølt, og den utskilte felning ble isolert ved filtrering, hvorved 4,0 g av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,54 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/1).

D. Syntese av (±)-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl-amino]-1-hydroksyetyl]-2-bromfenyl]metansulfonamid-hydroklorid

I henhold til prosedyrene beskrevet i trinn D i Eksempel 1 ble et fritt aminprodukt av den ovenfor identifiserte forbindelse (191,6 mg) fremstilt fra HBr-addisjonssaltet av Mellomprodukt 2 (452,5 mg) og Mellomprodukt 133 (742,1 mg) ved reaksjon og etterbehandling med påfølgende rensing ved PTLC (med fremkalling med metanol/kloroform i forholdet 1/10). Rf = 0,58 (metanol/etylacetat i forholdet 1/3).

Dette ble omdannet til sitt hydrokloridsalt (den ovenfor identifiserte forbindelse) ved å tilsette en 1,1 ekvivalent mengde av 0,1 N-saltsyre/etanol, hvorfra løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Til det resulterende residuum ble dietyleter tilsatt, og den utskilte felning ble oppsamlet ved filtrering og ble behandlet ved omkrystallisering fra etanol, etterfulgt av tørking ved 50°C under redusert trykk, hvorved den ovenfor identifiserte frobindelse (112,6 mg) ble erholdt som et pulveraktig produkt.

EKSEMPEL 86

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl-2-jodfenyl]metansulfonamid

2-brom-1-[4-jod-3-[(metylsulfonyl)amino]fenyl]etanon ble fremstilt på samme måte som i trinnen A, B, C og D i Eksempel 6.

A. Syntese av 1-(4-jod-3-nitrofenyl)etanon (Mellomprodukt 134)

20 g av 4'-jodacetonfenon (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) ble tilsatt til porsjoner til 130 ml rykende salpe-

tersyre avkjølt med is/salt. Etter agitasjon i 15 minutter ble den resulterende blanding helt i 1 liter isvann og ble deretter utsatt for ekstraksjon med 1 liter etylacetat. Det organiske skikt ble separert og tørket, og løsningsmidlet ble avdampet, hvorved 20,7 g av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,19 (etylace-tat/n-heksan i forholdet 1/5).

B. Syntese av 1-(3-amino-4-jodfenyl)etanon (Mellomprodukt 135)

Til en løsning av 14,3 g av Mellomprodukt 134 i 2.134 ml metanol ble 40,5 g tinn(II)klorid og 40,8 ml konsentrert saltsyre ble tilsatt, og blandingen ble agitert ved romtemperatur i 4,75 timer. Til denne blanding ble 1.100 ml mettet vandig natriumbikarbonatløsning tilsatt, og den utskilte felning ble separert ved filtrering. Filtratet ble delvis konsentrert og utsatt for ekstraksjon med etylace-tat. Det organiske skikt ble tørket og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvorved 11,87 g av den oven-for identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,67 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

C. Syntese av 1-[4-jod-3-[(metylsulfonyl)amino]fenyl]etanon (Mellomprodukt 136)

Til en løsning av 11,87 g av Mellomprodukt 135 i 50 ml pyridin ble 3,55 ml metansulfonylklorid tilsatt ved romtemperatur. Etter agitasjon i 2,5 timer ble reaksjons-blandingen helt i vann (250 ml). Den utskilte felning ble separert ved filtrering og oppløst i etylacetat. Det organiske skikt ble vasket med mettet vandig natriumklorid-løsning og dehydrert og konsentrert under redusert trykk for å erholde et råprodukt. Til dette ble etylacetat/n-heksan (1/1) tilsatt, og den utskilte felning ble utvunnet ved filtrering og tørking, hvorved 10,44 g av den ovenfor identifiserte

forbindelse ble erholdt. Rf = 0,14 (etylace-tat/n-heksan i forholdet 1/3).

D. Syntese av 2-brom-1-[4-jod-3-[(metylsulfonyl)amino]-fenyl]etanon (Mellomprodukt 137)

Til en løsning av 10,4 g av Mellomprodukt 136 i 102 ml 1,4-dioksan ble 1,66 ml brom tilsatt under argonatmosfære med agitasjon. Den resulterende blanding ble oppvarmet til 60°C og ble agitert i 1,5 timer. Etter å ha blitt nedkjølt til romtemperatur ble den behandlet med ekstraksjon av vann og etylacetat, vasking av det organiske skikt, tørking og inndamping under redusert trykk, hvorved 11,77 g av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,25 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/2).

E. Syntese av (±)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-jodfenyl]metansulfonamid-hydroklorid

I henhold til prosedyrene beskrevet i trinn D i Eksempel 1 ble det frie aminprodukt av den ovenfor identifiserte forbindelse (211,5 mg) erholdt fra Mellomprodukt 2 (500 mg) og Mellomprodukt 137 (1,385 g) ved reaksjon og etterbehandling ved råprodukt rensing av det resulterende residuum på kolonnekromatografi (6,3% metanol/kloroform) og finrensing ved PTLC (fremkalling med 10% kons. akv. ammoniakkholdig metanol/etylacetat i forholdet 1/4). Rf = 0,49 (10% kons. akv. ammoniakkholdig metanol/etylacetat i forholdet 1/4).

Til dette produkt ble en 1,1 ekvivalent mengde av 0,1 N-saltsyre/etanol tilsatt for å omdanne det til hydroklorid-salt (den ovenfor identifiserte forbindelse), og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Etter tørking ved 50°C under redusert trykk ble 218 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse erholdt som et pulveraktig produkt.

EKSEMPEL 87

(±)-N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]-N-metyl-N-benzylsulfamid-hydroklorid

A. Syntese av N-metyl-N-benzylsulfamoylklorid

Til en iskjølt løsning av 3,0 ml sulfurylklorid i 50 ml diklormetan under argonatmosfære ble 6,45 ml N-metyl-N-benzylamin og 7,0 ml trietylamin tilsatt i løpet av en periode i 15 minutter. Etter agitasjon i 15 minutter ble 50 ml vann tilsatt til dette for å avslutte reaksjonen. Det organiske skikt ble separert og vasket med 50 ml 1N-saltsyre med påfølgende tørking, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. 100 ml n-heksan ble tilsatt til det resulterende residuum (8,35 g), og blandingen ble avkjølt, hvoretter den utskilte felning ble avfiltrert. Filtratet ble inndampet til tørrhet under redusert trykk, hvorved 5,30 g av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,64 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/4).

B. Syntese av 1-[4-benzyloksy-3-[(N-metyl-N-benzylsulfamoyl)amino]fenyl]etanon (Mellomprodukt 138)

Den ovenfor identifiserte forbindelse (671 ml) ble fremstilt fra ovennevnte Mellomprodukt (880 mg) og 1-(3-amino-4-benzyloksyfenyl)etanon (482 mg) [dette ble utført i henhold til metoden rapportert av A.A. Larsen et al i J. Med. Chem., 10, 462-472(1967)]. Her ble imidlertid et blandet løsningsmiddel av pyridin/diklormetan (7 ml, 2/5) anvendt, og reaksjonsblandingen ble agitert først ved romtemperatur i 66 timer og deretter agitert med oppvarming under tilbakeløp i ytterligere 2 timer. Rensingen ble utført ved ekstraksjon med 20 ml vann og 50 ml etylacetat og vasking av det organiske skikt med 30 ml 1N-saltsyre. Den sammenslåtte organsike fase ble ekstrahert ytterligere med etylacetat (2

x 30 ml), hvoretter den sammenslåtte organiske fase ble vasket med mettet vandig natriumklorid-løsning med påfølgende tørking, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuum ble renset ved kiselgelkromatografi (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/3). Rf = 0,47 (metanol/kloroform i forholdet 1/19).

C. Syntese av 2-brom-1-[4-benzyloksy-3-[(N-metyl-N-benzylsulfamoyl)amino]fenyl]etanon (Mellomprodukt 139)

På samme måte som i prosedyrene beskrevet i trinn A i Eksempel 29, ble den ovenfor identifiserte forbindelse (810 mg, ca. 80% renhet) fremstilt fra Mellomprodukt 138 (670 mg) og kupribromid (780 mg). Rf = 0,41 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/2).

D. Syntese av (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)-etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-(benzyloksy)fenyl]-N-metyl-N-benzylsulfamid (Mellomprodukt 140)

Den ovenfor identifiserte forbindelse (251 mg) ble fremstilt ved reaksjon og etterbehandling i henhold til prosedyrene beskrevet i trinn D i Eksempel 1 fra Mellom-produkt 2 (400 mg), trietylamin (280 µl) og Mellomprodukt 139 (805 mg) via rensing ved kiselgelkromatografi (eluering med metanol/etylacetat i forholdet 1/9). Rf = 0,47 (metanol/kloroform i forholdet 1/9).

E. Syntese av (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)-etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]-N-metyl-N-benzylsulfamidhydroklorid

Den ovenfor identifiserte forbindelse (46 mg) ble fremstilt i henhold til prosedyrene beskrevet i Eksempel 2, ved å tilsette 250 mg av Mellomprodukt 140 til 50 ml metanol og bivirke hydrogenolyse under anvendelse av 122 mg 10% palladium/karbonsort med påfølgende omdannelse til hydro-klorid-

salt ved en vanlig metode og omkrystallisering fra metanol/etylacetat. Rf = 0,33 (metanol/kloroform i forholdet 1/9).

EKSEMPEL 88

(±)-N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]-N,N-dietylsulfamidhydroklorid

A. Syntese av N,N-dietylsulfamoylklorid

I henhold til prosedyrene beskrevet i trinn A i Eksempel 87 ble 2,07 ml N,N-dietylamin og 2,8 ml trietylamin tilsatt til en iskjølt løsning av 1,6 ml sulfurylklorid i 20 ml diklormetan, i løpet av en periode på 2 timer under argonatmosfære. Etter agitasjon i 1 time ble 20 ml vann tilsatt til dette for å avslutte reaksjonen. Det organiske skikt ble separert og vasket med 20 ml 1 N-saltsyre med påfølgende tørking, hvoretter løsningsmidlet ble avdestil-lert under redusert trykk. 30 ml n-heksan ble tilsatt til det resulterende residuum, og blandingen ble avkjølt, hvoretter den utskilte felning ble avfiltrert. Filtratet ble inndampet til tørrhet under redusert trykk, hvorved 2,19 g av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,59 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/4).

B. Syntese av 1-[4-benzyloksy-3-[(N,N-dietylsulfamoyl)-amino]fenyl]etanon (Mellomprodukt 141)

Den ovenfor identifiserte forbindelse (513 mg) ble fremstilt fra ovennevnte Mellomprodukt (686 mg) og 1-(3-amino-4-benzyloksyfenyl)etano (482 mg) [dette ble utført i henhold til metoden rapportert av A.A. Larsen et al i J. Med. Chem., 10, 462-472(1967)]. Her ble imidlertid et blandet oppløsningsmiddel av pyridin/diklormetan (7 ml, 2/5) anvendt, og reaksjonsblandingen ble agitert først ved romtemperatur i 66 timer og deretter agitert med oppvarming under

tilbakeløp i ytterligere 2 timer. Rensingen ble utført ved ekstraksjon med 20 ml vann og 20 ml etylacetat og vasking av det organiske skikt med 30 ml 1N-saltsyre. Den sammenslåtte vandige fase ble ekstrahert ytterligere med etylacetat (2 x 30 ml), hvoretter den sammenslåtte organiske fase ble vasket med mettet vandig natriumklorid-løsning med påfølgende tørking, hvoretter løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuum ble renset ved kiselgelkromatografi (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/3). Rf = 0,42 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/2).

C. Syntese av 2-brom-1-[4-benzyloksy-3-[(N,N-dietylsulfamoyl)amino]fenyl]etanon (Mellomprodukt 142)

På samme måte som i prosedyrene beskrevet i trinn A i Eksempel 29, ble den ovenfor identifiserte forbindelse (693 mg, ca. 70% renhet) fremstilt fra Mellomprodukt 141 (500 mg) og kupribromid (670 mg). Rf = 0,64 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/2).

D. Syntese av (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)-etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-(benzyloksy)fenyl]-N,N-dietylsulfamid (Mellomprodukt 143)

Den ovenfor identifiserte forbindelse (256 mg) ble fremstilt ved reaksjon og etterbehandling i henhold til prosedyrene beskrevet i trinn D i Eksempel 1 fra Mellom-produkt 2 (390 mg), trietylamin (280 µl) og Mellomprodukt 142 (673 mg) via rensing ved kiselgelkromatografi (eluering med metanol/etylacetat i forholdet 1/9). Rf = 0,46 (metanol/kloroform i forholdet 1/9).

E. Syntese av (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)-etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]-N,N-dietylsulfamidhydroklorid

Den ovenfor identifiserte forbindelse (85 mg) ble fremstilt i henhold til prosedyrene beskrevet i Eksempel 2, ved å tilsette 250 mg av Mellomprodukte 143 til 50 ml metanol og bivirke hydrogenolyse under anvendelse av 120 mg 10% palladium/karbonsort med påfølgende omdannelse til hydro-klorid-salt ved en vanlig metode og omkrystallisering fra metanol/etylacetat. Rf = 0,32 (metanol/kloroform i forholdet 1/9).

EKSEMPEL 89

(±)-N,N-dimetyl-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksy]benzensulfonamidhydroklorid

A. Syntese av N,N-dimetyl-[2-benzyloksy-5-(2-bormacetyl)-benzen]sulfonamid (Mellomprodukt 144)

På samme måte som i prosedyrene beskrevet i trinnene A og B i Eksempel 83, ble den ovenfor-identifiserte forbindelse (705 mg) fremstilt fra 1-(3-amino-4-benzyloksyfenyl)etanon [fremstilt ifølge metoden rapportert av A.A. Larsen et al i J. Med. Chem., 10, 462-472 (1967)]. Her imidlertid, istedenfor å tilsette N-metylbenzylamin ble N,N-dimetylamin omsatt. Rf = 0,33 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/2).

B. Syntese av N,N-dimetyl-[2-benzyloksy-5-[2-jod-1-[(trietylsilyl)oksy]etyl]]benzensulfonamid (Mellomprodukt 145)

På samme måte som i prosedyrene for syntesen av Mellomprodukt 42, ble 700 mg av Mellomprodukt 144 behandlet ved reaksjon og etterbehandling, hvorved 407 mg av den ovenfor

identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,74 (etylacetat/n-heksan i forholdet 1/1).

C. Syntese av (±)-N,N-dimetyl-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-[(trietylsilyl)oksy]etyl]-2-benzyloksy]benzensulfonamid (Mellomprodukt 146)

I henhold til prosedyrene for syntesen av Mellomprodukt 43, unntatt at kiselgelkromatografi (eluering med metanol/-kloroform i forholdet 1/25) ble anvendt for rensingen av råprodukt, ble den ovenfor identifiserte forbindelse (138 mg) erholdt fra Mellomprodukt 145 (398 mg) og Mellomprodukt 2 (193 mg). Rf = 0,43 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

D. Syntese av (±)-N,N-dimetyl-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-benzyloksy]-benzensulfonamid (Mellomprodukt 147)

135 mg av Mellomprodukt 146 ble oppløst i 7 ml vannfritt tetrahydrofuran, hvortil 38,2 µl eddiksyre og 314 µl av en 1M-løsning av tetrabutylammoniumfluorid/tetrahydrofuran ble tilsatt, og blandingen ble agitert ved romtemperatur i 14,5 timer. Deretter ble blandingen fortynnet med etylacetat, etterfulgt av vasking med mettet vandig natriumklorid-løsning og tørking, hvoretter løsningsmidlet ble avdestil-lert under redusert trykk. Residuet ble renset ved PTLC (utvikling med metanol/kloroform i forholdet 1/10), hvorved 4,9 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,23 (metanol/kloroform i forholdet 1/10). Ved en normal teknikk ble den omdannet til hydrokloridsalt (7,7 mg).

E. Syntese av (±)-N,N-dimetyl-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksy]-benzensulfonamidhydroklorid

Den ovenfor identifiserte forbindelse (5,0 mg) ble fremstilt i henhold til prosedyrene beskrevet i Eksempel 2, ved

å utføre en hydrogenolyse av Mellomprodukt 147 (7,7 mg) under anvendelse av 10% palladium/karbonsort (4 mg) i 2 timer, etterfulgt av avfiltrering av katalysatoren og avdestillering av løsningsmidlet under redusert trykk. Rf = 0,31 (metanol/kloroform i forholdet 1/9).

EKSEMPEL 90

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-metoksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamidhydroklorid

A. Syntese av (±)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-metoksyetyl]-2-benzyloksyfenyl]metansulfonamid (Mellomprodukt 148)

120 mg av forbindelsen i Eksempel 1 ble agitert med oppvarming under tilbakeløp i 10 ml 10% hydrogenklorid/-metanol i 24 timer. Deretter ble blandingen ytterligere agitert i 3 dager ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble inndampet til tørrhet under redusert trykk, hvortil mettet vandig natriumbikarbonatløsning ble tilsatt, og ekstraksjon med etylacetat ble utført (2 x 20 ml). Etter tørking ble inndamping utført, og residuet ble renset ved kiselgelkromatografi (metanol/kloroform i forholdet 1/19), hvorved 72 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,55 (metanol/kloroform i forholdet 1/9).

B. Syntese av (±)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-metoksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamidhydroklorid

I henhold til prosedyrene beskrevet i Eksempel 2, ble 70 mg av Mellomprodukt 148 utsatt for hydrogenolyse under anvendelse av 30 mg 10% palladium/karbonsort i 1 time, hvoretter omdannelse til hydrokloridsalt ble utført med påfølgende inndamping til tørrhet og triturering fra dietyleter,

hvorved 60 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse ble erholdt. Rf = 0,40 (metanol/kloroform i forholdet 1/9).

EKSEMPEL 91

(±)-N-[5-[2-[2-(dibenzotiofen-3-yloksy)etylamino]-1-metoksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamidhydroklorid

28 mg av forbindelsen fra Eksempel 38 ble suspendert i 3 ml 10% hydrogenklorid/metanol, og blandingen ble agitert i 3 dager med oppvarming under tilbakeløp. Deretter ble 10 ml 10% hydrogenklorid/metanol tilsatt til dette, og blandingen ble ytterligere agitert i 2 dager. Reaksjonsblandingen ble inndampet til tørrhet under redusert trykk og residuet ble oppløst i metanol og renset ved PTLC (fremkalling med metanol/kloroform i forholdet 1/10). Fra dette, ved triturering i dietyleter og filtrering, ble 11,8 mg av den ovenfor identifiserte forbindelse erholdt. Rf = 0,38 (metanol/kloroform i forholdet 1/10).

EKSEMPEL 92

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-metoksyetyl]-2-aminofenyl]metansulfonamidhydroklorid

Mellomprodukt 120 (35 mg) ble tilsatt til 10% hydrogenklorid/metanol (5 ml), og blandingen ble agitert i 2 timer med oppvarming under tilbakeløp. Ved inndamping til tørrhet, ble den ovenfor identifiserte forbindelse (37 mg) erholdt. Rf = 0,29 (metanol/kloroform i forholdet 1/9).

TESTEKSEMPEL 1

Human β3-agonistaktivitet:

Human β3-agonistaktivitet ble undersøkt ved anvendelse av CHO-celler (ovarieceller fra kinesisk hamster) hvortil

pcDNA3(in vitrogen)-celler innsatt med humant β3-gen ble transfektert. Det humane β3-fragment ble erholdt ved PCR ved anvendelse av humant fettvevs-cDNA (fra Clontech) med en β3-primer [Krief et al. J. Clin. Invest., Vol. 91, s. 344-349 (1993)], og deretter ble den fulle lengde av humant β3-gen klonet ved anvendelse av dette fragment som en probe.

Cellene ble dyrket i et HAM F-12-medium inneholdende 10% føtalt kalveserum, 400 µg/ml Geneticin (Gibco BRL), 100 U/ml penicillin og 100 µg/ml streptomycin. 5×10^5 celler ble anbrakt på en 6-brønners plate og dyrket i 24 timer, hvoretter mediet ble endret til et HAM F-12-medium uten serum og ble beholdt i 2 timer. Hver testforbindelse ble først oppløst i DMSO og deretter fortynnet med et HAM F-12-medium inneholdende 1 mM isobutylmetyl-xantin og 1 mM askorbinsyre. En 10 ganger fortynning i området 10^{-5} til 10^{-12} ble satt til cellene.

Etter dyrking i 30 minutter ble dyrkningsmediet trukket av, 0,5 ml 1 N NaOH ble satt til og deretter beholdt i 20 minutter. Deretter ble 0,5 ml 1 N eddiksyre satt til med påfølgende omrøring og sentrifugering. Endelig ble konsentrasjonen av cAMP analysert ved anvendelse av cAMP EIA KIT (Cayman). Intrinsiske aktiviteter og ED_{50} for 65 forbindelser i Eksempel 1-92 er gitt i Tabell 2. BRL37344 ble syntetisert ved fremgangsmåten gitt i "Drugs of the future", Vol. 16, s. 797-800 (1991). CL316, 243 ble syntetisert ved fremgangsmåten gitt i J. Med. Che., Vol. 35, s. 3081-3084. Isoprotelenol ble erholdt fra Research Biochemicals International. Som gitt i Tabell 2, ble aktivitetene for disse forbindelsene funnet å være høyere enn BRL37344 og CL316,243.

TESTEKSEMPEL 2

Effekt på hjerte:

Hjertet på hannmarsvin med kroppsvekt i området 180-250 g ble skåret ut og hvert høyre atriumeksemplar ble preparert og anbrakt i et organbad fylt med luftet Krebs-løsning. Automatisitet ble målt ved anvendelse av en isometrisk transduser (TB-611T fra firmaet Nippon Koden) forbundet til en polygraf (MR-6000 fra firmaet Nippon Koden). ED_{50}-verdiene for de inventive forbindelser i eksemplene var høyere enn den for β3, og disse forbindelsene bidrar nesten ikke til å øke den kardiale hastighet, slik at de er selektive og er forventet å ha lavere bivirkninger.

TESTEKSEMPEL 3

Lipolytisk aktivitet i fettceller fra hund

Fettvev i omentum ble samlet fra hunder, kuttet opp i små biter og vasket. Krebs-Ringers bufferløsning inneholdende 1 mg/ml Collagenase (Sigma) og 1 % bovint serumalbumin ble satt til i em mengde på 3 ml per gram vev. Disse cellene ble deretter inkubert ved 37°C i 30 minutter med risting, og deretter ble ufordøyd vev fjernet med et nylonfilter. De resulterende adipocytter ble vasket fire ganger med Krebs-Ringers buffer, og deretter ble konsentrasjonen av celler fortynnet til 2 x 10^5/ml med Krebs-Ringers buffer-løsning inneholdende 4% bovint serumalbumin. Disse cellene ble overført til Eppendorf-rør hver i en mengde på 300 µl.

Hver 300 µl dyrkningsmedium inneholdende testforbindelsene ble satt til disse rørene og ble holdt ved 37°C i 1 timer med risting. Stimulering ble avsluttet ved avkjøling med is. Etter sentrifugering ble adipocyttene tatt av med en aspirator, hvoretter glyserolen ble bestemt ved anvendelse av F-KIT GLTCEROL (Behringer-Manheim). Som vist i Tabell 3, utviste forbindelsene ifølge de inventive Eksempler in

vitro lipolytiske aktiviteter, og det ble derfor forventet at de også kan være effektive i in vivo lipolyse.

TESTEKSEMPEL 4

Blodsukker-reduserende effekt og lipolytisk effekt:

6 uker gamle ddy-hannmus (fra firmaet Nippon Charles Liver) ble subkutant administrert med glukose i en dose på 2 g/kg. Dyrene ble deretter behandlet med én av testforbindelsene via oral eller intraperitoneal administrasjon i en dose på 0,1 ml per 10 gram kroppsvekt. Etter én time ble det tatt blodprøver fra den abdominale aorta, hvorfra serum ble separert og tjente som prøve.

Blodsukker-reduserende effekt:

Prøvene preparert som over, ble analysert med hensyn på glukosekonsentrasjon ved en autoanalysator (SUPER Z fra firmaet M.C. Medical). Det ble anvendt Glucose II HA TEST WAKO (fra firmaet Wako Pure Chemical) for analyse-settet.

% reduksjon i blodsukkeret = [(A-B)/(A-C)] × 100 hvori A representerer glukosekonsentrasjonen ved opplasting av glukose, B representerer glukosekonsentrasjonen etter administrasjon av forbindelsen og C er det alminnelige nivå for glukosekonsentrasjon.

Forbindelsen fra Eksempel 31 utviser en blodsukker-reduksjon så høy som 34,5 % ved oral administrasjon, og forbindelsen fra Eksempel 2 viste en 77,1% reduksjon av blodsukkeret ved intraperitoneal administrasjon. Det ble derfor vist at forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse er effektiv som et medikament for terapeutisk og preventiv behandling av diabetes.

Lipolytisk effekt:

Mengde av frie fettsyrer i prøvene ble bestemt ved anvendelse av NEFA HA TEST WAKO (fra firmaet Wako Pure Chemical). Forbindelsene fra Eksempler 31 og 7 viste at de økte 32,4 % og 47,7% ved en oral administrasjon på henholdsvis 30 og 100 mg/kg. Forbindelsen ifølge Eksempel 2 viste en økning på 67,2% ved en intraperitonel administrasjon på 10 mg/kg. Dette viser at disse forbindelsene har lipolytisk aktivitet. Det ble følgelig vist at de er anvendelige som medikament for preventiv og terapeutisk behandling av hyperlipemia og for terapeutisk behandling av sterk fedme.

TESTEKSEMPEL 5

Toksisitetstest:

Forbindelsene fra Eksempler 7 og 31 ble administrert til 6 uker gamle ddy-hannmus (levert av firmaet Nippon Charles Liver) ved en dose på 100 mg/kg. For alle 8 mus ble det ikke funnet noen fatale tilfeller, hvilket var tilfelle for andre forbindelser, slik at forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse utviser lav toksisitet.

Effekt av oppfinnelsen

Oppfinnelsen ifølge foreliggende oppfinnelse er ny og anvendelig ved bruk a medikamentsammensetninger for terapeutisk og preventiv behandling av β3-korrelerende sykdommer, så som diabetes, sterk fedme og hyperlipemia.

Tabell 1

Form. bindelse nr.	1H-NMR ($CDCl_3$) : δ (ppm), J (Hz)	MS m/z
Intermed. 0	3.47 (2H, t, J=6.0), 3.61 (2H, q, J=6.0), 5.11 (1H, s), 5.29 (1H, brs), 7.30～7.38 (5H, m)	
Intermed. 1	(DMSO-d6) : 3.44 (2H, bt), 4.08 (2H, t, J=5.7), 5.05 (2H, s), 6.76 (1H, dd, J=2.1, 8.7), 6.96 (1H, bd, J=2.1), 7.10 (1H, dd, J=7.3), 7.24～7.38 (6H, m), 7.41 (1H, d, J=8.1), 7.52 (1H, bt), 7.95 (1H, d, J=8.7), 7.97 (1H, d, J=7.5), 11.08 (1H, s)	361 (MH+)
Intermed. 2	(DMSO-d6) : 1.8～2.1 (2H, brs), 2.93 (2H, t, J=5.8), 4.00 (2H, t, J=5.8), 6.74 (1H, dd, J=2.2, 8.5), 6.96 (1H, d, J=2.2), 7.10 (1H, dd), 7.27 (1H, dd), 7.41 (1H, d, J=8.0), 7.95 (1H, d, J=8.5), 7.97 (1H, d, J=7.7), 11.08 (1H, s)	227 (MH+)
Eksempel 1	(DMSO-d6) : 2.69 (d, 2H, J=5.7) 2.89 (s. 3H), 2.96 (t, 2H, J=5.2), 4.09 (t, 2H, J=5.2), 4.59 (m,	546 (MH+)

	1H), 5. 15 (s, 2H), 5. 31 (bs, 1H), 6. 76 (dd, 1H, J=8. 5, 2. 2), 6. 96 (d, 1H, J=1. 9), 7. 05~7. 17 (m, 3H), 7. 25~7. 42 (m, 6H), 7. 54 (d, 2H, J=6. 6), 7. 96 (t, 2H, J=8. 5), 11. 08 (s, 1H)	
Eksempel 2	(DMSO-d6) : 2. 75 (m, 2H), 2. 93 (s, 3H), 3. 04 (m, 2H), 4. 14 (t, 2H, J=5. 2), 4. 60 (m, 1H), 6. 77 (dd, 1H, J=8. 8, 2. 2), 6. 85 (d, 1H, J=8. 2), 6. 97 (d, 1H, J=1. 9), 7. 04 (dd, 1H, J=8. 2, 1. 9), 7. 10 (m, 1H), 7. 21 (d, 1H, J=1. 9), 7. 28 (dt, 1H, J=8. 0, 1. 1), 7. 41 (d, 1H, J=8. 0), 7. 97 (m, 2H), 11. 10 (s, 1H)	456 (MH+)
Intermed. 4	3. 66 (q, 2H, J=5. 2), 4. 12 (t, 2H, J=5. 2), 5. 13 (s, 2H), 5. 27 (bs, 1H), 6. 91 (dd, 1H, J=8. 5, 2. 2), 7. 06 (d, 1H, J=2. 2), 7. 26~7. 41 (m, 7H), 7. 52 (dd, 1H, J=8. 2, 0. 8), 7. 80 (d, 1H, J=8. 5), 7. 85 (m, 1H)	362 (MH+)
Intermed. 5	3. 14 (t, 2H, J=5. 2), 4. 09 (t, 2H, J=5. 2), 6. 96 (dd, 1H, J=8. 5, 2. 2), 7. 10 (d, 1H, J=2. 2), 7. 28~7. 41 (m, 2H), 7. 52 (m, 1H), 7. 81	228 (MH+)

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

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

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

Intermed. 15	2.58 (s, 3H), 4.36 (s, 2H), 7.15 (bs, 1H), 7.22～7.48 (m, 6H), 7.62～7.75 (m, 2H), 8.57 (m, 1H)	
Eksempel 8	(DMSO-d6) : 2.73 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.64 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 6.76 (d, 1H, J=8.8), 6.96 (s, 1H), 7.06～7.13 (m, 3H), 7.20～7.46 (m, 9H), 7.96 (m, 2H), 11.09 (s, 1H)	516 (NH+)
Eksempel 9	(DMSO-d6) : 2.71 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.97 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 5.39 (bs, 1H), 7.00 (dd, 1H, J=8.5, 2.2), 7.09 (m, 2H), 7.23～7.46 (m, 5H), 7.64 (d, 1H, J=7.4), 8.02 (m, 2H)	441 (NH+)
Intermed. 17	2.20 (s, 3H), 3.11 (t, 2H, J=5.2), 3.84 (s, 2H), 4.04 (t, 2H, J=5.2), 6.92 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.24～7.38 (m, 3H), 7.58 (d, 1H, J=2.2), 7.61 (d, 1H, J=2.5), 7.83 (s, 1H)	
Eksempel 10	(DMSO-d6) : 2.05 (s, 3H), 2.71 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.96 (m, 3H), 3.84 (s, 2H), 4.07 (m, 2H),	496 (NH+)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	. 93 (1H, dd, J=8. 5, 5. 2), 7. 05 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 37~7. 43 (5H, m), 7. 50 (1H, d, J=2. 2)	
Intermed. 43	(CDC13) : 0. 50~0. 59 (6H, m), 0. 89 (9H, m), 2. 76 (6H, s), 2. 71~2. 79 (1H, m), 2. 89 (1H, dd, J=11. 8, 8. 2), 3. 06 (2H, t, J=5. 2), 4. 15 (2H, t, J=5. 2), 4. 80 (1H, dd, J=8. 2, 4. 1), 5. 09 (2H, s), 6. 90 (1H, d, J=8. 2), 6. 93 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 05 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 07 (1H, d, J=2. 2), 7. 29 (1H, dd, J=7. 4, 1. 1), 7. 34 (1H, dd, J=5. 2, 1. 6), 7. 36~7. 45 (5H, m), 7. 49~7. 54 (2H, m), 7. 80 (1H, d, J=8. 5), 7. 85 (1H, m)	690 (MH+)
Eksempel 42	(CDC13) : 2. 78 (6H, s), 2. 72~2. 78 (1H, m), 2. 99 (1H, dd, J=11. 8, 3. 6), 3. 11 (2H, m), 4. 17 (2H, m), 4. 68 (1H, m), 5. 11 (2H, s), 6. 93 (1H, d, J=8. 5), 6. 94 (1H, dd, J=8. 5, 1. 9), 7. 08~7. 12 (2H, m), 7. 30 (1H, m), 7. 34 (1H, m), 7. 36~7. 42 (5H, m), 7. 52 (2H, m), 7. 81 (1H, d, J=8. 5), 7. 86 (1H, m)	576 (MH+)
Eksempel 43	(DMSO-d6;HCl) : 2. 67 (6H, s), 3. 06 (1H, m), 3. 19 (1H, m), 3. 48 (	486 (MH+)

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

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

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

50	. 95 (3H, s), 3. 05 (1H, m), 3. 20 (1H, m), 3. 42 (2H, m), 3. 87 (2H, s), 4. 34 (2H, m), 4. 89 (1H, m), 6. 08 (1H, s), 6. 93 (1H, d, J=8. 5), 6. 99 (1H, m), 7. 08 (1H, d, J=9. 6), 7. 20 (1H, s), 7. 26 (1H, s), 7. 48 (1H, d, J=8. 5), 7. 70 (2H, m), 7. 89 (1H, s), 8. 86 (2H, br. s), 10. 03 (2H, br)	(MH+)
Eksempel 51	(DMSO-d6) : 2. 73 (1H, dd, J=12. 1, 9. 6), 2. 90 (3H, s), 2. 99 (1H, dd, J=12. 1, 3. 6), 3. 07 (2H, q, J=4. 9), 3. 49 (1H, s), 3. 77 (2H, s), 4. 11 (2H, t, J=4. 9), 4. 67 (1H, dd, J=9. 6, 3. 6), 5. 10 (2H, s), 6. 69 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 6. 86 (2H, m), 6. 97 (1H, d, J=8. 5), 7. 04 (1H, m), 7. 18 (1H, dd, J=8. 8, 1. 9), 7. 32～7. 50 (7H, m), 7. 53 (1H, m)	560 (MH+)
Eksempel 52	(DMSO-d6 ; 2HCl) : 2. 95 (3H, s), 3. 07 (1H, m), 3. 17 (1H, m), 3. 43 (2H, m), 3. 94 (2H, s), 4. 37 (2H, m), 4. 91 (1H, m), 6. 09 (1H, br. s), 6. 94 (1H, d, J=8. 5), 7. 05 (2H, m), 7. 25 (3H, m), 7. 45 (1H, s), 7. 83 (2H, m), 8. 82 (1H, s), 8. 94 (1H, br. s), 9. 22 (1H, br. s), 9.	470 (MH+)

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

Intermed. 46	(CDC13) : 0. 52～0. 62 (6H, m), 0. 87～0. 94 (9H, m), 3. 03 (3H, s), 3. 3～3. 34 (2H, m), 4. 74 (1H, m), 6. 54 (1H, br. s), 7. 08～7. 2 (2H, m), 7. 57 (1H, dd, J=7. 6, 2. 2)	
Intermed. 47	(CDC13) : 0. 51～0. 6 (6H, m), 0. 85～0. 92 (9H, m), 2. 78 (1H, dd, J=11. 8, 4. 0), 2. 87 (1H, dd, J=11. 8, 8. 0), 3. 00 (3H, s), 3. 06 (2H, t, J=5. 2), 4. 16 (2H, t, J=5. 2), 4. 84 (1H, dd, J=8. 0, 4. 0), 6. 93 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 08 (1H, d, J=2. 2), 7. 10 (1H, m), 7. 15～7. 21 (1H, m), 7. 31 (1H, m), 7. 38 (1H, m), 7. 52 (1H, d, J=8. 2), 7. 59 (1H, dd, J=8. 0, 2. 2), 7. 81 (1H, d, J=8. 5), 7. 86 (1H, m)	
Eksempel 55	(DMSO-d6 ; HCl) : 3. 05 (3H, s), 3. 12 (1H, m), 3. 29 (1H, m), 3. 48 (2H, m), 4. 43 (2H, m), 5. 01 (1H, m), 6. 31 (1H, d, J=4. 4), 7. 08 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 29 (1H, m), 7. 32～7. 50 (6H, m), 7. 66 (1H, d, J=8. 0), 8. 07 (2H, m), 8. 96 (2H, m), 9. 71 (1H, s)	459 (MH+)
Intermed.	(CDC13) : 0. 55～0. 61 (6H, m), 0.	

48	85～0. 92 (9H, m), 2. 77 (1H, dd, J=11. 8, 4. 1), 2. 88 (1H, dd, J=11. 8, 7. 8), 2. 99 (3H, s), 3. 06 (2H, t, J=5. 2), 4. 16 (2H, t, J=5. 2), 4. 83 (1H, dd, J=7. 8, 4. 1), 7. 04 (1H, dd, J=8. 8, 2. 5), 7. 10 (1H, m), 7. 15～7. 21 (1H, m), 7. 32 (1H, d, J=2. 2), 7. 35～7. 46 (2H, m), 7. 58 (1H, dd, J=7. 7, 2. 1), 7. 80 (1H, m), 8. 03 (1H, d, J=8. 8), 8. 04 (1H, m)	
Eksempel 56	(DMSO-d6; HCl) : 3. 05 (3H, s), 3. 11 (1H, m), 3. 32 (1H, m), 3. 49 (2H, m), 4. 42 (2H, m), 4. 98 (1H, m), 6. 31 (1H, d, J=3. 3), 7. 17 (1H, dd, J=8. 8, 2. 5), 7. 27～7. 37 (2H, m), 7. 43～7. 52 (3H, m), 7. 69 (1H, d, J=2. 5), 7. 98 (1H, m), 8. 28 (2H, m), 8. 95 (2H, br. s), 9. 71 (1H, s)	475 (MH+)
Intermed. 49	(CDCl3) : 0. 54～0. 63 (6H, m), 0. 87～0. 95 (9H, m), 3. 02 (3H, s), 3. 28～3. 34 (2H, m), 4. 74 (1H, m), 6. 81 (1H, br. s), 7. 16 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 7. 40 (1H, d, J=8. 2), 7. 65 (1H, d, J=2. 2)	
Intermed.	(CDCl3) : 0. 52～0. 62 (6H, m), 0.	

50	86～0. 93 (9H, m), 2. 80 (1H, dd, J=12. 0, 4. 2), 2. 88 (1H, dd, J=12. 0, 8. 0), 2. 98 (3H, s), 3. 08 (2H, t, J=5. 2), 4. 15 (2H, t, J=5. 2), 4. 85 (1H, dd, J=8. 0, 4. 2), 6. 92 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 08 (1H, d, J=2. 2), 7. 17 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 7. 28～7. 41 (3H, m), 7. 5～7. 56 (1H, m), 7. 67 (1H, d, J=2. 2), 7. 81 (1H, d, J=8. 2), 7. 86 (1H, m)	
Eksempel 57	(DMSO-d6 ; HCl) : 3. 06 (3H, s), 3. 12 (1H, m), 3. 29 (1H, m), 3. 48 (2H, m), 4. 42 (2H, m), 5. 01 (1H, m), 6. 34 (1H, m), 7. 07 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 7. 31 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 7. 34～7. 41 (2H, m), 7. 45 (1H, m), 7. 52 (1H, d, J=1. 9), 7. 57 (1H, d, J=8. 2), 7. 66 (1H, m), 8. 06 (2H, m), 9. 02 (2H, br. s)	475 (MH+)
Intermed. 51	(CDCl3) : 0. 52～0. 62 (6H, m), 0. 86～0. 92 (9H, m), 2. 79 (1H, dd, J=12. 1, 4. 1), 2. 87 (1H, dd, J=12. 1, 7. 7), 2. 97 (3H, s), 3. 05 (2H, br. t), 4. 15 (2H, br. t), 4. 84 (1H, dd, J=7. 7, 4. 1), 7. 03 (1H, dd, J=8. 7, 2. 5), 7. 16 (1H, dd, J=8. 7, 2. 2), 7. 31 (1H, d, J=2. 5),	

	7. 35～7. 46 (3H, m), 7. 66 (1H, d, J=2. 2), 7. 80 (1H, m), 8. 02 (1H, d, J=8. 4), 8. 04 (1H, m)	
Eksempel 58	(DMSO-d6;HCl) : 3. 06 (3H, s), 3. 08～3. 15 (1H, m), 3. 27～3. 35 (1H, m), 3. 44～3. 53 (2H, m), 4. 40～4. 48 (2H, m), 5. 0～5. 09 (1H, m), 6. 37 (1H, br. s), 7. 17 (1H, dd, J=8. 6, 2. 2), 7. 31 (1H, dd, J=8. 2, J=1. 9), 7. 46～7. 57 (2H, m), 7. 53 (1H, d, J=1. 9), 7. 56 (1H, d, J=8. 2), 7. 68 (1H, d, J=2. 5), 7. 95～7. 99 (1H, m), 8. 23～8. 3 (2H, m), 9. 02 (1H, br. s), 9. 18 (1H, br. s), 9. 55 (1H, s)	491 (MH+)
Intermed. 52	(CDCl3) : 2. 60 (3H, s), 2. 90 (6H, s), 6. 53 (1H, br. s), 7. 19 (1H, dd, J=8. 5, 7. 7), 7. 73 (1H, m), 8. 14 (1H, dd, 7. 7, 2. 2)	
Intermed. 53	(CDCl3) : 2. 90 (6H, s), 4. 41 (2H, s), 6. 69 (1H, br. s), 7. 23 (1H, dd, J=9. 9, 8. 8), 7. 77 (1H, ddd, J=7. 0, 4. 9, 2. 2), 8. 17 (1H, dd, 7. 4, 2. 2)	
Eksempel 59	(DMSO-d6;HCl) : 2. 71 (6H, s), 3. 0～3. 14 (1H, br. s), 3. 22～3. 34	487 (MH+)

	(1H, br. s), 3. 43～3. 53 (2H, m), 4. 33～4. 46 (2H, m), 5. 02 (1H, m), 6. 34 (1H, br. s), 6. 83 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 03 (1H, d, J=2. 2), 7. 12 (1H, dd, J=7. 7, 7. 7), 7. 2～7. 38 (3H, m), 7. 44 (1H, d, J=8. 0), 7. 52 (1H, dd, J=7. 7, 2. 0), 8. 00 (2H, d, J=8. 5), 8. 94～9. 10 (1H, br. s), 9. 14～9. 30 (1H, br. s), 9. 71 (1H, s), 11. 22 (1H, s)	
Intermed. 54	(CDC13) : 2. 60 (3H, s), 2. 89 (6H, s), 6. 85 (1H, br. s), 7. 48 (1H, d, J=8. 2), 7. 65 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 8. 17 (1H, d, 1. 9)	
Intermed. 55	(CDC13) : 2. 90 (6H, s), 4. 41 (2H, s), 6. 90 (1H, br. s), 7. 52 (1H, d, J=8. 5), 7. 68 (1H, dd, J=8. 5, 1. 9), 8. 20 (1H, d, J=1. 9)	
Intermed. 56	(CDC13) : 2. 79 (3H, s), 9. 08 (2H, d, J=2. 2), 9. 25 (1H, dd, J=2.2)	
Intermed. 57	(CDC13) : 2. 63 (3H, s), 4. 19 (2H, br. s), 7. 53 (1H, dd, J=2. 2), 7. 67 (1H, dd, J=2. 2), 8. 10 (1H, dd, J=2. 2)	
	(CDC13) : 2. 68 (3H, s), 6. 34 (1H	

Intermed. 58	, br. s), 7. 79 (1H, dd, J=2. 5), 7. 92 (1H, dd, J=2. 2), 8. 34 (1H, dd, J=1. 9)	
Intermed. 59	(CDC13) : 2. 66 (3H, s), 5. 20 (2H, s), 7. 30～7. 48 (5H, m), 7. 88 (1H, dd, J=2. 5), 8. 01 (1H, dd, J=2. 5, 1. 9), 8. 36 (1H, dd, J=1. 9)	
Intermed. 60	(CDC13) : 2. 53 (3H, s), 3. 80 (2H, br. s), 5. 07 (2H, s), 6. 50 (1H, dd, J=1. 9), 6. 89 (1H, dd, J=1. 9), 6. 98 (1H, dd, J=2. 2), 7. 30～7. 48 (5H, m)	
Eksempel 60	(DMSO-d6 ; HCl) : 2. 73 (6H, s), 3. 0～3. 15 (1H, m), 3. 24～3. 36 (1H, m), 3. 4～3. 54 (2H, m), 4. 35～4. 46 (2H, m), 5. 05 (1H, m), 6. 38 (1H, br. s), 6. 84 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 03 (1H, d, J=2. 2), 7. 12 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0), 7. 23～7. 34 (2H, m), 7. 44 (1H, d, J=8. 0), 7. 52 (1H, d, J=8. 2), 7. 61 (1H, d, J=1. 9), 8. 01 (2H, d, J=8. 5), 8. 94～9. 08 (1H, br. s), 9. 15～9. 28 (1H, br. s), 9. 46 (1H, s), 11. 22 (1H, s)	503 (MH+)
	(CDC13) : 2. 58 (3H, s), 3. 00 (3H	

Intermed. 61	, s), 5. 12 (2H, s), 6. 88 (1H, bs), 7. 15 (1H, d, J=2. 2), 7. 27～7. 47 (7H, m)	
Intermed. 62	(CDC13) : 3. 02 (3H, s), 4. 40 (2H, s), 5. 13 (2H, s), 6. 95 (1H, br. s), 7. 15～7. 18 (1H, m), 7. 31～7. 50 (7H, m)	
Eksempel 61	(CDC13) : 2. 74 (2H, m), 2. 86 (3H, s), 2. 96 (2H, m), 4. 00 (2H, m), 4. 68 (1H, d, J=5. 5), 4. 94 (2H, s), 6. 74 (4H, m), 6. 84 (1H, s), 7. 18 (1H, m), 7. 27～7. 39 (7H, m), 7. 85 (1H, d, J=8. 5), 7. 92 (1H, d, J=7. 4), 8. 26 (1H, br. s)	546 (MH+)
Eksempel 62	(DMSO-d6) : 2. 98 (3H, s), 3. 23 (2H, m), 3. 47 (2H, m), 4. 39 (2H, t, J=4. 7), 4. 91 (1H, d, J=10. 4), 6. 19 (1H, d, J=3. 6), 6. 57 (1H, s), 6. 64 (1H, dd, J=1. 9), 6. 73 (1H, s), 6. 84 (1H, dd, J=8. 8, 2. 5), 7. 03 (1H, d, J=2. 2), 7. 12 (1H, dd, J=7. 4), 7. 30 (1H, dd, J=7. 1), 7. 44 (1H, d, J=8. 0)	456 (MH+)
Intermed. 63	(CDC13) : 2. 73 (3H, s), 7. 05 (1H, dd, J=8. 0), 8. 06 (1H, d, J=8. 0), 8. 20 (1H, d, J=8. 2)	

Intermed. 64	(CDCl3) : 2. 75 (3H, s), 7. 10 (1H, d, J=9. 3), 8. 36 (1H, dd, J=9. 3, 2. 8), 8. 72 (1H, d, J=2. 8)	
Intermed. 65	(CDCl3) : 2. 66 (3H, s), 3. 95 (3H, s), 7. 30 (1H, d, J=8. 0), 7. 82 (1H, dd, J=8. 0, 1. 9), 7. 93 (1H, dd, J=8. 0, 1. 9)	
Intermed. 66	(CDCl3) : 2. 62 (3H, s), 3. 78 (3H, s), 3. 92 (2H, br. s), 6. 89 (1H, dd, J=7. 1, 2. 5), 6. 97 (1H, d, J=6. 9), 6. 98 (1H, d, J=2. 5)	
Intermed. 67	(CDCl3) : 2. 63 (3H, s), 3. 08 (3H, s), 3. 82 (3H, s), 7. 05 (1H, br. s), 7. 19 (1H, dd, J=8. 0), 7. 38 (1H, dd, J=8. 0, 1. 7), 7. 71 (1H, dd, J=8. 2, 1. 7)	
Intermed. 68	(CDCl3) : 2. 61 (3H, s), 3. 01 (3H, s), 3. 83 (3H, s), 4. 82 (2H, s), 7. 06 (1H, dd, J=8. 0, 7. 8), 7. 19 ~7. 30 (6H, m), 7. 52 (1H, dd, J=8. 0, 1. 9)	
Intermed. 69	(CDCl3) : 3. 01 (3H, s), 3. 87 (3H, s), 4. 49 (2H, s), 4. 83 (2H, s), 7. 11 (1H, dd, J=8. 0, 7. 8), 7. 19	

	～7. 31 (6H, m), 7. 57 (1H, dd, J=8. 0, 1. 9)	
Intermed. 70	(CDC13) : 2. 74 (1H, d, J=8. 8), 2. 93 (3H, s), 2. 98～3. 14 (3H, m), 3. 80 (3H, s), 4. 15 (2H, m), 4. 81 (2H, m), 5. 04 (1H, d, J=8. 8), 6. 84 (1H, d, J=8. 5), 6. 87 (1H, br. s), 7. 01 (1H, d, J=8. 0), 7. 06 (1H, dd, J=7. 4), 7. 17～7. 40 (8H, m), 7. 50 (1H, d, J=7. 4), 7. 91 (1H, d, J=8. 2), 7. 96 (1H, d, J=7. 7), 8. 12 (1H, br. s)	
Intermed. 71	(DMSO-d6) : 2. 9～3. 1 (2H, m), 3. 12 (3H, s), 3. 15～3. 30 (2H, m), 4. 34～4. 44 (2H, m), 4. 76 (2H, m), 5. 30 (1H, d, J=9. 6), 6. 2～6. 4 (1H, br. s), 6. 78～6. 98 (2H, m), 7. 02～7. 38 (10H, m), 7. 44 (2H, d, J=8. 0), 7. 95 (1H, dd, J=7. 7, 8. 2), 8. 01 (2H, d, J=8. 2)	
Eksempel 63	(CD3 OD) : 2. 85 (3H, s), 2. 96～3. 20 (4H, m), 4. 21 (2H, t, J=5. 0), 4. 98 (1H, m), 6. 77 (1H, dd, J=7. 7), 6. 81 (1H, dd, J=8. 9, 2. 2), 6. 99 (1H, d, J=2. 2), 7. 07～7. 14 (2H, m), 7. 23～7. 30 (2H, m), 7. 38 (1H, d, J=8. 2), 7. 91 (2H, dd, J	456 (MH+)

	=8. 2)	
Intermed. 72	(CDCl3) : 2. 65 (3H, s), 4. 05 (3H, s), 7. 08 (1H, d, J=9. 1), 8. 36 (1H, dd, J=9. 1, 3. 0), 8. 63 (1H, d, J=2. 8)	
Intermed. 73	(CDCl3) : 2. 60 (3H, s), 3. 50 (2H, br. s), 3. 84 (3H, s), 6. 82 (2H, m), 7. 08 (1H, m)	
Intermed. 74	(CDCl3) : 2. 63 (3H, s), 2. 97 (3H, s), 3. 93 (3H, s), 6. 39 (1H, br. s), 7. 01 (1H, d, J=9. 1), 7. 51～7. 57 (2H, m)	
Intermed. 75	(CDCl3) : 2. 59 (3H, s), 2. 95 (3H, s), 3. 88 (3H, s), 4. 81 (2H, s), 6. 87 (1H, d, J=9. 1), 7. 22～7. 28 (5H, m), 7. 30 (1H, dd, J=8. 8, 2. 8), 7. 71 (1H, d, J=3. 0)	
Intermed. 76	(CDCl3) : 2. 96 (3H, s), 3. 92 (3H, s), 4. 56 (2H, s), 4. 81 (2H, s), 6. 90 (1H, d, J=8. 8), 7. 22～7. 28 (5H, m), 7. 37 (1H, dd, J=9. 1, 3. 0), 7. 77 (1H, d, J=2. 8)	
Intermed. 77	(CDCl3) : 2. 6～3. 0 (2H, m), 2. 94 (3H, s), 3. 04～3. 08 (2H, m), 3. 7	

	0 (3H, s), 4. 14 (2H, t, J=5. 8), 4. 79 (2H, d, J=9. 9), 4. 99 (1H, m), 6. 60 (1H, d), 6. 80～6. 86 (2H, m), 7. 03 (1H, dd, J=8. 5, 3. 0), 7. 18～7. 42 (8H, m), 7. 88～8. 00 (3H, m), 8. 07 (1H, m)	
Intermed. 78	(CD3 OD) : 3. 01 (3H, s), 3. 31 (2H, m), 3. 54 (2H, m), 4. 38 (2H, t, J=5. 0), 4. 78～4. 82 (2H, m), 5. 27 (1H, m), 6. 72～6. 95 (2H, m), 7. 05 (1H, d, J=1. 9), 7. 08～7. 48 (11H, m), 7. 95 (2H, d, J=7. 1)	
Eksempel 64	(CD3 OD) : 2. 88 (3H, s), 3. 19 (2H, m), 3. 62 (2H, m), 4. 22 (2H, m), 5. 24 (1H, m), 6. 72～7. 48 (9H, m), 7. 85～7. 95 (2H, m)	456 (MH+)
Intermed. 79	(CDC13) : 2. 61 (3H, s), 5. 45 (2H, s), 7. 22 (1H, d, J=8. 8), 7. 34～7. 55 (5H, m), 8. 26 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 8. 55 (1H, d, J=2. 5)	
Intermed. 79'	(CDC13) : 2. 57 (3H, d, J=5. 2), 2. 61 (3H, s), 4. 70 (1H, q, J=5. 5), 5. 32 (2H, s), 7. 17 (1H, d, J=8. 8), 7. 24～7. 51 (5H, m), 8. 18 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 8. 50 (1H, d, J=2. 2)	

Intermed. 80	(CDCl3) : 2. 58 (3H, s), 4. 43 (2H, s), 4. 74 (1H, s), 5. 34 (2H, s), 7. 20 (1H, d, J=8. 8), 7. 36～7. 51 (5H, m), 8. 20 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 8. 52 (1H, d, J=2. 2)	
Eksempel 65	(DMSO-d6) : 2. 42 (3H, d, J=5. 0), 2. 71 (2H, d, J=6. 0), 2. 95 (2H, t, J=5. 2), 4. 08 (2H, t, J=5. 5), 4. 64 (1H, m), 5. 33 (2H, s), 5. 42 (1H, d, J=4. 1), 6. 75 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 93～7. 00 (2H, m), 7. 10 (1H, dd, J=7. 7, 7. 4), 7. 15 (1H, d, J=8. 5), 7. 24～7. 54 (8H, m), 7. 76 (1H, d, J=2. 2), 7. 92～8. 00 (2H, m), 11. 08 (1H, s)	546 (MH+)
Eksempel 66	(DMSO-d6;HCl) : 2. 41 (3H, d, J=5. 0), 3. 03～3. 35 (2H, m), 3. 47 (2H, m), 4. 39 (2H, m), 5. 00 (1H, d, J=10. 4), 6. 21 (1H, br. s), 6. 84 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 88 (1H, d, J=5. 2), 7. 03 (1H, d, J=2. 2), 7. 08 (1H, d, J=8. 2), 7. 13 (1H, d, J=8. 0), 7. 30 (1H, ddd, J=8. 2, 1. 1), 7. 44 (1H, d, J=8. 0), 7. 47 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 7. 71 (1H, d, J=2. 2), 8. 01 (2H, d, J=8. 5), 8. 90～9. 05 (1H, br. s), 9. 10～9	456 (MH+)

	. 25 (1H, br. s), 10. 89 (1H, s), 11. 21 (1H, s)	
Intermed. 82	(CDC13) : 2. 58 (3H, s), 3. 94 (3H, s), 5. 28 (2H, s), 7. 07 (1H, d, J=8. 8), 7. 30～7. 52 (5H, m), 8. 08 (1H, dd, J=8. 8, 2. 5), 8. 44 (1H, d, J=2. 2)	
Intermed. 83	(CDC13) : 3. 94 (3H, s), 4. 42 (2H, s), 5. 29 (2H, s), 7. 10 (1H, d, J=8. 8), 7. 34～7. 50 (5H, m), 8. 11 (1H, dd, J=8. 8, 2. 5), 8. 47 (1H, d, J=2. 2)	
Intermed. 84	(CDC13) : 2. 77 (1H, d, J=12. 3), 2. 99 (1H, d, J=12. 3), 3. 08 (2H, m), 3. 89 (3H, s), 4. 13 (2H, t, J=5. 1), 4. 72 (1H, d, J=8. 7), 5. 14 (2H, s), 6. 83 (2H, m), 6. 95 (1H, d, J=8. 5), 7. 20 (1H, m), 7. 30～7. 48 (8H, m), 7. 84 (1H, d, J=2. 2), 7. 91 (1H, d, J=9. 3), 7. 96 (1H, d, J=7. 7), 8. 12 (1H, br. s)	511 (MH+)
Intermed. 85	(CDC13) : 2. 81 (1H, d, J=11. 8), 2. 99 (1H, d, J=12. 1), 3. 10 (2H, m), 4. 17 (2H, t, J=5. 0), 4. 71 (1H, m), 4. 75 (2H, s), 5. 12 (2H, s), 6. 85 (1H, d, J=8. 5), 6. 88 (1H,	411 (MH+)

	s), 6. 94 (1H, d, J=8. 2), 7. 20～7. 42 (9H, m), 7. 93 (1H, d, J=8. 8), 7. 97 (1H, d, J=7. 7), 8. 20 (1H, br. s)	
Eksempel 67	(DMSO-d6;HCl) : 3. 71 (1H, br. s), 3. 19 (1H, br. s), 3. 48 (2H, br. s), 4. 38 (2H, m), 4. 49 (2H, s), 4. 90 (1H, d, J=10. 2), 5. 04 (1H, br. s), 6. 03 (1H, d, J=3. 3), 6. 78 (1H, d, J=8. 2), 6. 84 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 7. 02 (1H, d, J=2. 2), 7. 07 (1H, d, J=7. 4), 7. 12 (1H, dd, J=7. 4, 7. 4), 7. 30 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0), 7. 36 (1H, s), 7. 44 (1H, d, J=7. 7), 8. 01 (2H, d, J=8. 5)	393 (MH+)
Intermed. 86	(CDCl3) : 2. 73 (1H, br. s), 3. 03 (3H, s), 3. 53 (1H, dd, J=10. 44, 8. 8), 3. 66 (1H, dd, J=10. 44, 3. 3), 4. 94 (1H, dd, J=8. 8, 3. 6), 6. 57 (1H, br. s), 7. 17～7. 24 (2H, m), 7. 26 (1H, m), 7. 38 (1H, m)	
Intermed. 87	(CDCl3) : 0. 47～0. 68 (6H, m), 0. 91 (9H, t, J=7. 7), 3. 01 (3H, s), 3. 33 (2H, d, J=5. 8), 4. 75 (1H, t, J=5. 8), 6. 49 (1H, br. s), 7. 13～7. 19 (2H, m), 7. 22 (1H, m), 7. 3	

	3 (1H, t, J=7. 7)	
Intermed. 88	(CDC13) : 1. 58～1. 73 (2H, m), 2. 00 (3H, s), 2. 20～2. 32 (2H, m), 2. 35～2. 55 (4H, m), 4. 25 (1H, m), 5. 48 (1H, br, s)	
Intermed. 89	(DMSO-d6) : 1. 75 (1H, m), 1. 82 (3H, s), 1. 94 (1H, m), 2. 42 (1H, dd, J=14. 6, 8. 5), 3. 73 (3H, s), 4. 01 (1H, m), 6. 57 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 6. 75 (1H, d, J=2. 2), 7. 18 (1H, d, J=8. 5), 7. 93 (1H, d, J=8. 0), 10. 50 (1H, s)	
Intermed. 90	(DMSO-d6) : 2. 05 (3H, s), 3. 83 (3H, s), 6. 74 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 93 (1H, d, J=2. 2), 7. 30～7. 40 (2H, m), 7. 86 (1H, d, J=8. 8), 8. 21 (1H, d, J=1. 9), 9. 85 (1H, s), 11. 00 (1H, s)	
Intermed. 91	(DMSO-d6) : 2. 05 (3H, s), 6. 60 (1H, dd, J=8. 5, 1. 9), 6. 77 (1H, d, J=1. 6), 7. 26 (1H, d, J=8. 5), 7. 34 (1H, dd, J=8. 5, 1. 6), 7. 74 (1H, d, J=8. 5), 8. 15 (1H, s), 9. 38 (1H, s), 9. 82 (1H, s), 10. 83 (1H, s)	

Intermed. 92	(DMSO-d6) : 2. 06 (3H, s), 3. 43 (2H, m), 4. 07 (2H, m), 5. 05 (2H, s), 6. 74 (1H, dd, J=8. 5, 1. 9), 6. 94 (1H, s), 7. 25~7. 50 (7H, m), 7. 54 (1H, t, J=5. 5), 7. 86 (1H, d, J=8. 5), 8. 22 (1H, s), 9. 86 (1H, s), 11. 02 (1H, s)	
Intermed. 93	(DMSO-d6) : 1. 8~2. 1 (2H, br. s), 2. 05 (3H, s), 2. 93 (2H, t, J=5. 8), 4. 00 (2H, t, J=5. 8), 6. 74 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 93 (1H, d, J=2. 2), 7. 30~7. 40 (2H, m), 7. 86 (1H, d, J=8. 8), 8. 21 (1H, d, J=1. 9), 9. 85 (1H, s), 11. 00 (1H, s)	
Eksempel 68	(DMSO-d6;HCl) : 2. 06 (3H, s), 3. 00 (3H, s), 3. 17 (1H, m), 3. 27 (1H, m), 3. 48 (2H, m), 4. 37 (2H, m), 4. 97 (1H, m), 6. 26 (1H, m), 6. 82 (1H, m), 6. 99 (1H, m), 7. 15 (2H, m), 7. 30~7. 40 (4H, m), 7. 92 (1H, d, J=8. 8), 8. 27 (1H, s), 8. 91 (2H, m), 9. 86 (1H, s), 9. 89 (1H, s), 11. 09 (1H, s)	497 (M+)
Intermed. 95	(CDCl3) : 0. 49~0. 58 (6H, m), 0. 88 (9H, m), 2. 75 (6H, s), 2. 72~2. 79 (1H, m), 2. 81~2. 94 (1H, m),	689 (MH+)

	3.01 (2H, m), 4.12 (2H, m), 4.80 (1H, dd, J=7.7, 4.1), 5.07 (2H, s), 6.82 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.93 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.05 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.07 (1H, d, J=2.2), 7.29 (1H, dd, J=7.4, 1.1), 7.34 (1H, dd, J=5.2, 1.6), 7.36~7.45 (5H, m), 7.49~7.54 (2H, m), 7.80 (1H, d, J=8.5), 7.85 (1H, m)	
Intermed. 102	(CDC13) : 0.51~0.60 (6H, m), 0.88 (9H, m), 2.78 (1H, dd, J=11.8, 4.1), 2.89 (1H, dd, J=11.8, 7.7), 2.99 (3H, s), 3.05 (2H, t, J=4.9), 4.15 (2H, t, J=4.9), 4.83 (1H, dd, J=7.7, 4.1), 6.82 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.91 (1H, d, J=2.2), 7.05~7.28 (3H, m), 7.31~7.42 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J=8.0, 1.9), 7.90~8.00 (2H, m), 8.12 (1H, br. s)	
Interemd. 108	(CDC13) : 0.52~0.61 (6H, m), 0.89 (9H, m), 2.79 (1H, dd, J=12.1, 4.4), 2.89 (1H, dd, J=12.1, 7.7), 2.96 (3H, s), 3.04 (2H, m), 4.15 (2H, m), 4.84 (1H, m), 6.82 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.92 (1H, d, J=1.9), 7.17 (1H, dd, J=8.8,	

	1. 9), 7. 21 (1H, dd, J=8. 2, 1. 4), 7. 30～7. 42 (3H, m), 7. 67 (1H, d, J=2. 2), 7. 90～7. 99 (2H, m), 8. 14 (1H, br. s)	
Intermed. 112	(CDC13) : 2. 49 (3H, d, J=5. 2), 3. 28 (1H, d, J=3. 0), 3. 47 (1H, dd, J=10. 7, 8. 0), 3. 56 (1H, dd, J=10. 7, 4. 1), 4. 83 (1H, q, J=5. 5), 4. 88 (1H, m), 5. 22 (2H, s), 7. 09 (1H, d, J=8. 8), 7. 30～7. 48 (5H, m), 7. 55 (1H, dd, J=8. 8, 2. 5), 7. 88 (1H, d, J=2. 2)	
Intermed. 113	(CDC13) : 0. 47～0. 66 (6H, m), 0. 85～0. 95 (9H, m), 2. 52 (3H, d, J=5. 5), 3. 28～3. 35 (2H, m), 4. 66 (1H, m), 4. 77 (1H, m), 5. 23 (2H, s), 7. 09 (1H, d, J=8. 5), 7. 34～7. 52 (5H, m), 7. 55 (1H, dd, J=8. 5, 2. 5), 7. 91 (1H, d, J=2. 2)	
Intermed. 114	(CDC13) : 0. 48～0. 58 (6H, m), 0. 87 (9H, m), 2. 50 (3H, d, J=5. 5), 2. 80 (1H, dd, J=11. 8, 4. 4), 2. 91 (1H, dd, J=11. 8, 7. 4), 4. 07 (2H, m), 4. 69 (1H, q, J=5. 5), 4. 86 (1H, dd, J=7. 4, 4. 4), 5. 15 (2H, s), 6. 77 (1H, d, J=1. 9), 6. 82 (1H, dd, J=6. 3, 2. 2), 7. 01 (1H, d,	

	J=8. 5), 7. 20 (1H, m), 7. 30~7. 48 (7H, m), 7. 52 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 89~8. 00 (2H, m), 8. 19 (1H, s)	
Intermed. 116	(CDC13) : 2. 34 (3H, s), 2. 64 (3H, s), 8. 21 (1H, dd, J=9. 1, 2. 2), 8. 81 (1H, d, J=2. 2), 8. 95 (1H, d, J=9. 1)	
Intermed. 117	(CDC13) : 2. 25 (3H, s), 2. 56 (3H, s), 7. 44 (2H, m), 7. 50 (1H, m)	
Intermed. 118	(CDC13) : 2. 26 (3H, s), 2. 60 (3H, s), 3. 05 (3H, s), 6. 79 (1H, s), 7. 90 (2H, m), 8. 24 (1H, dd, J=8. 1, 2. 5), 8. 55 (1H, br. s)	
Intermed. 119	(CDC13) : 2. 27 (3H, s), 3. 08 (3H, s), 4. 41 (2H, s), 6. 73 (1H, br. s), 7. 87~8. 09 (2H, m), 8. 31 (1H, dd, J=8. 8), 8. 58 (1H, d, J=10. 2)	
Intermed. 120	(DMSO-d6 ; HCl) : 2. 10 (3H, s), 2. 94 (3H, s), 3. 15 (2H, d, J=8. 2), 3. 48 (2H, m), 4. 39 (2H, m), 5. 01 (1H, m), 6. 26 (1H, m), 6. 84 (1H, d, J=8. 5), 7. 03 (1H, s), 7. 12 (1H, dd, J=7. 1, 6. 9), 7. 24~7. 33	497 (MH+)

	(2H, m), 7. 44 (2H, d, J=8. 5), 7. 56 (1H, m), 8. 01 (2H, d, J=6. 9), 8. 8~9. 1 (2H, m), 9. 62 (1H, m), 11. 18 (1H, s)	
Eksempel 82	(DMSO-d6 ; 2HCl) : 3. 02 (3H, s), 3. 2~3. 5 (4H, m), 4. 26 (2H, m), 4. 84 (1H, d, J=9. 3), 6. 8~7. 5 (8H, m), 7. 64 (1H, s), 7. 87 (1H, d, J=7. 7), 8. 01 (1H, d, J=8. 2), 9. 0~9. 6 (3H, br. s), 11. 3 (1H, s)	455 (MH+)
Intermed. 121	(CDCl3) : 2. 61 (3H, s), 2. 62 (3H, s), 4. 18 (2H, s), 5. 27 (2H, s), 7. 15 (3H, m), 7. 35~7. 44 (3H, m), 7. 47 (2H, d, J=8. 0), 8. 16 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 8. 57 (1H, d, J=2. 2)	
Intermed. 122	(CDCl3) : 2. 62 (3H, s), 4. 19 (2H, s), 4. 43 (2H, s), 5. 28 (2H, s), 7. 12~7. 20 (2H, m), 7. 18 (1H, d, J=8. 52), 7. 24~7. 50 (8H, m), 8. 20 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 8. 59 (1H, d, J=2. 2)	
Intermed. 123	(CDCl3) : 2. 59 (3H, s), 2. 72~2. 82 (1H, m), 3. 00~3. 08 (1H, m), 3. 10 (2H, m), 4. 13~4. 20 (4H, m), 4. 72~4. 77 (1H, m), 5. 16 (2H, s)	636 (MH+)

	, 6. 84 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 6. 91 (1H, d, J=2. 2), 7. 05 (1H, d, J=8. 5), 7. 13~7. 49 (13H, m), 7. 57 (1H, d, J=8. 2), 7. 93 (1H, d, J=8. 5), 7. 97 (1H, d, J=7. 7), 8. 01 (1H, d, J=1. 7)	
Eksempel 83	(DMSO-d6;HCl) : 2. 64 (3H, s), 3. 14 (2H, m), 3. 48 (2H, m), 4. 31 (2H, s), 4. 39 (2H, m), 5. 00 (1H, m), 6. 23 (1H, br. s), 6. 83 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 7. 02 (1H, d, J=1. 9), 7. 08~7. 15 (3H, m), 7. 26~7. 40 (6H, m), 7. 43 (1H, d, J=8. 5), 7. 51 (1H, dd, J=8. 8, 1. 9), 7. 80 (1H, d, J=1. 9), 7. 99 (1H, d, J=8. 8), 8. 80~9. 10 (2H, br), 10. 96 (1H, s), 11. 18 (1H, s)	546 (MH+)
Intermed. 124	(CDCl3) : 1. 39 (3H, t, J=7. 1), 1. 66 (3H, s), 3. 76 (2H, m), 4. 05 (2H, m), 4. 38 (2H, q, J=7. 1), 7. 56 (2H, d, J=8. 5), 8. 03 (2H, d, J=8. 5)	
Intermed. 125	(CDCl3) : 2. 61 (3H, s), 4. 79 (2H, s), 7. 46 (2H, d, J=8. 0), 7. 96 (2H, d, J=8. 2)	
Intermed.	(CDCl3) : 2. 14 (3H, s), 2. 61 (3H	

126	, s), 5. 17 (2H, s), 7. 45 (2H, d, J =8. 5), 7. 96 (2H, d, J=8. 5)	
Intermed. 127	(CDC13) : 2. 20 (3H, s), 2. 68 (3H , s), 5. 57 (2H, s), 7. 73 (1H, d, J =8. 2), 8. 22 (1H, dd, J=8. 2, 1. 6), 8. 65 (1H, d, J=1. 6)	
Intermed. 128	(CDC13) : 2. 10 (3H, s), 2. 56 (3H , s), 4. 18 (2H, br. s), 5. 12 (2H, s), 7. 27～7. 31 (3H, m)	
Intermed. 129	(CDC13) : 2. 11 (3H, s), 2. 62 (3H , s), 3. 12 (3H, s), 5. 18 (2H, s), 7. 52 (1H, d, J=8. 0), 7. 74 (1H, b r. s), 7. 79 (1H, dd, J=8. 0, 1. 6) , 8. 08 (1H, d, J=1. 6)	
Intermed. 130	(CDC13) : 2. 12 (3H, s), 3. 14 (3H , s), 4. 43 (2H, s), 5. 18 (2H, s), 7. 55 (1H, d, J=8. 0), 7. 80 (1H, b s), 7. 83 (1H, dd, J=8. 0, 1. 7), 8 . 12 (1H, d, J=1. 7)	
Intermed. 131	(DMSO-d6) : 2. 05 (3H, s), 2. 96 (3H, s), 2. 92～3. 00 (2H, m), 3. 28 ～3. 32 (2H, m), 4. 08～4. 13 (2H, m), 4. 67 (1H, br. s), 5. 15 (2H, s) , 5. 44 (1H, m), 6. 76 (1H, dd, J=8 . 2, 1. 9), 6. 96 (1H, d, J=1. 9), 7	500 (MH+)

	. 07～7. 13 (1H, m), 7. 24～7. 44 (4H, m), 7. 93～8. 00 (3H, m)	
Eksempel 84	(DMSO-d6;HCl) : 3. 02 (3H, s), 3. 25～3. 35 (2H, m), 3. 43～3. 53 (2H, m), 4. 36～4. 43 (2H, m), 4. 62 (2H, s), 5. 03 (1H, d, J=9. 1), 6. 26 (1H, bs), 6. 84 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 03 (1H, d, J=1. 9), 7. 12 (1H, dd, J=7. 1), 7. 24～7. 35 (2H, m), 7. 38 (1H, s), 7. 44 (1H, d, J=8. 0), 7. 47 (1H, d, J=8. 0), 8. 01 (1H, d, J=8. 2), 9. 06 (1H, s), 8. 90～9. 25 (2H, br), 11. 21 (1H, s)	470 (MH+)
Intermed. 132	(CDCl3) : 2. 61 (3H, s), 3. 06 (3H, s), 7. 66 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 71 (1H, d, J=8. 5), 8. 20 (1H, d, J=2. 2)	
Intermed. 133	(CDCl3) : 3. 09 (3H, s), 4. 42 (2H, s), 7. 68 (1H, dd, J=8. 4, 1. 8), 7. 75 (1H, d, J=8. 4), 8. 21 (1H, d, J=1. 8)	
Eksempel 85	(DMSO-d6;HCl) : 3. 07 (3H, s), 2. 98～3. 16 (2H, m), 3. 43～3. 55 (2H, m), 4. 35～4. 44 (2H, m), 5. 0～5. 08 (1H, m), 6. 38 (1H, br. s), 6.	520 (M+2)+

	84 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 03 (1H, d, J=2. 2), 7. 12 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0), 7. 24 (1H, dd, J=8. 0, 1. 9), 7. 30 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0), 7. 44 (1H, d, J=8. 0), 7. 52 (1H, d, J=1. 9), 7. 72 (1H, d, J=8. 0), 8. 00 (2H, d, J=8. 5), 8. 95~9. 08 (1H, m), 9. 10~9. 25 (1H, m), 9. 47 (1H, s), 11. 20 (1H, s)	
Intermed. 134	(CDC13) : 2. 64 (3H, s), 7. 80 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 8. 19 (1H, d, J=8. 2), 8. 36 (1H, d, J=2. 2)	
Intermed. 135	(CDC13) : 2. 54 (3H, s), 4. 25 (2H, br. s), 7. 01 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 7. 29 (1H, d, J=1. 9), 7. 74 (1H, d, J=8. 2)	
Intermed. 136	(CDC13) : 2. 60 (3H, s), 3. 06 (3H, s), 7. 51 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 7. 96 (1H, d, J=8. 2), 8. 16 (1H, d, J=1. 9)	
Intermed. 137	(CDC13) : 3. 09 (3H, s), 4. 41 (2H, s), 6. 76 (1H, br. s), 7. 53 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 8. 00 (1H, d, J=8. 2), 8. 18 (1H, d, J=2. 2)	
	(DMSO-d6 ; HCl) : 3. 08 (3H, s), 3	566

86	. 0～3. 1 (2H, m), 3. 45～3. 54 (2H, m), 4. 38～4. 47 (2H, m), 4. 98～5. 08 (1H, m), 6. 37 (1H, br. s), 6. 84 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 03 (1H, d, J=2. 2), 7. 06～7. 16 (2H, m), 7. 30 (1H, dd, J=8. 2, 8. 2), 7. 44 (1H, d, J=8. 2), 7. 46 (1H, d, J=2. 2), 7. 94 (1H, d, J=8. 2), 8. 01 (2H, d, J=8. 5), 8. 94～9. 06 (1H, br), 9. 10～9. 24 (1H, br), 9. 36 (1H, s), 11. 21 (1H, s)	(MH+)
Intermed. 138	(CDC13) : 2. 55 (3H, s), 2. 70 (3H, s), 4. 31 (2H, s), 5. 17 (2H, s), 6. 95 (1H, s), 7. 02 (1H, d, J=8. 5), 7. 15～7. 21 (2H, m), 7. 23～7. 31 (2H, m), 7. 33～7. 44 (6H, m), 7. 74 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 8. 14 (1H, d, J=2. 8)	
Intermed. 139	(CDC13) : 2. 72 (3H, s), 4. 33 (2H, s), 4. 37 (2H, s), 5. 18 (2H, s), 6. 98 (1H, s), 7. 04 (1H, d, J=8. 5), 7. 16～7. 22 (2H, m), 7. 25～7. 32 (2H, m), 7. 34～7. 43 (6H, m), 7. 77 (1H, dd, J=8. 8, 1. 9), 8. 14 (1H, d, J=2. 2)	
Intermed. 140	(DMSO-d6) : 2. 51 (3H, s), 2. 69 (2H, m), 2. 94 (2H, m), 4. 07 (2H, m	651 (MH+)

	), 4. 11 (2H, s), 4. 60 (1H, m), 5. 15 (2H, s), 6. 74 (1H, d, J=10. 7), 6. 94 (1H, m), 7. 03～7. 58 (16H, m), 7. 91～8. 00 (3H, m), 11. 08 (1H, s)	
Eksempel 87	(DMSO-d6;HCl) : 2. 57 (3H, s), 3. 00～3. 30 (2H, m), 3. 47 (2H, m), 4. 18 (2H, s), 4. 37 (2H, m), 4. 92 (1H, d, J=9. 6), 6. 14 (1H, br. s), 6. 82 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 91 (1H, d, J=8. 2), 7. 02～7. 12 (3H, m), 7. 18～7. 21 (2H, m), 7. 25～7. 35 (4H, m), 7. 41 (1H, d, J=2. 2) 7. 43 (1H, d, J=8. 0), 7. 97～8. 02 (2H, m)	561 (MH+)
Intermed. 141	(CDCl3) : 1. 09 (6H, t, J=7. 1), 2. 55 (3H, s), 3. 30 (4H, q, J=7. 1), 5. 17 (2H, s), 6. 91 (1H, bs), 6. 99 (1H, d, J=8. 5), 7. 36～7. 44 (5H, m), 7. 69 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 8. 02 (1H, d, J=2. 2)	
Intermed. 142	(CDCl3) : 1. 10 (6H, t, J=7. 4), 3. 31 (4H, q, J=7. 4), 4. 39 (2H, s), 5. 19 (2H, s), 6. 94 (1H, bs), 7. 02 (1H, d, J=8. 8), 7. 36～7. 44 (5H, m), 7. 72 (1H, dd, J=8. 8), 8. 03 (1H, d, J=2. 2)	

Intermed. 143	(DMSO-d6) : 0. 88 (6H, t, J=7. 1), 2. 68 (2H, d, J=5. 8), 2. 95 (2H, m), 3. 07 (4H, q, J=7. 1), 4. 09 (2H, m), 4. 58 (1H, m), 5. 13 (2H, s), 6. 76 (1H, d, J=6. 6), 6. 92~7. 14 (4H, m), 7. 24~7. 44 (7H, m), 7. 54 (2H, d, J=6. 9), 7. 90~8. 02 (2H, m)	603 (MH+)
Eksempel 88	(DMSO-d6;HCl) : 0. 95 (6H, t, J=7. 1), 3. 13 (4H, q, J=7. 1), 2. 95~3. 25 (2H, m), 3. 48 (2H, m), 4. 37 (2H, m), 4. 88 (1H, d, J=10. 2), 6. 11 (1H, br. s), 6. 80~6. 88 (2H, m), 6. 95~7. 04 (2H, m), 7. 12 (1H, dd, J=8. 0, 0. 8), 7. 27~7. 34 (2H, m), 7. 44 (1H, d, J=8. 0), 8. 01 (2H, d, J=8. 5), 8. 54 (1H, s), 8. 6~9. 1 (2H, br), 9. 85 (1H, s), 11. 19 (1H, s)	513 (MH+)
Intermed. 144	(CDCl3) : 2. 75 (6H, s), 4. 41 (2H, s), 5. 29 (2H, s), 7. 15 (1H, d, J=8. 8), 7. 35~7. 45 (3H, m), 7. 47~7. 52 (2H, m), 8. 17 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 8. 54 (1H, d, J=2. 2)	
Intermed. 145	(CDCl3) : 0. 52~0. 62 (6H, m), 0. 85~0. 94 (9H, m), 2. 71 (6H, s), 3	

	. 26～3. 35 (2H, m), 4. 76 (1H, t, J=6. 2), 5. 19 (2H, s), 7. 05 (1H, d, J=8. 5), 7. 32～7. 44 (3H, m), 7. 46～7. 55 (3H, m), 7. 90 (1H, d, J=2. 2)	
Intermed. 146	(CDC13) : 0. 48～0. 58 (6H, m), 0. 87 (9H, t, J=7. 8), 2. 71 (6H, s), 2. 74～2. 82 (1H, m), 2. 85～2. 91 (1H, m), 3. 04 (2H, m), 4. 13 (2H, m), 4. 8～4. 86 (1H, m), 5. 16 (2H, s), 6. 82 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 88 (1H, d, J=2. 2), 7. 01 (1H, d, J=8. 5), 7. 20 (1H, m), 7. 29～7. 42 (6H, m), 7. 45～7. 52 (2H, m), 7. 91 (1H, d, J=8. 5), 7. 96～7. 98 (2H, m), 8. 20 (1H, br. s)	
Intermed. 147	(DMSO-d6) : 2. 62 (2H, m), 2. 71～2. 75 (2H, m), 2. 95 (2H, m), 4. 08 (2H, m), 4. 65～4. 72 (1H, m), 5. 24 (2H, s), 5. 46 (1H, br. s), 6. 75 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 95 (1H, d, J=2. 2), 7. 10 (1H, dd, J=7. 7, 7. 7), 7. 24～7. 44 (6H, m), 7. 48～7. 54 (2H, m), 7. 57 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 78 (1H, d, J=2. 2), 7. 95 (1H, d, J=8. 5), 7. 98 (1H, d, J=8. 2), 11. 10 (1H, s)	560 (MH+)

Eksempel 89	(DMSO-d6;HCl) : 2. 71 (6H, s), 2. 76～2. 82 (2H, m), 3. 02 (2H, m), 4. 13 (2H, m), 4. 64～4. 70 (1H, m), 6. 76 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 96 (1H, d, J=2. 2), 7. 01 (1H, d, J=8. 2), 7. 10 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0), 7. 28 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0), 7. 38～7. 45 (2H, m), 7. 65 (1H, d, J=2. 2), 7. 96 (1H, d, J=8. 5), 7. 98 (1H, d, J=8. 0), 8. 28 (1H, br. s), 11. 15 (1H, s)	470 (MH+)
Intermed. 148	(CDCl3) : 2. 70 (1H, d, J=8. 5), 2. 81 (1H, d, J=8. 5), 2. 90 (3H, s), 3. 04 (2H, m), 3. 25 (3H, s), 4. 12 (2H, t, J=4. 7), 4. 32 (1H, dd, J=8. 5, 4. 7), 5. 07 (2H, s), 6. 82 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 88 (1H, s), 6. 96 (1H, d, J=8. 2), 7. 09 (1H, dd, J=8. 5, 1. 7), 7. 19 (1H, dd, J=8. 8, 1. 4), 7. 29～7. 45 (7H, m), 7. 51 (1H, d, J=1. 9), 7. 90 (1H, d, J=8. 5), 7. 96 (1H, d, J=7. 7), 8. 29 (1H, m)	560 (MH+)
Eksempel 90	(DMSO-d6;HCl) : 2. 96 (3H, s), 3. 19 (3H, s), 3. 23 (2H, d, J=6. 6), 3. 46 (2H, m), 4. 37 (2H, m), 4. 54 (1H, t, J=6. 6), 6. 84 (1H, dd, J=8. 5, 1. 9), 6. 96 (1H, d, J=8. 5)	470 (MH+)

	, 7. 01～7. 08 (2H, m), 7. 12 (1H, dd, J=7. 4, 7. 4), 7. 23 (1H, m), 7. 30 (1H, m), 7. 44 (1H, d, J=8. 0), 8. 01 (2H, d, J=8. 2), 8. 85 (1H, s), 8. 96 (1H, br. s), 10. 15 (1H, s), 11. 19 (1H, s)	
Eksempel 91	(DMSO-d6;HCl) : 2. 96 (3H, s), 3. 18 (3H, s), 3. 18 (1H, m), 3. 31 (1H, m), 3. 40 (2H, m), 4. 38 (2H, m), 4. 48 (1H, m), 6. 95 (1H, d, J=8. 0), 7. 05 (1H, m), 7. 16 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 22 (1H, d, J=2. 2), 7. 46 (2H, m), 7. 68 (1H, d, J=2. 2), 7. 98 (1H, m), 8. 27 (2H, m), 8. 82 (1H, br. s), 10. 12 (1H, br. s)	487 (MH+)
Eksempel 92	(DMSO-d6;2HCl) : 2. 94 (3H, s), 3. 17 (3H, s), 3. 22 (2H, m), 3. 46 (2H, m), 4. 38 (2H, m), 4. 51 (1H, m), 6. 81～6. 90 (2H, m), 7. 03 (2H, dd, J=6. 3, 2. 2), 7. 12 (2H, dd, J=7. 4, 7. 4), 7. 27～7. 33 (1H, m), 7. 44 (1H, d, J=8. 0), 8. 01 (2H, d, J=8. 5), 8. 8～9. 2 (3H, br), 11. 20 (1H, s)	469 (MH+)

Tabell 2

Forbindelse	* Intrinsisk aktivitet	ED_{50} (nM)
Isoproterenol	100	140
BRL37344	29	104
CL316, 243	9	1700
Eksempel 1	80	340
Eksempel 2	120	0. 18
Eksempel 4	80	0. 52
Eksempel 5	114	66
Eksempel 6	119	33
Eksempel 7	95	18
Eksempel 8	47	720
Eksempel 9	85	750
Eksempel 10	47	150
Eksempel 11	95	26
Eksempel 12	113	0. 14
Eksempel 13	110	2. 7
Eksempel 14	97	2. 8
Eksempel 15	88	110
Eksempel 16	99	30
Eksempel 17	53	910
Eksempel 18	90	32
Eksempel 25	95	2. 1
Eksempel 28	97	1000
Eksempel 29	120	250
Eksempel 30	110	1700
Eksempel 31	100	2200
Eksempel 32	98	1600

Eksempel 34	37	4600
Eksempel 35	90	520
Eksempel 38	76	0.006
Eksempel 40	97	200
Eksempel 41	63	600
Eksempel 43	104	85
Eksempel 45	89	17
Eksempel 47	86	2000
Eksempel 48	73	220
Eksempel 50	85	0.94
Eksempel 52	78	2.6
Eksempel 54	109	8.4
Eksempel 55	76	230
Eksempel 56	97	630
Eksempel 57	68	230
Eksempel 58	91	550
Eksempel 62	106	210
Eksempel 66	106	72
Eksempel 67	109	28
Eksempel 68	92	38
Eksempel 69	94	0.016
Eksempel 70	76	300
Eksempel 71	97	180
Eksempel 72	80	0.00003
Eksempel 73	102	0.038
Eksempel 74	114	0.74
Eksempel 75	105	88
Eksempel 76	131	520
Eksempel 77	100	21
Eksempel 78	110	51

Eksempel 79	107	1.2
Eksempel 80	110	57
Eksempel 81	98	6.2
Eksempel 82	130	2800
Eksempel 83	79	740
Eksempel 84	71	58
Eksempel 85	70	56
Eksempel 87	138	84
Eksempel 88	86	390
Eksempel 89	73	350
Eksempel 90	102	190
Eksempel 92	81	280

* Relativ aktivitet for isoproterenol

Tabell 3

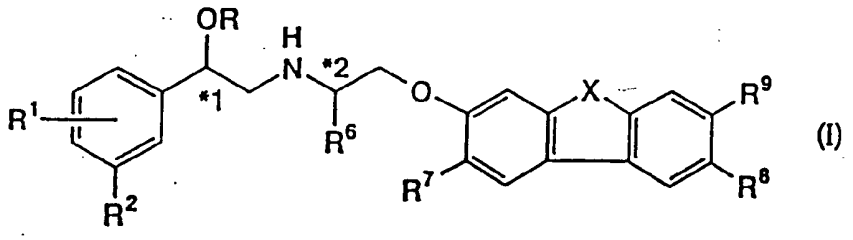
Forbindelse	* Intrinsisk aktivitet	ED_{50} (nM)
Isoproterenol	100	1.7
Eksempel 2	82	56
Eksempel 4	88	0.7
Eksempel 7	90	1200
Eksempel 9	106	250
Eksempel 25	70	510
Eksempel 31	103	7700
Eksempel 32	94	290
Eksempel 38	103	2.6
Eksempel 40	92	13

Eksempel 41	109	240
Eksempel 43	77	4
Eksempel 50	112	0.19
Eksempel 52	100	0.38
Eksempel 54	118	25
Eksempel 67	94	54
Eksempel 69	107	0.65
Eksempel 71	88	110
Eksempel 72	96	0.54
Eksempel 92	126	1900

* Relativ aktivitet for isoproterenol

Patentkrav

1. Forbindelse,
karakterisert ved den generelle formel (I):



(I)

eller et salt derav, hvor R representerer et hydrogenatom eller metyl, R^1 står for et hydrogenatom, halogenatom, hydroksy, benzyloksy, amino eller hydroksymetyl, R^2 står for et hydrogenatom, hydroksymetyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ eller nitro, hvor R^3 er et hydrogenatom, metyl, SO_2R^5, formyl eller $CONHR^{6'}$, hvor R^5 er C_1-C_4 alkyl, benzyl eller $NR^4R^{4'}$, og $R^{6'}$ er et hydrogenatom eller C_1-C_4 alkyl, og R^4 og $R^{4'}$ kan være like eller forskjellig fra hverandre, og hver står for et hydrogenatom, C_1-C_4 alkyl eller benzyl, R^6 representerer et hydrogenatom eller C_1-C_4 alkyl, X er et sekundært nitrogenatom, oksygenatom, svovelatom eller metylen, og hvis X er et sekundært nitrogenatom, oksygenatom eller svovelatom, står R^9 for et hydrogenatom, og enten R^7 eller R^8 er et hydrogenatom og den andre er et hydrogenatom, amino, acetylamino eller hydroksy, eller hvis X er metylen, er både R^7 og R^8 et hydrogenatom, og R^9 står for et hydrogenatom, amino, acetylamino eller hydroksy, *1 indikerer et asymmetrisk karbonatom, og *2 indikerer at karbonatomet er asymmetrisk, forutsatt at R^6 er C_1-C_4 alkyl.

2. Forbindelse i følge krav 1,
karakterisert ved at R representerer et hydrogenatom, R^1 står for et hydrogenatom, halogenatom, hydroksy, benzyloksy, amino eller hydroksymetyl, R^2 står for et hydrogenatom,

hydroksymetyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ eller nitro, hvor R^3 er et hydrogenatom, metyl, SO_2R^5, formyl eller $CONHR^{6'}$, hvor R^5 er C_1-C_4 alkyl, benzyl eller $NR^4R^{4'}$, og $R^{6'}$ er et hydrogenatom eller C_1-C_4 alkyl, og R^4 og $R^{4'}$ kan være like eller forskjellig fra hverandre, og hver står for et hydrogenatom, C_1-C_4 alkyl eller benzyl, R^6 representerer et hydrogenatom eller C_1-C_4 alkyl, X er et sekundært nitrogenatom, oksygenatom, svovelatom eller metylen, og hvis X er et sekundært nitrogenatom, oksygenatom eller svovelatom, står R^9 for et hydrogenatom, og enten R^7 eller R^8 er et hydrogenatom og den andre er et hydrogenatom, amino, acetylamino eller hydroksy, eller hvis X er metylen, er både R^7 og R^8 et hydrogenatom, og R^9 står for et hydrogenatom, amino, acetylamino eller hydroksy, *1 indikerer et asymmetrisk karbonatom, og *2 indikerer at karbonatomet er asymmetrisk, forutsatt at R^6 er C_1-C_4 alkyl.

3. Forbindelse i følge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at R representerer et hydrogenatom, R^1 står for et hydrogenatom, fluoratom, kloratom, hydroksy eller benzyloksy, R^2 står for et hydrogenatom, hydroksymetyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ eller nitro, hvor R^3 er et hydrogenatom, metyl, SO_2R^5, formyl eller $CONHR^{6'}$, og enten R^4 eller $R^{4'}$ er et hydrogenatom, og den andre er et hydrogenatom, C_1-C_4 alkyl eller benzyl, idet R^5 er C_1-C_4 alkyl, benzyl eller dimetylamino, og $R^{6'}$ er et hydrogenatom eller C_1-C_4 alkyl, R^6 representerer et hydrogenatom eller C_1-C_4 alkyl, X er et sekundært nitrogenatom, oksygenatom, svovelatom eller metylen, og hvis X er et sekundært nitrogenatom, oksygenatom eller svovelatom, står R^9 for et hydrogenatom, og enten R^7 eller R^8 er et hydrogenatom og den andre er et hydrogenatom, amino, acetylamino eller hydroksy, eller hvis X er metylen, er både R^7 og R^8 et hydrogenatom, og R^9 står for et hydrogenatom, amino, acetylamino eller hydroksy, *1 indikerer et asymmetrisk karbonatom, og *2 indikerer at

karbonatomet er asymmetrisk, forutsatt at R^6 er C_1-C_4 alkyl.

4. Forbindelse i følge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at R representerer et hydrogenatom, R^1 står for et hydrogenatom, halogenatom, hydroksy eller benzyloksy, R^2 står for hydroksymetyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ eller nitro, hvor R^3 er et hydrogenatom, metyl, SO_2R^5, formyl eller $CONHR^{6'}$, og R^4 og $R^{4'}$ kan være like eller forskjellig fra hverandre og står hver for et hydrogenatom, C_1-C_4 alkyl eller benzyl, hvor R^5 er C_1-C_4 og alkyl, benzyl eller $NR^4R^{4'}$, og $R^{6'}$ er et hydrogenatom eller C_1-C_4 alkyl, R^6 representerer et hydrogenatom eller C_1-C_4 alkyl, X er et sekundært nitrogenatom, oksygenatom, svovelatom eller metylen, og hvis X er et sekundært nitrogenatom, oksygenatom eller svovelatom, står R^9 for et hydrogenatom, og enten R^7 eller R^8 er et hydrogenatom og den andre er et hydrogenatom, amino, acetylamino eller hydroksy, eller hvis X er metylen, er både R^7 og R^8 et hydrogenatom, og R^9 står for et hydrogenatom, amino, acetylamino eller hydroksy, *1 indikerer et asymmetrisk karbonatom, og *2 indikerer at karbonatomet er asymmetrisk, forutsatt at R^6 er C_1-C_4 alkyl.

5. Forbindelse i følge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at både R og R^1 representerer et hydrogenatom, R^2 står for hydroksymetyl, NHR^3 eller $SO_2NR^4R^{4'}$, hvor R^3 er et hydrogenatom, metyl, SO_2R^5, formyl eller $CONHR^{6'}$, og R^4 og $R^{4'}$ kan være like eller forskjellig fra hverandre, og hver står for et hydrogenatom, C_1-C_4 alkyl eller benzyl, hvor R^5 er C_1-C_4 alkyl, benzyl eller $NR^4R^{4'}$.

6. Forbindelse i følge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at R betegner et hydrogenatom, R^1 står for et halogenatom eller hydroksy, R^2 står for $NHSO_2R^5$ eller $SO_2NR^4R^{4'}$, hvor R^5 er

C_1-C_4 alkyl, benzyl eller $NR^4R^{4'}$, og R^4 og $R^{4'}$ kan være like eller forskjellig fra hverandre og står hver for et hydrogenatom, C_1-C_4 alkyl eller benzyl.

7. Forbindelse i følge krav 2,
karakterisert ved at forbindelsen er valgt fra gruppen bestående av:
(R)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
(S)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(3-hydroksy-9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(3-amino-9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(6-amino-9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(6-hydroksy-9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
(R)-N-[3-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]fenyl]metansulfonamid,
(S)-N-[3-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]fenyl]metansulfonamid,
N-[3-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]fenyl]metansulfonamid,
N-metyl-3-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]benzensulfonamid,
N-metyl-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksy]benzensulfonamid,
(R)-N-[5-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
(S)-N-[5-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-

etyl]-2-(benzyloksy)fenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-klorfenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-fluorfenyl]metansulfonamid,
N-[3-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]fenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(7-acetylaminofluoren-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(7-aminofluoren-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
N-[3-[2-[2-(7-acetylaminofluoren-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]fenyl]metansulfonamid,
N-[3-[2-[2-(7-aminofluoren-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]fenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-hydroksyfenyl]formamid,
N-[3-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]fenyl]formamid,
N-[3-[2-[[1-(9H-karbazol-2-yloksy)propan-2R-yl]amino]-1-hydroksyetyl]fenyl]metansulfonamid,
2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-(4-hydroksy-3-nitrophenyl)etanol,
2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-(3-amino-4-hydroksyfenyl)etanol,
N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-(benzyloksy)fenyl]urea,
N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-hydroksyfenyl]urea,
N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-(benzyloksy)fenyl]formamid,
N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-(benzyloksy)fenyl]-N,N-dimetylsulfamid,
N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamid,
2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-[3-(metyl-amino)-4-(benzyloksy)fenyl]etanol,
2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-[3-(metyl-

amino)-4-hydroksyfenyl]etanol,
N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-hydroksyfenyl]-2-propanesulfonamid,
2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-(3-nitro-fenyl)etanol,
N'-[3-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]fenyl]-N,N-dimetylsulfamid,
2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-(3-amino-fenyl)etanol,
2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-[3-(hydroksymetyl)-4-hydroksyfenyl]etanol,
N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-3-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
N-[3-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
N-[3-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-4-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
(R)-N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamid,
(S)-N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamid,
N-[3-[2-[2-(6-acetylamino-9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]fenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(6-acetylamino-9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
(R)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-fluorfenyl]metansulfonamid,
(S)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-fluorfenyl]metansulfonamid,
(R)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-klorfenyl] metansulfonamid,
(S)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-khlorofenyl]metansulfonamid,
N,N-dimetyl-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksy]benzensulfonamid,
N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksy-etyl]-2-jodfenyl]metansulfonamid,

N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-fluorfenyl]-N,N-dimetylsulfamid,
N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-klorfenyl]-N,N-dimetylsulfamid,
(R)-N-metyl-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksy]benzensulfonamid,
(R)-N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-(hydroksymetyl)fenyl]metansulfonamid,
(R)-N-[3-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]fenyl]metansulfonamid,
N'-[5-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamid,
(R)-N'-[5-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamid,
(S)-N'-[5-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamid,
N-[5-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-fluorfenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-klorfenyl] metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(dibenzotiofen-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
N'-[5-[2-[2-(dibenzotiofen-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamid,
N-[3-[2-[2-(dibenzotiofen-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]fenyl]metansulfonamid,
(R)-N-[5-[2-[2-(dibenzotiofen-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(dibezotiofen-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-fluorfenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(dibenzotiofen-3-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-klorfenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(7-aminofluoren-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
N'-[5-[2-[2-(7-acetylaminofluoren-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]-N,N-dimetylsulfamid,
N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-aminofenyl]-N-benzyl-N-metylsulfamid,

N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-aminofenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-Yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksymetylfenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-bromfenyl]metansulfonamid,
N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl1-2-hydroksyfenyl]-N-benzyl-N-metylsulfamid og
N'-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-hydroksyetyl]-2-hydroksyfenyl]-N,N-dietylsulfamid.

8. Forbindelse i følge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at R representerer et hydrogenatom, R^1 står for et hydrogenatom, halogenatom eller hydroksy, R^2 står for et hydrogenatom, R^6 representerer et hydrogenatom eller C_1-C_4 alkyl, X er et sekundært nitrogenatom, oksygenatom, svovelatom eller metylen, og hvis X er et sekundært nitrogenatom, oksygenatom eller svovelatom, står R^9 for et hydrogenatom, og enten R^7 eller R^8 er et hydrogenatom og den andre er et hydrogenatom, amino, acetylamino eller hydroksy, eller hvis X er metylen, er både R^7 og R^8 et hydrogenatom, og R^9 står for et hydrogenatom, amino, acetylamino eller hydroksy, *1 indikerer et asymmetrisk karbonatom, og *2 indikerer at karbonatomet er asymmetrisk, forutsatt at R^6 er C_1-C_4 alkyl.

9. Forbindelse i følge krav 8, k a r a k t e r i s e r t v e d at forbindelsen er valgt fra gruppen bestående av:
2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-(4-hydroksyfenyl)etanol,
2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-(2-fluorfenyl)etanol,
2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-(2-hydroksyfenyl)etanol,

(R, R)-2-[N-[1-(9H-karbazol-2-yloksy)propan-2-yl]amino]-1-fenyl]etanol,
[2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-fenyl]etanol,
(R)-[2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-fenyl]etanol,
(S)-[2-[N-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-fenyl]etanol,
[2-[N-[2-(3-acetylamino-9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-fenyl]etanol,
[2-[N-[2-(3-amino-9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-fenyl]etanol,
[2-[N-[2-(3-hydroksy-9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-fenyl]etanol,
[2-[N-[2-(6-amino-9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-fenyl]etanol,
[2-[N-[2-(6-acetylamino-9H-karbazol-2-yloksy)etyl]amino]-1-fenyl]etanol,
[2-[N-[1-(9H-karbazol-2-yloksy)propan-2-yl]amino]-1-fenyl]etanol og
[2-[N-[2-(dibenzofuran-3-yloksy)etyl]amino]-1-fenyl]etanol.

10. Forbindelse i følge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at R representerer metyl, R^1 står for et hydrogenatom, halogenatom, hydroksy, amino eller hydroksymetyl, og R^2 står for NHR^3 eller $SO_2NR^4R^{4'}$, hvori R^3 representerer SO_2R^5, hvor R^5 er C_1-C_4 alkyl, benzyl eller $NR^4R^{4'}$, og R^4 og $R^{4'}$ kan være like eller forskjellig fra hverandre, og hver står for et hydrogenatom, C_1-C_4 alkyl eller benzyl, R^6 representerer et hydrogenatom eller C_1-C_4 alkyl, X er et sekundært nitrogenatom, oksygenatom, svovelatom eller metylen, og hvis X er et sekundært nitrogenatom, oksygenatom eller svovelatom, står R^9 for et hydrogenatom, og enten R^7 eller R^8 er et hydrogenatom og den andre er et hydrogenatom, amino, acetylamino eller hydroksy, eller hvis X er metylen, er både R^7 og

R^8 et hydrogenatom, og R^9 står for et hydrogenatom, amino, acetylamino eller hydroksy, *1 indikerer et asymmetrisk karbonatom, og *2 indikerer at karbonatomet er asymmetrisk, forutsatt at R^6 er C_1-C_4 alkyl.

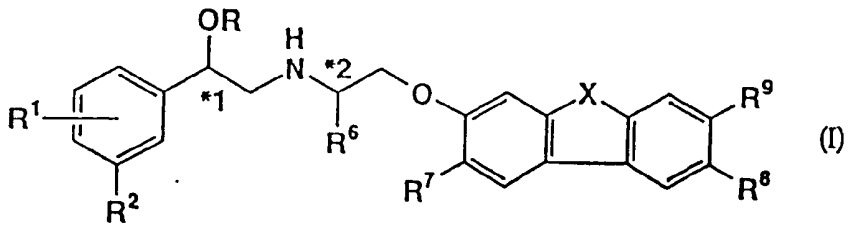
11. Forbindelse i følge krav 10, k a r a k t e r i s e r t v e d at forbindelsen er valgt fra gruppen bestående av:
N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-metoksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(dibenzotiofen-3-yloksy)etylamino]-1-metoksyetyl]-2-hydroksyfenyl]metansulfonamid,
N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-metoksyetyl]-2-aminofenyl]metansulfonamid og
N-[5-[2-[2-(9H-karbazol-2-yloksy)etylamino]-1-metoksyetyl]-2-klorfenyl]metansulfonamid.

12. Anvendelse av forbindelse i følge krav 1 til fremstilling av et medikament.

13. Medikamentsammensetning, k a r a k t e r i s e r t v e d at den som effektiv komponent inneholder en forbindelse i følge krav 1 samt en bærer som er medisinsk akseptabel for den effektive komponent.

14. Anvendelse av forbindelse i følge krav 1 for fremstilling av et medikament for terapeutisk eller forebyggende behandling av diabetes, fedme eller hyperlipemi.

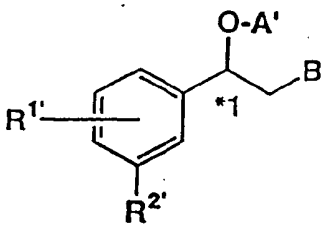
15. Fremgangsmåte for å fremstille en forbindelse representert ved den generelle formel (I):



(I)

hvor R representerer et hydrogenatom, R^1 står for et hydrogenatom, halogenatom, hydroksy, benzyloksy, amino eller hydroksymetyl, R^2 står for et hydrogenatom, hydroksymetyl, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ eller nitro, hvor R^3 er et hydrogenatom, metyl, SO_2R^5, formyl eller $CONHR^{6'}$, hvor R^5 er C_1-C_4 alkyl, benzyl eller $NR^4R^{4'}$, og $R^{6'}$ er et hydrogenatom eller C_1-C_4 alkyl, og R^4 og $R^{4'}$ kan være like eller forskjellig fra hverandre, og hver står for et hydrogenatom, C_1-C_4 alkyl eller benzyl, R^6 representerer et hydrogenatom eller C_1-C_4 alkyl, X er et sekundært nitrogenatom, oksygenatom, svovelatom eller metylen, og hvis X er et sekundært nitrogenatom, oksygenatom eller svovelatom, står R^9 for et hydrogenatom, og enten R^7 eller R^8 er et hydrogenatom og den andre er et hydrogenatom, amino, acetylamino eller hydroksy, eller hvis X er metylen, er både R^7 og R^8 et hydrogenatom, og R^9 står for et hydrogenatom, amino, acetylamino eller hydroksy, *1 indikerer et asymmetrisk karbonatom, og *2 indikerer at karbonatomet er asymmetrisk, forutsatt at R^6 er C_1-C_4 alkyl,

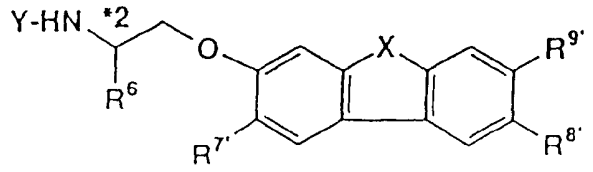
k a r a k t e r i s e r t v e d at en forbindelse representert ved den generelle formel (II):



(II)

[hvor $R^{1'}$ representerer et hydrogenatom, halogenatom, en beskyttet hydroksylgruppe beskyttet med en beskyttende gruppe A, en beskyttet aminogruppe beskyttet med en acetylgruppe eller en beskyttet hydroksymetylgruppe beskyttet med en acetylgruppe, $R^{2'}$ står for et hydrogenatom, for en beskyttet hydroksymetylgruppe hvor hydroksylgruppen er beskyttet

av en beskyttende gruppe A''', for $NHR^{3'}$, $SO_2NR^4R^{4'}$ eller for nitro, hvor $R^{3'}$ representerer en beskyttende gruppe for aminogruppen, metyl, SO_2R^5, formyl eller $CONHR^{6'}$, idet R^5 er C_1-C_4 alkyl, benzyl eller $NR^4R^{4'}$, og $R^{6'}$ er et hydrogenatom eller C_1-C_4 alkyl, R^4 og $R^{4'}$ kan være like eller forskjellig fra hverandre og står for et hydrogenatom, C_1-C_4 alkyl eller benzyl, R^6 betegner et hydrogenatom eller C_1-C_4 alkyl, A' representerer en beskyttende gruppe for hydroksylgruppen, B er et bromatom eller jodatom, og *1 indikerer et asymmetrisk karbonatom] omsettes med en forbindelse representert ved den generelle formel (III):

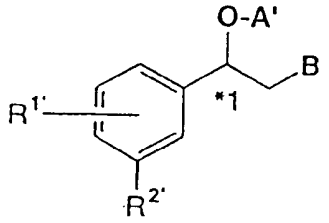


(III)

[hvor Y representerer et hydrogenatom, R^6 er et hydrogenatom eller C_1-C_4 alkyl, X er et sekundært nitrogenatom, oksygenatom, svovelatom eller metylen, og i tilfelle X er et sekundært nitrogenatom, oksygenatom eller svovelatom, er $R^{9'}$ et hydrogenatom, og enten $R^{7'}$ eller $R^{8'}$ er et hydrogenatom og den andre er et hydrogenatom, acetylamino eller en beskyttet hydroksylgruppe beskyttet av en beskyttende gruppe A'', eller i tilfelle X er metylen, er både $R^{7'}$ og $R^{8'}$ et hydrogenatom, og $R^{9'}$ står for et hydrogenatom, acetylamino eller en beskyttet hydroksylgruppe beskyttet av en beskyttende gruppe A'', og *2 indikerer at karbonatomet er asymmetrisk, forutsatt at R^6 er C_1-C_4 alkyl], hvoretter de beskyttende grupper A, A', A'', A''' samt den beskyttende gruppe for aminogruppen i $R^{3'}$ og den beskyttende acetylgruppe i $R^{1'}$ elimineres for beskyttes, med det forbehold at den beskyttende gruppe A ikke elimineres hvis A er benzyl og R^1 er benzyloksy.

16. Forbindelse,

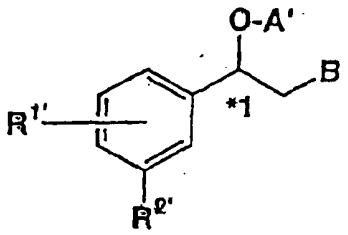
k a r a k t e r i s e r t v e d ved den generelle formel (II):



(II)

hvor $R^{1'}$ representerer et hydrogenatom, halogenatom, en beskyttet hydroksygruppe beskyttet med en beskyttende gruppe A, en beskyttet aminogruppe beskyttet med en acetylgruppe eller en beskyttet hydroksymetylgruppe beskyttet med en acetylgruppe, $R^{2'}$ står for $SO_2NR^4R^{4'}$ eller nitro, A' representerer en beskyttende gruppe for hydroksygruppen, R^4 og $R^{4'}$ kan være like eller forskjellig fra hverandre og står hver for et hydrogenatom, C_1-C_4 alkyl eller benzyl, B er et bromatom eller jodatom, og *1 indikerer et asymmetrisk karbonatom med en absolutt konfigurasjon av (R).

17. Fremgangsmåte for å fremstille en forbindelse representert ved den generelle formel (II):



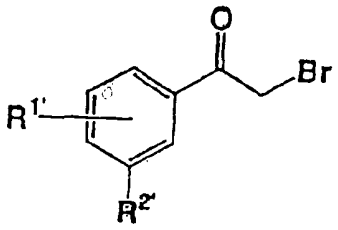
(II)

hvor $R^{1'}$ representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en hydroksylgruppe beskyttet med en beskyttende gruppe A, en aminogruppe beskyttet med en acetylgruppe, eller en hydroksymetylgruppe beskyttet med en acetylgruppe, $R^{2'}$ står for $SO_2NR^4R^{4'}$ eller en nitrogruppe, hvor R^4 og

$R^{4'}$, som kan være like eller forskjellig fra hverandre, uavhengig er et hydrogenatom, en C_1-C_4 alkylgruppe eller en benzylgruppe, A' representerer en beskyttende gruppe for hydroksylgruppen, B er et bromatom eller jodatom, *1 indikerer et asymmetrisk karbonatom med en absolutt konfigurasjon av (R),

fremgangsmåten omfatter de følgende trinn:

(1) å utsette en forbindelse representert ved den generelle formel (V)



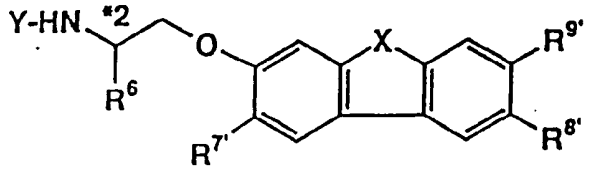
(V)

hvori $R^{1'}$ of $R^{2'}$ hver er som definert over, for asymmetrisk reduksjon;

(2) valgfritt å substituere bromatomet med et jodatom; og

(3) å beskytte hydroksylgruppen dannet i trinn (1) for å danne forbindelsen med formel (II).

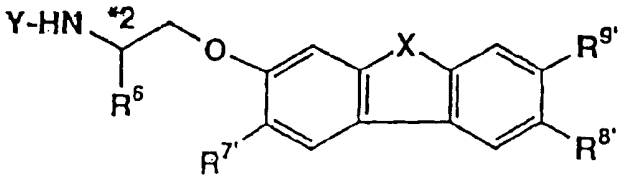
18. Forbindelse,
k a r a k t e r i s e r t v e d den generelle formel (III):



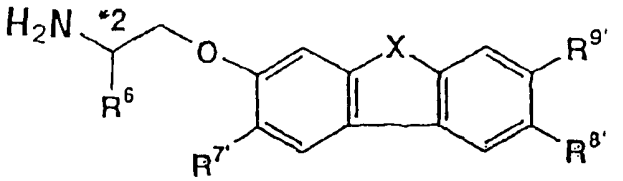
(III)

hvor Y representerer et hydrogenatom eller en beskyttende gruppe for aminogruppen, R^6 er et hydrogenatom eller C_1-C_4 alkyl, X er et sekundært nitrogenatom, oksygenatom, svovelatom eller metylen, og i tilfelle X er et sekundært nitrogenatom, oksygenatom eller svovelatom, er $R^{9'}$ et hydrogenatom, og enten $R^{7'}$ eller $R^{8'}$ er et hydrogenatom og den andre er et hydrogenatom, acetylamino eller en beskyttet hydroksylgruppe beskyttet av en beskyttende gruppe A'', eller i tilfelle X er metylen, er både $R^{7'}$ og $R^{8'}$ et hydrogenatom, og $R^{9'}$ står for et hydrogenatom, acetylamino eller en beskyttet hydroksylgruppe beskyttet av en beskyttende gruppe A'', og *2 indikerer at karbonatomet er asymmetrisk, forutsatt at R^6 er C_1-C_4 alkyl.

19. Fremgangsmåte for å produsere en forbindelse representert ved den generelle formel (III') eller (III''):



(III')

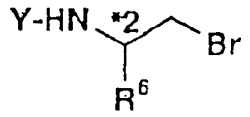


(III'')

hvori Y representerer en beskyttende gruppe for aminogruppen, R^6 er et hydrogenatom eller C_1-C_4 alkylgruppe, og *2 indikerer at karbonatomet er asymmetrisk, når R^6 er en C_1-C_4 alkylgruppe, X er et sekundært nitrogenatom, et oksygenatom, et svovelatom eller metylen, og i tilfelle X er et sekundært nitrogenatom, oksygenatom eller svovelatom, er $R^{9'}$ et hydrogenatom, og enten $R^{7'}$ eller $R^{8'}$ er et hydrogenatom og den andre er et hydrogenatom, en acetylaminogruppe eller en hydroksylgruppe beskyttet av en beskyttende gruppe A'', eller i tilfelle X er metylen, er både $R^{7'}$ og $R^{8'}$ hver et hydrogenatom, og $R^{9'}$ står for et hydrogenatom, en acetylaminogruppe eller en hydroksylgruppe beskyttet av en beskyttende gruppe A'',

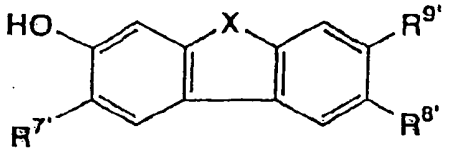
fremgangsmåten omfatter de følgende trinn:

(1) å reagere en forbindelse representert ved den generelle formel (VII)



(VII)

hvori Y, R^6 og *2 hver er som definert over, med en forbindelse representert ved den generelle formel (VIII)

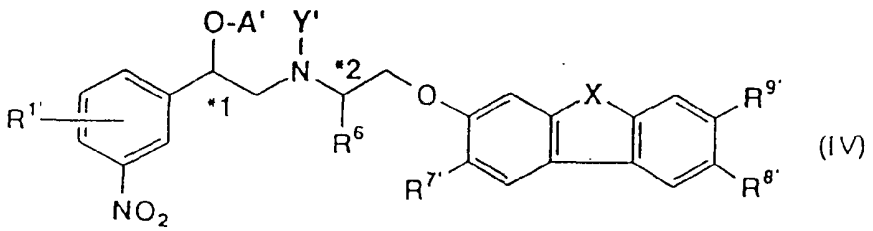


(VIII)

hvori X, $R^{7'}$, $R^{8'}$ og $R^{9'}$ hver er som definert over, for å produsere forbindelsen med formel (III'); og

(2) valgfritt å avbeskytte den beskyttende gruppe for aminogruppen for å danne forbindelsen med formel (III'').

20. Forbindelse,
k a r a k t e r i s e r t v e d den generelle formel (IV):

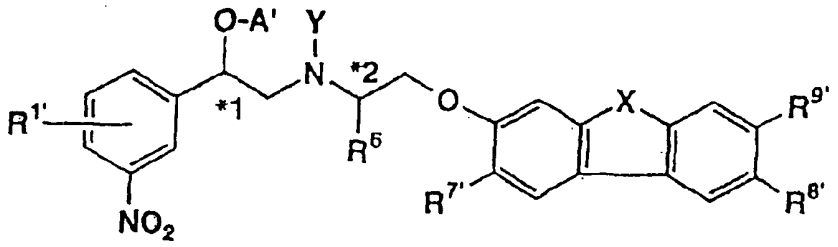


(IV)

hvor $R^{1'}$ representerer et hydrogenatom, halogenatom, en en beskyttet hydroksylgruppe beskyttet med en beskyttende gruppe A, en beskyttet aminogruppe beskyttet med en acetylgruppe eller en beskyttet hydroksymetylgruppe, i hvilken hydroksylgruppen er beskyttet med en acetylgruppe, R^6 står for et hydrogenatom eller C_1-C_4 alkyl, Y' er et hydrogenatom eller en beskyttende gruppe for aminogruppen, X er et sekundært nitrogenatom, oksygenatom, svovelatom eller metylen, og hvis X er et sekundært nitrogenatom, oksygenatom eller svovelatom, er $R^{9'}$ et hydrogenatom, og enten $R^{7'}$ eller $R^{8'}$ er et hydrogenatom og den andre er acetylamino eller en beskyttet hydroksylgruppe beskyttet med en beskyttende gruppe A'', eller hvis X er metylen, er både $R^{7'}$ og $R^{8'}$ et hydrogenatom, og $R^{9'}$ er et hydrogenatom, acetylamino eller en beskyttet hydroksylgruppe beskyttet med en beskyttende gruppe A'', A' representerer en beskyttende gruppe for hydroksylgruppen, *1 indikerer et asymmetrisk karbon-

atom, og *2 indikerer at karbonatomet er asymmetrisk, forutsatt at R^6 er C_1-C_4 alkyl.

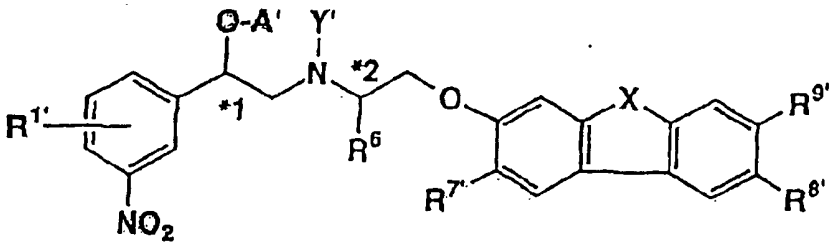
21. Fremgangsmåte for å produsere en forbindelse representert ved den generelle formel (IV') eller (IV):



(IV')

hvor $R^{1'}$ representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en hydroksylgruppe beskyttet med en beskyttende gruppe A, en aminogruppe beskyttet med en acetylgruppe eller en hydroksymetylgruppe beskyttet med en acetylgruppe, R^6 representerer et hydrogenatom eller en C_1-C_4 alkylgruppe, Y representerer et hydrogenatom, A' representerer en beskyttende gruppe for hydroksylgruppen, *1 indikerer et asymmetrisk karbonatom, *2 indikerer et asymmetrisk karbonatom når R^6 er en C_1-C_4 alkylgruppe, X representerer et sekundært nitrogenatom, et oksygenatom, et svovelatom, eller metylen, og når X er et sekundært nitrogenatom, oksygenatom eller svovelatom, er $R^{9'}$ et hydrogenatom og en av $R^{7'}$ og $R^{8'}$ er et hydrogenatom og de andre representerer et hydrogenatom, en acetylaminogruppe eller en hydroksylgruppe beskyttet av en beskyttende gruppe A'', eller når X er metylen, da er $R^{7'}$ og $R^{8'}$ hver et

hydrogenatom, og $R^{9'}$ representerer et hydrogenatom, acetylamino, eller en hydroksylgruppe beskyttet av en beskyttende gruppe A''; eller

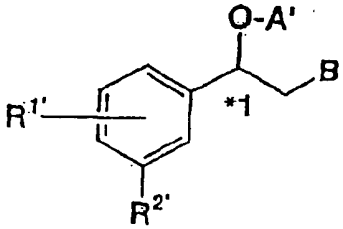


(IV)

hvori Y' representerer en beskyttende gruppe for aminogruppen, og $R^{1'}$, A', R^{6}, X, $R^{7'}$, $R^{8'}$, $R^{9'}$, *1 og *2 hver er som definert over,

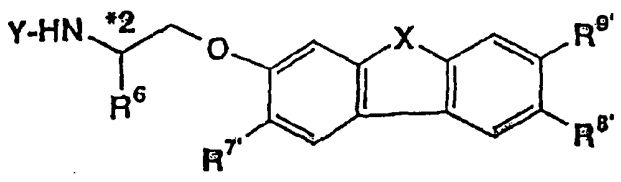
fremgangsmåten omfatter de følgende trinn:

(1) å reagere en forbindelse representert ved den generelle formel (II)



(II)

hvori $R^{1'}$, A' og *1 hver er som definert over, $R^{2'}$ representerer en nitrogruppe, og B representerer et bromatom eler jodatom, med en forbindelse representert ved den generelle formel (III)



(III)

hvori Y, R^6, X, $R^{7'}$, $R^{8'}$ og $R^{9'}$ og *2 hver er som definert over, for å danne forbindelsen med formel (IV'); og

(2) valgfritt å konvertere Y til en beskyttende gruppe Y' for aminogruppen for å danne forbindelsen med formel (IV).