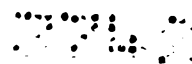


P02 005 88

73.132/SZE

NYOMDAPÉLDÁNY
TASOLATA



Diaril származékok és azok gyógyszerként történő alkalmazása

KIVONAT

A jelen találmány tárgyát képezik azok az I és I' általános képletű vegyületek, ahol a képletben W jelentése oxigén, kén vagy $S(O)_2$ csoport; X jelentése $-SR_4$, $-S(O)R_4$ vagy $-S(O)_2R_4$, $-S(O)_2NR_5R_6$ csoport vagy X jelentése $C(O)NR_5R_6$ csoport, azzal a kikötéssel, ha $-C(O)NR_5R_6$ a 3', 4' vagy 5' helyzetben helyezkedik el; Y jelentése oxigénatom vagy H_2 csoport; Z jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxil, előnyösen szubsztituált alkoxil, aralkoxil, aciloxil vagy alkoxil-karboniloxil csoport; R jelentése hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil, kis szénatomszámú alkil vagy cikloalkil csoport; R_1 jelentése hidroxil, előnyösen szubsztituált alkoxil, ariloxil, heteroariloxil, aralkiloxil, cikloalkiloxil, heteroaralkiloxil vagy $-NR_5R_6$ csoport; R_2 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy alkil csoport; R_3 jelentése halogénatom vagy alkilcsoport; R_4 jelentése adott esetben helyettesített alkil, aril, aralkil, heteroaralkil vagy heteroaril csoport; R_5 , R_6 és R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben helyettesített alkil, cikloalkil, aril, aralkil, heteroaril vagy heteroaralkil; vagy R_5 és R_6 alkilénecsoportot alkotva összekapcsolódik, amely adott esetben O, S, $S(O)$ $S(O)_2$ vagy NR_7 csoportokkal megszakított; amely csoportok azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak egy 5-7 tagból álló gyűrűt képeznek; n paraméter értéke nulla vagy 1 és 4 közötti egész szám; valamint azok gyógyszerészetileg elfogadható sói.

A találmány tárgyát képezik továbbá emlősök esetében az olyan tiroid hormon egyensúly megbomlásával összefüggő betegségek megelőzésére és kezelésére szolgáló eljárások, mint az alacsony vagy magas tiroid szintek, a kóros elhízás, a csontritkulás és a depresszió, valamint az LDL koleszterin szintek és az $Lp(a)$ szintek csökkentésére szolgáló eljárások ezeknek a vegyületeknek az alkalmazásával.

I és I' képletek

P02 005 88

SZ. J. R. K.

Sz. J. R. K.

Sz. J. R. K.

H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 06-20-924 323

73.132/SZE



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Diaril származékok és azok ^{at tartalmazó gyógyszerkészítmények} ~~gyógyszerekként történő alkalmazása~~ és alkalmazásuk A2

A jelen találmány tárgyát képezik azok az I általános képletű vegyületek, ahol a képletben szereplő

W jelentése oxigénatom, kénatom, S(O) csoport vagy S(O)₂ csoport;

X jelentése -SR₄, -S(O)R₄, -S(O)₂R₄, vagy -S(O)₂NR₅R₆ csoport; vagy X jelentése -C(O)NR₅R₆ csoport azzal a kikötéssel, hogy -C(O)NR₅R₆ a gyűrűn a 3'-, 4'- vagy 5' helyzetben helyezkedik el.

Y jelentése oxigénatom vagy H₂;

Z jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxicsopót, adott esetben helyettesített alkoxi, aralkoxi, aciloxi vagy alkoxi-karboniloxi csoport;

R jelentése hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil csoport, kis szénatomos alkilcsoport vagy cikloalkilcsoport;

R₁ jelentése hidroxicsopót, adott esetben helyettesített alkoxi, ariloxi, heteroariloxi, aralkoxi, cikloalkiloxi, heteroaralkoxi vagy -NR₅R₆ csoport;

R₂ jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy alkilcsoport;

R₃ jelentése halogénatom vagy alkilcsoport;

R₄ jelentése adott esetben helyettesített alkil, aril, aralkil, heteroaralkil vagy heteroaril csoport;

R₅, R₆ és R₇ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben helyettesített alkil, cikloalkil, aril, aralkil, heteroaril vagy heteroaralkil csoport; vagy R₅ és R₆ alkilénecsoportot alkotva összekapcsolódik, amely adott esetben O, S, S(O) S(O)₂ vagy NR₇ csoportokkal megszakított; amely csoportok azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak egy 5-7 tagból álló gyűrűt képeznek;

n paraméter értéke nulla vagy 1-4 közötti egész szám; valamint azok gyógyszerészetileg elfogadható sói.



A találmány szerinti vegyületek tiromimetikus hatóanyagok, amelyek a tiroid hormonok egyensúlyával összefüggő olyan betegségek, mint az alacsony vagy magas tiroid szintek, a kóros elhízás, a csontritkulás és a depresszió, megelőzésére és/vagy kezelésére használhatók fel. A jelen találmány szerinti vegyületek főként hipolipidemikus hatóanyagok, amelyek fokozzák a koleszterin vérkeringésből való tisztulását, főként a koleszterin kis sűrűségű lipoproteinek (LDL) formájában való kiválását. Ezek többek között emlősök esetében főül szabályozzák a hepatikus LDL receptor funkciót és így módon alkalmasak az emlősök összes koleszterin plazma szintjének a csökkentésére, főként pedig az LDL-koleszterin szintek mérséklésére. Ezek a vegyületek csökkentik továbbá az emlősök esetében fennálló független szív- és érrendszeri betegség kockázati tényezőt, a megemelkedett lipoprotein (a) [Lp(a)] szinteket. A jelen találmány szerinti vegyületek ezért alkalmazhatók emlősök esetében az elzáródásos szív- és érrendszeri betegségek, így az érelmeszesedés és a szív koszorúér betegségek, megelőzésére és/vagy kezelésére, amelyek kialakulásában a magas vér lipid szint és a magas vér lipoprotein szint játszanak szerepet.

A jelen találmány tárgyát képezik az I általános képlet által felölelt vegyületek, az ezeket a vegyületeket magukban foglaló gyógyszerkészítmények és ezeknek a vegyületeknek az alkalmazási eljárásai.

Az alábbiakban megadjuk a jelen találmány szerinti vegyületek ismertetésére használt különböző fogalmak definícióit. Ezek a meghatározások azokat az elnevezéseket tartalmazzák, amelyeket a leírásban mindvégig használunk (kivéve hogyha azokat speciális esetekben vagy egyenként vagy egy nagyobb csoport részeként másként hívjuk).

Az "adott esetben helyettesített alkilcsoport" fogalom alatt olyan 1-20 szénatomos, előnyösen 1-7 szénatomos, helyettesítetlen vagy helyettesített egyenes vagy elágazó szénláncú szénhidrogén csoportokat értünk. A helyettesítetlen alkilcsoportok sorába tartoznak például a metil, etil, propil, izopropil, n-butil, *t*-butil, izobutil, pentil, hexil, izohexil, heptil, 4,4-dimetil-pentil, oktil csoportok és ehhez hasonlóak. A helyettesített alkilcsoportok sorába tartoznak például, bár nem



kizárólagosan, az alábbi csoportok közül kiválasztott egy vagy több (például kettő vagy három) csoporttal helyettesített alkilcsoportok:

halo, kis szénatomos alkenil, hidroxil, cikloalkil, alkanoil, alkoxi, alkiloxi-alkoxi, alkanoiloxi, amino, alkil-amino, dialkil-amino, dialkil-amino-karbonil, alkanoil-amino, tiol, alkil-tio, alkil-tiono, alkil-szulfonil, aril-szulfonil, heteroaril-szulfonil, szulfon-amido, nitro, ciano, karboxi, alkoxi-karbonil, aril, aralkil, aralkoxi, guanidino, heterociklusos csoport, ideértve az indolil, imidazolil, furil, tienil, tiazolil, pirrolidil, piridil, pirimidil, piperidil és morfolinil csoportokat, valamint ezekhez hasonló csoportok. A helyettesített alkilcsoport előnyös szubsztituensei közé tartoznak, különösen az R1 változtatható csoportként helyettesített alkoxi csoportot tartalmazó helyettesített alkilcsoportok esetében, a kis szénatomos alkilcsoport, a cikloalkilcsoport, a kis szénatomos alkenilcsoport, a benzilcsoport, a mono vagy diszubsztituált kis szénatomos alkilcsoport, például a ω -(amino, mono- vagy di-kis szénatomos alkil-amino, karboxi, kis szénatomos alkoxi-karbonil)-kis szénatomos alkilcsoport, α -(kis szénatomos alkanoiloxi csoport, kis szénatomos alkoxi-karbonil csoport vagy di-kis szénatomos alkil-amino-karbonil)-kis szénatomos alkilcsoport, mint a pivaloiloxi-metil csoport.

A "kis szénatomos alkilcsoport" elnevezés a fentiekben ismertetett 1-7 szénatomos, előnyösen 1-4 szénatomos alkilcsoportokra vonatkoznak

A "halogénatom" vagy "halocsoport" fogalmak alatt fluort, klórt, brómot vagy jódot értünk.

Az "alkenilcsoport" elnevezés a fentiek közül bármely olyan legalább 2 szénatomos alkil csoportra vonatkozik, amely legalább egy szén-szén kettős kötést tartalmaz. A 2-4 közötti számú szénatomot tartalmazó csoportok előnyösek.

Az "alkilénecsoport" fogalom alatt olyan 1-6 szénatomos egyenes szénláncú csoportot értünk, amely egyszeres kötéssel keresztül kapcsolódik (például $-(CH_2)_x-$ csoport, ahol x értéke 1 és 6 közötti) és 1-3 közötti számú kis szénatomos alkilcsoportokkal helyettesített lehet.

A "cikloalkilcsoport" elnevezés 3-8 szénatomos gyűrűs szénhidrogén csoportra vonatkozik.



Az "alkoxicsoport" fogalom alatt alkil-O- csoportokat értünk.

Az "acilcsoport" elnevezés alkanoil, aroil, heteroaroil, aril-alkanoil vagy heteroaril-alkanoil csoportokat jelent.

Az "alkanoil csoport" fogalom alatt alkil-C(O)- csoportokat értünk.

Az "alkanoiloxi csoport" elnevezés alkil-C(O)-O- csoportokra vonatkozik.

Az "alkil-amino csoport" és a "dialkil-amino csoport" fogalmak alatt ebben a sorrendben (alkil)-NH- és (alkil)₂-N- csoportokat értünk.

Az "alkanoil-amino csoport" elnevezés alkil-C(O)-NH- csoportra vonatkozik.

Az "alkil-tio csoport" fogalom alatt alkil-S- csoportot értünk.

Az "alkil-tiono" elnevezés alkil-S(O)- csoportra vonatkozik.

Az "alkil-szulfonil" fogalom alatt alkil-S(O)₂- csoportot értünk.

Az "alkoxi-karbonil" elnevezés alkil-O-C(O)- csoportra vonatkozik.

Az "alkoxi-karboniloxi" fogalom alatt alkil-O-C(O)-O- csoportot értünk.

A fenti meghatározásokban előforduló "alkil" csoport azonos az előzőekben definiált, adott esetben helyettesített alkilcsoporttal.

Az "arilcsoport" elnevezés olyan egy gyűrűs vagy két gyűrűs aromás szénhidrogén csoportokra vonatkozik, amelyek gyűrűs része 6-12 szénatomból áll, mint a fenil, naftil, tetrahidro-naftil és bifenil csoportok, amelyek mindegyike adott esetben 1-4 közötti számú olyan helyettesítővel helyettesített, mint az alkil, halo, hidroxil, alkoxil, alkanoil, alkanoiloxil, amino, alkil-amino, dialkil-amino, alkanoil-amino, tiol, alkil-tio, nitro, ciano, karboxil, karboxi-alkil, alkoxi-karbonil, alkil-tiono, alkil-szulfonil, szulfonamido, heterociklikus és ehhez hasonló csoportok.

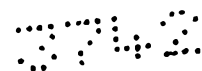
Az "monociklusos arilcsoport" fogalom alatt olyan adott esetben helyettesített fenilcsoportot értünk, amelyet az arilcsoport esetében definiálunk.

Az "aralkil csoport" elnevezés közvetlenül egy olyan alkilcsoporton keresztül, mint a benzilcsoport, kapcsolt arilcsoportra vonatkozik.

Az "aralkoxi csoport" fogalom alatt alkoxicsoporton keresztül kapcsolt arilcsoportot értünk.

Az "arilszulfonil" elnevezés aril-S(O)₂- csoportra vonatkozik.

Az "aroilcsoport" fogalom alatt aril-C(O)- csoportot értünk.



A "heterociklusos csoport" elnevezés adott esetben helyettesített, teljesen telített vagy telítetlen, aromás vagy nem aromás gyűrűs csoportra, például amely 4-7 tagú egy gyűrűs (monociklusos), 7-11 tagú két gyűrűs (biciklusos) vagy 10-15 tagú három gyűrűs (triciklusos) gyűrűrendszerre vonatkozik, amely legalább egy széntartalmú gyűrűben legalább egy heteroatomot tartalmaz. A heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoport minden gyűrűjében 1, 2 vagy 3 heteroatom található, melyek a nitrogénatom, oxigénatom és kénatom közül kerül kiválasztásra, ahol a nitrogén heteroatomok és kén heteroatomok adott esetben oxidált állapotúak lehetnek. A heterociklusos csoport kapcsolódhat a heteroatomhoz vagy szénatomhoz.

Az egy gyűrűs (monociklusos) heterociklusos csoportok sorába tartozik például a pirrolidinil, pirrolil, pirazolil, oxetanil, pirazolinil, imidazolil, imidazolinil, imidazolidinil, oxazolil, oxazolidinil, izoxazolinil, izoxazolil, tiazolil, tiadiazolil, tiazolidinil, izotiazolil, izotiazolidinil, furil, tetrahydro-furil, tienil, oxadiazolil, piperidinil, piperazinil, 2-oxo-piperazinil, 2-oxo-piperidinil, 2-oxo-pirrolodinil, 2-oxo-azepinil, azepinil, 4-piperidonil, piridil, 2-piridon, N-kis szénatomos alkil-piridon, például N-kis szénatomos alkil-2-piridon, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, tetrahydro-piranil, morfolinil, tia-morfolinil, S-oxo-tia-morfolinil, S,S-dioxo-tia-morfolinil, 1,3-dioxolán és tetrahydro-1,1-dioxo-tienil csoport és ehhez hasonlóak.

A két gyűrűs (biciklusos) heterociklusos csoportok sorába tartozik például az indolil, benzo-tiazolil, benzoxazolil, benzo-tienil, kinuklidinil, kinolinil, tetrahydro-izokinolinil, izokinolinil, benzimidazolil, benzo-piranil, indolizinil, benzo-furil, kromonil, kumarinil, benzo-piranil, cinnolinil, kinoxalinil, indazolil, pirrolo-piridil, furo-piridinil (mint a furo-[2,3-c]-piridinil, furo-[3,2-b]-piridinil) dihydro-izoindolil, dihydro-kinazolinil (mint a 3,4-dihydro-4-oxo-uinazolinil) csoport és ehhez hasonlóak.

A három gyűrűs (triciklusos) heterociklusos csoportok sorába tartozik például a karbazolil, benzindolil, fenantrolinil, akridinil, fenantridinil, xantenil csoport és ehhez hasonlóak.

A "heterociklusos csoport" fogalom magában foglalja a helyettesített heterociklusos csoportokat. A helyettesített heterociklusos csoportok alatt 1, 2 vagy 3 alábbiakban felsorolt csoportokkal helyettesített heterociklusos csoportokat értünk:

- (a) alkil;
- (b) hidroxil (vagy védett hidroxil);
- (c) halo;
- (d) oxo (azaz $=O$);
- (e) amino, alkil-amino vagy dialkil-amino;
- (f) alkoxil;
- (g) cikloalkil;
- (h) karboxil;
- (i) hetero-ciklooxil;
- (j) olyan alkoxil-karbonil, mint a helyettesítetlen kis szénatomos alkoxil-karbonil csoport;
- (k) merkaptó;
- (l) nitro;
- (m) ciano
- (n) szulfonamido, szulfonamido-alkil vagy szulfonamido-dialkil;
- (o) aril;
- (p) alkil-karbonil-oxil;
- (q) aril-karboniloxil;
- (r) aril-tio;
- (s) ariloxil;
- (t) alkil-tio;
- (u) formil;
- (v) aralkil; vagy
- (w) alkil, cikloalkil, alkoxil, hidroxil, amino, alkil-amino, dialkil-amino vagy halocsoporttal helyettesített aril csoport.

A "heterociklooxil csoport" elnevezés oxigén hídon keresztül kapcsolt heterociklusos csoportok megjelölésére szolgál.

A "heteroaril csoport" fogalom alatt aromás heterociklusos csoportokat értünk, például egy olyan egy gyűrűs (monociklusos) vagy két gyűrűs (biciklusos) aril csoportokat, mint a pirrolil, pirazolil, imidazolil, oxazolil, izoxazolil, tiazolil,

izotiazolil, furil, tienil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, benzo-tiazolil, benzoxazolil, benzotienil, kinolinil, izokinolinil, benzimidazolil, benzofuril csoport és ehhez hasonló, melyek adott esetben egy vagy több olyan helyettesítővel helyettesítettek, amely helyettesítőket az aril csoporttal összefüggésben ismertettünk, ide tartozik például a kis szénatomszámú alkilcsoport, a kis szénatomszámú alkoxics csoport vagy a halogénatom.

A "heteroariloxi csoport" elnevezés heteroaril-O- csoportot jelent.

A "heteroaril-szulfonil csoport" fogalom alatt heteroaril-S(O)₂- csoportot értünk.

A "heteroaril csoport" elnevezés heteroaril-C(O)- csoportra vonatkozik.

A "heteroaralkil csoport" fogalom alatt alkilcsoporton keresztül kapcsolt heteroaril csoportot értünk.

A jelen találmány felöleli azokat az előgyógyszer származékokat, például a a találmány szerinti karboxilsavak bármely gyógyszerészetileg elfogadható előgyógyszer észter származékait (COR₁ jelentése karboxics csoport), amelyek szolvólízis útján vagy fiziológiai körülmények között átalakíthatók szabad karboxilsavakká.

Ezek közé a karboxilsav észterek közé tartoznak a COR₁ általános képlettel definiált észterek, előnyösen a kis szénatomos alkilészterek, cikloalkilészterek, kis szénatomos alkenilészterek, benzilészterek, mono- vagy diszubsztituált kis szénatomos alkilészterek, például például ω-(amino, mono- vagy di- kis szénatomos alkil-amino, karboxi, kis szénatomos alkoxi-karbonil)-kis szénatomos alkilészterek, α-(kis szénatomos alkanoiloxi, kis szénatomos alkoxi-karbonil vagy di-kis szénatomos alkil-amino-karbonil)-kis szénatomos alkilészterek, így a pivaloiloxi-metilészter és a technika állása szerint hagyományosan alkalmazott hasonló csoportok.

Előnyösen R jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomos alkilcsoport.

Előnyösen R₁ jelentése hidroxics csoport, kis szénatomos alkoxics csoport vagy ariloxics csoport.

Előnyösen R₂ jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy kis szénatomos alkilcsoport.

Előnyösen R₃ jelentése halogénatom vagy kis szénatomos alkilcsoport.

Előnyösen R4 jelentése fenilcsoport vagy egy vagy több helyettesítővel helyettesített fenilcsoport, amely helyettesítőcsoport a kis szénatomos alkilcsoport, kis szénatomos alkoxics csoport, halogénatom és trifluor-metil csoportok közül kerül kiválasztásra.

Előnyösen R5 jelentése hidrogénatom.

Előnyösen R6 jelentése fenilcsoport vagy egy vagy több helyettesítővel helyettesített fenilcsoport, amely helyettesítőcsoport a kis szénatomos alkil, a kis szénatomos alkoxi, a halogénatom és a trifluor-metil csoport közül kerül kiválasztásra.

Előnyösen W jelentése O.

Előnyösen X jelentése $-S(O)_2R_4$ csoport vagy $-S(O)_2NR_5R_6$ csoport.

Előnyösen Y jelentése O.

Előnyösen Z jelentése hidrogénatom vagy hidroxics csoport.

Az "n" egész szám előnyösen 0, 1 vagy 2.

A találmány szerinti vegyületek a szubsztituensek természetétől függően rendelkezhetnek egy vagy több aszimmetria centrummal. Az így kialakuló diasztereoizomereket, enantiomereket és geometriai izomereket a jelen találmány ugyancsak felöleli.

A fentiekben definiált I általános képletű vegyületek mindegyike előnyös azzal a kikötéssel, hogy amikor X jelentése $-C(O)NR_5R_6$, Z jelentése hidrogénatomtól eltérő.

Előnyösek azok az I általános képletű vegyületek, amelyekben

W jelentése oxigénatom vagy kénatom;

X jelentése $-S(O)_2R_4$ csoport; R4 jelentése kis szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport vagy egy vagy több szubsztituenssel helyettesített fenilcsoport, ahol a szubsztituens a kis szénatomos alkil, kis szénatomos alkoxi, halogénatom és trifluor-metil csoport közül kerül kiválasztásra; vagy $-S(O)_2NR_5R_6$ csoport vagy $-C(O)NR_5R_6$ csoport; R5 mindegyik esetben hidrogénatom vagy kis szénatomos alkilcsoport és R6 jelentése mindegyik esetben hidrogénatom, kis szénatomos alkilcsoport, $-NR_5R_6$ csoporttal helyettesített kis szénatomos alkilcsoport, 3-7 tagú gyűrűs alkilcsoport, fenilcsoport, egy vagy több szubsztituenssel helyettesített fenilcsoport, ahol a szubsztituens a kis szénatomos alkil, kis szénatomos alkoxi, halogénatom és trifluor-

metil csoport közül kerül kiválasztásra; piridil csoport vagy N-kis szénatomos alkil-2-piridon csoport; vagy

R5 és R6 együttesen minden esetben alkilénecsoporthoz vagy O vagy S(O)₂ csoporttal megszakított alkilénecsoporthoz, amelyek azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak 5-7 tagú gyűrűt képeznek;

Y jelentése oxigénatom vagy H₂;

Z jelentése hidrogénatom vagy hidroxicsoporthoz

R jelentése hidrogénatom;

R1 jelentése hidroxicsoporthoz, kis szénatomos alkoxicsoporthoz vagy NR₅R₆ csoport; R5 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomos alkilcsoporthoz és R6 jelentése hidrogénatom, kis szénatomos alkilcsoporthoz, kis szénatomos alkoxicsoporthoz vagy R5 és R6 jelentése együttesen alkilénecsoporthoz vagy O csoporttal megszakított alkilénecsoporthoz, amelyek azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak 5-7 tagú gyűrűt képeznek;

R2 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy kis szénatomos alkilcsoporthoz;

R3 jelentése halogénatom vagy kis szénatomos alkilcsoporthoz;

n értéke nulla, 1 vagy 2;

valamint azok gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Előnyösek az IA általános képletű vegyületek, amelyben

W jelentése oxigénatom vagy kénatom;

X jelentése -SR₄, -S(O)R₄, -S(O)₂R₄, -S(O)₂NR₅R₆ vagy -C(O)NR₅R₆ csoport;

Y jelentése oxigénatom vagy H₂;

Z jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxicsoporthoz, alkoxicsoporthoz, aralkoxicsoporthoz, aciloxicsoporthoz vagy alkoxi-karboniloxi csoport;

R1 jelentése hidroxicsoporthoz, kis szénatomos alkoxicsoporthoz vagy ariloxicsoporthoz;

R2 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy kis szénatomos alkilcsoporthoz;

R3 jelentése halogénatom vagy kis szénatomos alkilcsoporthoz;



R4 jelentése adott esetben helyettesített alkilcsoport, arilcsoport, aralkilcsoport, heteroarilcsoport vagy heteroaralkilcsoport;

R5, R6, és R7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, előnyösen helyettesített alkilcsoport, cikloalkilcsoport, arilcsoport, aralkilcsoport, heteroarilcsoport vagy heteroaralkilcsoport; vagy R5 és R6 csoport együttesen alkilénecsoprt vagy adott esetben O, S, S(O), S(O)₂ vagy NR7 csoporttal megszakított alkilénecsoprt, amelyek azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak 5-7 tagú gyűrűt képeznek;

n értéke nulla, 1 vagy 2;

valamint azok gyógyszerészetileg elfogadott sói.

Előnyösek továbbá az IB általános képletű vegyületek, amelyben

X jelentése -S(O)₂R₄, -S(O)₂NR₅R₆ vagy -C(O)NR₅R₆ csoport;

Z jelentése hidroxicsoprt, kis szénatomos alkanoiloxi csoport vagy kis szénatomos alkoxicsoprt;

R1 jelentése hidroxicsoprt vagy kis szénatomos alkoxicsoprt;

R2 és R3 jelentése kis szénatomos alkilcsoport;

R4 jelentése arilcsoport;

R5, R6, és R7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben helyettesített alkilcsoport, cikloalkilcsoport, arilcsoport, aralkilcsoport, heteroaril csoport vagy heteroaralkil csoport; vagy R5 és R6 csoport együttesen alkilénecsoprt vagy adott esetben O, S, S(O), S(O)₂ vagy NR7 csoporttal megszakított alkilénecsoprt, amelyek azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak 5-7 tagú gyűrűt képeznek;

valamint azok gyógyszerészetileg elfogadott sói.

Legelőnyösebbek továbbá az IC általános képletű vegyületek, amelyben

X jelentése -S(O)₂R₄, -S(O)₂NR₅R₆ vagy -C(O)NR₅R₆ csoport;

R4 jelentése egy gyűrűs (monociklusos) arilcsoport;



R5, R6 és R7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben helyettesített alkilcsoport vagy arilcsoport; vagy R5 és R6 együttesen $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Q-CH}_2\text{CH}_2$ csoportot képeznek, ahol Q jelentése CH_2 , O, NR7, S, S(O) vagy S(O)_2 csoport, amelyek azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, egy hattagú gyűrűt képeznek;

valamint azok gyógyszerészetileg elfogadható előgyógyszer észterei;

és azok gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Különösen előnyösek azok az IC általános képletű vegyületek, ahol X jelentése $\text{-S(O)}_2\text{R}_4$ és R4 jelentése adott esetben kis szénatomos alkilcsoporttal, haloatommal, kis szénatomos alkoxycsoporttal vagy trifluor-metil csoporttal helyettesített fenilcsoport; valamint azok gyógyszerészetileg elfogadható előgyógyszerei; és azok gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Bármely sav csoporttal rendelkező találmány szerinti vegyület gyógyszerészetileg elfogadható sói bázisokkal képzett sók, nevezetesen olyan kationos sók, mint az alkálifém és alkáliföldfém sók, ilyenek a nátrium, lítium, kálium, kalcium, magnézium sók, továbbá olyan ammónium sók, mint az ammónium, trimetil-ammónium, dietil-ammónium és tris-(hidroxi-metil)-metil-ammónium sók.

Az ásványi savak, szerves karboxilsav és szerves szulfonsavak, például sósav, metán-szulfonsav és maleinsav, savaddíciós sói hasonló módon tartalmazhatnak a molekulaszervezet részét alkotó olyan bázikus csoportot, mint a piridil.

Az I általános képletű vegyületek a megfelelően helyettesített II általános képletű (a szakirodalomból jól ismert eljárási módszerekkel előállított) fenolokból állíthatók elő, ahol a képletben szereplő R2 és R3 jelentése azonos a fentiekben definiáltakkal, W jelentése pedig oxigénatom, első lépésben azt például trifluoro-metil-szulfonil-észterre alakítva, majd ez utóbbi vegyületet olyan inert oldószerben, mint az N-metil-pirrolidon, N,N-dimetil-formamid vagy dimetil-szulfoxid, lítium-kloriddal reagáltatva, így az eljárás eredményeként III általános képletű vegyületet állítva elő.

A III általános képletű vegyületek a IV általános képletű vegyületekké a megfelelően helyettesített V általános képletű fenolokkal vagy tienolokkal való



reagáltatás útján alakíthatók, ahol R jelentése azonos a fentiekben definiáltakkal, X' és Z' jelentése megegyezik a fentiekben definiált X és Z jelentésével, illetve X' csoport X csoporttá és Z' csoport Z csoporttá alakítható olyan bázis jelenlétében, mint a nátrium-hidrid vagy kálium-karbonát, olyan inert oldószerben, mint az N-metil-pirrolidon, N,N-dimetil-formamid vagy dimetil-szulfoxid, környezeti vagy emelt hőmérsékleten. Az V általános képletű vegyületeket a jelen leírásban ismertetett módon, illetve a technika állásához tartozó eljárások bármelyikével előállíthatjuk.

Egy másik alternatíva szerint a IV általános képletű vegyületeket előállíthatjuk a VI általános képletű bisz-aril-jodonium-tetrafluoro-borátok, amely képletben szereplő R, X' és Z' jelentése azonos a fentiekben definiáltakkal, II általános képletű fenolokkal vagy tiofenolokkal végzett kondenzációs reakciója útján, ahol ez utóbbi képletben szereplő W jelentése oxigénatom vagy kénatom, a technika állásában ismertetett módon például a réz katalizátor és olyan bázis jelenlétében, mint a trietilamin, olyan oldószerben, mint a diklórmétán.

Azok a IV általános képletű vegyületek, ahol a képletben szereplő Z' jelentése alkoxicsoport vagy aralkoxicsoport, a technika állásából jól ismert módszerekkel alakíthatók olyan IV általános képletű vegyületekké, ahol Z' jelentése hidroxicsoport, például olyan sav, mint a hidrogénbromid vagy olyan bór-trihalogenid, mint a bór-triklorid vagy bór-tribromid, főként amikor Z' jelentése metoxicsoport vagy olyan katalizátor, mint a szénhordozós palládium jelenlétében hidrogén alkalmazásával, főként amikor Z' jelentése benziloxi csoport.

Azok az I általános képletű találmány szerinti vegyületek, ahol a képletben X jelentése $S(O)_2NR_5R_6$, például előállíthatók azoknak a IV általános képletű vegyületeknek, ahol R és X' jelentése hidrogénatom, valamint X' a 3' helyzetben helyezkedik el, továbbá Z' jelentése hidroxicsoport, alkoxicsoport vagy aralkoxi csoport és Z' csoport a 4' helyzetben helyezkedik el, első lépésben klór-szulfonsavval történő kezelésével olyan szerves oldószerben, mint a diklórmétán, VII általános képletű vegyületet állítva elő, ahol Z' jelentése azonos a fentiekben definiáltakkal. Azok a VII általános képletű vegyületek, amelyekben Z' jelentése hidroxicsoport, a technika állásához tartozó ismert eljárások és körülmények alkalmazásával alakíthatók



át olyan VII általános képletű vegyületekké, ahol Z' jelentése olyan védett hidroxilcsoport, mint az alkanoiloxi, alkoxikarboniloxi vagy trialkil-szililoxi csoport.

Azok a VII általános képletű vegyületek, amelyekben Z' jelentése alkoxics csoport, aralkoxics csoport, alkanoiloxi csoport, alkoxi-karboniloxi csoport vagy trialkil-szililoxi csoport, olyan klórozó szerrel, mint az oxalil-klorid vagy tionil-klorid, olyan oldószerben, mint a diklórmétán vagy a tetrahidrofurán, katalitikus mennyiségű N,N-dimetil-formamid jelenlétében reagáltatva alakíthatók VIII általános képletű vegyületekké.

A VIII általános képletű vegyületek R_5R_6NH általános képletű primer vagy szekunder aminokkal végzett reakcióját, ahol az R_5 és R_6 jelentése azonos a fentiekben definiáltakkal, olyan bázis jelenlétében, mint az N-metil-morfolin vagy trietil-amin, olyan szerves oldószerben, mint a diklórmétán, hajtjuk végre IX általános képletű vegyületet állítva elő.

A IX általános képletű vegyületek, ahol Z' jelentése azonos a fentiekben definiáltakkal a technika állásából ismert, illetve a jelen leírásban ismertetett eljárásokkal és körülmények alkalmazásával alakíthatók olyan IX általános képletű vegyületekké, ahol Z' jelentése hidroxics csoport.

A IV általános képletű nitro-helyettesített vegyületek, például a IX általános képletű vegyületek, aminokká, például X általános képletű aminokká történő átalakítását végrehajthatjuk a technika állásában leírt eljárások szerint, például olyan katalizátor jelenlétében, mint a szénhordozós palládium, olyan poláros oldószerben, mint az etanol vagy tetrahidrofurán.

Bármely így kapott amin vegyületet, például a X általános képletű aminokat, olyan acilezőszerrel, mint az etil-oxalil-klorid, etil-malonil-klorid, etil-szukcinil-klorid vagy etil-bróm-acetát, kezelhetünk olyan bázis jelenlétében, mint az N-metil-morfolin vagy trietil-amin, olyan szerves oldószerben, mint a diklór-metán, tetrahidrofurán vagy N,N-dimetil-formamid ily módon I általános képletű vegyületeket állítva elő, például azokat a XI általános képletű vegyületeket, ahol R_1 jelentése alkoxics csoport, Y jelentése oxigénatom vagy H_2 , Z' jelentése a fentiekben definiált Z csoport, illetve a Z' csoport Z csoporttá alakítható, n paraméter értéke pedig 0 és 4 közötti egész szám. Azok az I

általános képletű vegyületek, ahol R1 jelentése alkoxicsoport, előállíthatók például a X általános képletű vegyületek olyan acilezőszerekkel, mint a dimetil vagy dietil-oxalát, történő kondenzáltatásával emelt hőmérsékleten is az acilezőszert reagensként és oldószerként egyidejűleg alkalmazva.

Azokat az I általános képletű vegyületeket, ahol R1 jelentése például alkoxicsoport vagy ariloxicsoport, hagyományos eljárások szerint végzett hidrolízissel olyan I általános képletű vegyületekké alakíthatjuk, ahol R1 jelentése hidroxicsoport, így például olyan vizes bázis alkalmazásával, mint az alkálifém-karbonát vagy -hidroxid, olyan szerves oldószerben, mint az etanol vagy tetrahidrofurán.

Hasonlóképpen a többi olyan IV általános képletű vegyületeket, ahol X' és Z' jelentése azonos a fentiekben definiált X és Z csoportok jelentésével, illetve az X' és Z' csoportok sorrendben X és Z csoportokká alakíthatók, XII általános képletű vegyületekké alakítjuk a jelen leírásban ismertetett módon vagy ennek az eljárásnak különböző módosított változatai szerint. Ha szükséges az említett vegyületeket a megfelelő I általános képletű vegyületekké alakítjuk az X' csoportnak X csoporttá, a Z csoportnak pedig Z' csoporttá alakításával. Például azokat a vegyületeket, ahol X' = COOH, a technika állásából jól ismert eljárások szerint alakítjuk a megfelelő I általános képletű amidokká, ahol X jelentése C(O)NR₅R₆. Ehhez hasonlóan azok a vegyületek, ahol COR1 jelentése COOH csoport, olyan vegyületekké alakíthatók át, ahol COR1 jelentése CONR₅R₆.

A jelen leírásban ismertetett módon találmány szerinti vegyületekké konvertálható kiindulási vegyületeken és köztitermék vegyületeken jelenlévő amino, tiol, karboxil és hidroxil csoportokat adott esetben a preparatív szerves kémiában szokásosan alkalmazott hagyományos védőcsoportokkal levédjük. A védett amino, tiol, karboxil és hidroxicsoportok enyhe reakciókörülmények alkalmazásával szabad amino, tiol, karboxil és hidroxil csoportokká alakíthatók anélkül, hogy a molekula szerkezet károsodna vagy egyéb nem kívánatos mellékreakcióra sor kerülne.

A védőcsoportok bevezetésének célja a funkciós csoportok védelme az alkalmazott reakciókomponensekkel való nem kívánatos reakcióktól a kívánt kémiai átalakítás végrehajtásához használt körülmények között. Az egyes reakciók esetében a

védőcsoportok szükségességének megítélése és megválasztása szakember tudásához hozzátartozik és függ a védeni kívánt funkciós csoport (hidroxicsoport, aminocsoport, stb.) természetétől, annak a molekulának, amelynek a szubsztituens részét képezi, a szerkezetétől és stabilitásától, valamint az alkalmazott reakciókörülményektől.

A körülmények által szabott feltételeket kielégítő jól ismert védőcsoportok, valamint azok bevitelének és eltávolításának módjai például a J.F.W. McOmie, „Protective Groups in Organic Chemistry”, Plenum Press, London, New York, 1973, T.W. Greene, „Protective Groups in Organic Synthesis”, Wiley, New York, 1991. szakirodalmi helyeken kerülnek ismertetésre.

Az itt ismertetett eljárások esetében a karboxilsavak reaktív funkciós csoport származékai közé tartoznak például az anhidridek (különösen a kevert anhidridek), a savhalogenidek, a savazidok, a kis szénatomszámú alkil-észterek és azok aktivált észterei. A kevert anhidridek előnyösen pivalosavból vagy kis szénatomszámú alkil (etil, izobutil) karbonsav-hemiészterből származnak; a savhalogenidek közé tartoznak például a kloridok vagy bromidok; az aktivált észterek sorába tartoznak például a szukcinimido, a ftálimido vagy a 4-nitro-fenil észterek; a kis szénatomos alkilészterek sorába tartoznak például a metil- vagy etilészterek.

A fentiekben említett reakciókat standard eljárások szerint oldószer jelenlétében vagy anélkül (előnyösen ezek a reagensok szempontjából inertek és a reagenset oldják), katalizátorok, kondenzáló vagy egyéb szerek jelenlétében vagy azok nélkül és/vagy inert atmoszféra alatt, alacsony hőmérsékleteken, szobahőmérsékleten vagy emelt hőmérsékleteken (előnyösen az alkalmazott oldószerek forráspontjához közeli hőmérsékleteken), légköri vagy a légkörinél nagyobb nyomáson hajtjuk végre. Az előnyös oldószereket, katalizátorokat és reakciókörülményeket a leírás részét képező szemléltető kiviteli példákban adjuk meg.

A jelen találmány magában foglalja továbbá az említett eljárások bármely olyan változatát, amelynek során annak bármely fázisban kapható köztiterméket használjuk fel kiindulási anyagként és a fennmaradó lépéseket hajtjuk végre; vagy amelynek során a kiindulási anyagokat a reakciókörülmények között *in situ* képezzük; vagy amelynek



során a reakciókomponenseket azok sói formájában vagy adott esetben optikailag tiszta optikai antipólusok formájában használjuk fel.

A jelen találmány szerinti vegyületek és köztitermékek általában önmagukban ismert eljárásokat követve egymásba is átalakíthatók.

A találmány tárgyát képezi bármely kiindulási anyag, amely új vegyületnek számít, valamint az azok előállítására szolgáló eljárások.

A kiindulási anyagok és az alkalmazott eljárások megválasztásától függően az új vegyületek előfordulhatnak egy vagy több lehetséges izomer formájában, illetve megjelenhetnek azok elegyeiként, például lényegében tiszta geometriai (cisz vagy transz) izomerekként, optikai izomerekként (antipólusokként), racémátokként vagy azok elegyeiként. A fentiekben említett lehetséges izomerek vagy azok elegyei ugyancsak a jelen találmány tárgyához tartoznak.

Bármelyik az eljárások eredményeként kapott izomer elegyek azok alkotóelemei, alkotórészei eltérő fizikai kémiai tulajdonságaik alapján tiszta geometriai vagy optikai izomerekre, diasztereoizomerekre, racémátokra választhatók szét például kromatográfiás úton és/vagy frakcionált kristályosítással.

Az eljárások eredményeként kapott bármely végtermékből vagy köztitermékből ismert eljárásokkal történő reszolválással bármely optikai ellenpólusú vegyület tisztán előállítható, például azok optikailag aktív savval vagy bázissal kapott disztereomer sóinak elválasztásával, majd az optikailag aktív savas vagy bázikus vegyületek felszabadításával. A karboxilsav köztitermékekből reszolválással, például a d- vagy l- (alfa-metil-benzil-amin, cinchonidin, cinchonin, kinin, kinidin, efedrin, dehidroabietil-amin, brucin vagy strychnin) sók frakcionált kristályosításával optikailag tiszta ellenpólusú vegyületek nyerhetők ki. A racém termékek királis kromatográfiás eljárással, királis adszorbens alkalmazásával például nagy nyomású folyadékkromatográfiás eljárással (HPLC) ugyancsak reszolválhatók.

Végezetül a találmány szerinti vegyületek kinyerhetők szabad formában, illetve ha a molekula sóképző csoportot tartalmaz, sók formájában.

A találmány szerinti savas vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható bázisokkal, például vizes alkálifém-hidroxiddal, előnyösen éteres vagy olyan alkoholos



oldószer, mint a kis szénatomos alkanolok, jelenlétében sókká alakíthatók. Ez utóbbiak oldataiból ezek a sók éterekkel, például dietiléterrel csapadék formájában választhatók el. Az eljárás eredményeként kapott sók savas kezeléssel szabad vegyületekké alakíthatók. Ezek vagy egyéb sók is felhasználhatók a kapott vegyületek tisztítására.

A bázikus csoportokkal rendelkező jelen találmány szerinti vegyületek savaddíciós sókká, speciálisan gyógyszerészetileg elfogadható sókká alakíthatók. Ezeket a sókat például olyan szervetlen savakkal, mint az ásványi savak, például kénsav, foszforsav vagy hidrogén-halogenidek vagy olyan szerves karboxilsavakkal, mint az 1-4 szénatomos alkánkarbonsavak, amelyek például helyettesítetlenek vagy halogénatommal helyettesítettek, például az ecetsav, telített vagy telítetlen dikarboxilsavak, például az oxálsav, borostyánkősav, maleinsav vagy fumársav, hidroxikarboxilsavak, például glikolsav, tejsav, malosav, borkősav vagy citromsav, aminosavak, például aszpartámsav vagy glutaminsav, vagy olyan szerves szulfonsavak, mint az 1-4 szénatomos alkil-szulfonsavak (például metánszulfonsav) vagy aril-szulfonsavak, amelyek helyettesítetlenek vagy helyettesítettek (például halogénatommal), képezhetjük. Előnyös sók képezhetők sósavval, metánszulfonsavval és maleinsavval.

Tekintettel a szabad vegyületek és azok só formái között fennálló szoros kapcsolatra, valahányszor a jelen szövegösszefüggésben a vegyületekre hivatkozunk, a megfelelő sóit is értjük alatta, azzal a kitételrel, hogy az adott körülmények között az létrehozható és a célnak megfelelő.

A vegyületeket, ideértve azok sóit is, azok hidrátjai formájában is megkaphatjuk, illetve azok kristályosításához használt egyéb oldószereket is magukban foglalhatnak.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények alkalmasak emlősök esetében, ideértve az embert is, enterális, így szájon és végbélen keresztül történő adagolásra, valamint transzdermális és parenterális bevitelre és az olyan tiroid hormon egyensúly megbomlással összefüggő betegségek kezelésére szolgálnak, mint az alacsony vagy magas tiroid szintek, a kóros elhízás, a csonttritkulás és a depresszió, főként pedig az elzáródásos szív- és érrendszeri betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére.

alkalmasak, amelyeknél a magas vér lipid szint és az alacsony vér lipoprotein szint játszik szerepet, amely kezelések során a találmány szerinti gyógyszerészeti hatóanyag hatásos mennyiségét önmagában vagy egy vagy több gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyaggal együtt adjuk be.

A találmány szerinti gyógyszerészeti hatóanyagok alkalmasak az azokat hatásos mennyiségben enterális vagy parenterális kötőanyagok vagy hordozóanyagok mellett vagy azokkal elegyítve tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására. Előnyösek a tabletták és a zselatin kapszulák, amelyek a hatóanyagot együtt tartalmazzák a) az oldószerekkel, idetartozik például a laktóz, dextróz, szukróz, mannitol, szorbitol, cellulóz és/vagy glicin; b) síkosítószerekkel, idetartozik például a szilícium-dioxid, talkum, sztearinsav, annak magnézium vagy kalcium sója és/vagy polietilén-glikol; tabletták esetében c) kötőanyagokkal is, idetartozik például a magnézium-alumínium-szilikát, keményítő paszta, zselatin, tragantmészga, metil-cellulóz, nátrium-karboxi-metilcellulóz és polivinil-pirrolidon; kívánt esetben d) elbomlást elősegítő szerekkel, például keményítők agar, alginsav vagy annak nátrium sója vagy pezségést előidéző elegyek; és/vagy e) abszorbeálószer, színezékek, íz- és aromaanyagok, valamint édesítőszer. Az injektálható készítmények előnyösen vizes izotóniás oldatok vagy szuszpenziók, a kúpokat pedig előnyösen zsír emulziók vagy szuszpenziók. A készítmények sterilizálhatók és/vagy olyan segédanyagokat tartalmazhatnak, mint a tartósítószer, stabilizátorok, nedvesítő vagy emulgeáló szerek, oldódás promotorok, az ozmózis nyomás beállítására szolgáló anyagok és/vagy pufferek. Emellett azok tartalmazhatnak egyéb terápiás szempontból értékes anyagokat. Az említett egyes készítményeket hagyományos keverési, szemcsézó vagy bevonási eljárásokkal állítjuk elő és azok körülbelül 0,1% és 75% közötti, előnyösen körülbelül 1% és 50% közötti hatóanyagot tartalmaznak.

A bőrön keresztül történő hatóanyag bevitelre alkalmas (transzdermális) készítmények a találmány szerinti vegyületek hatásos mennyiségét a megfelelő hordozóanyaggal együtt tartalmazzák. Előnyös hordozóanyagok sorába tartoznak az abszorbeálódó, a gyógyszerészeti szempontból elfogadható és a gazdaszervezet bőrén keresztül való átjutást elősegítő oldószer. Jellemző módon a bőrön keresztüli

adagolásra alkalmas eszközök elkészíthetők hátlapból, a vegyületet adott esetben vivőanyaggal együtt tartalmazó tároló rétegből, adott esetben a bejuttatási sebességet szabályozó gátanyagból álló kötések formájában. A hatóanyag gazdaszervezet bőrén keresztül történő beadagolására szabályozott és előre meghatározott sebességgel elnyújtott időtartam alatt és az eszköz bőrre rögzítése révén kerül sor.

A körülbelül 50-70 kg közötti test tömegű emlős esetében alkalmazott egységnyi dózis körülbelül 0,01mg és 10 mg közötti mennyiségű hatóanyagot tartalmaz. A hatóanyag dózis függ a melegvérű állat (emlős) fajtától, test tömegétől, életkorától és egyéni állapotától, az adagolás formájától és az alkalmazott vegyülettől.

A jelen találmány szerinti megoldás olyan gyógyszerészetileg hatásos hipolipidemikus szereket nyújt, amelyek emlősök esetében csökkentik a plazma koleszterin szinteket. A találmány szerinti vegyületek hatásosan kapcsolódnak a trijodotironin (T_3) központi receptorhoz, amely az LDL receptor működés felülszabályozására és az LDL-koleszterin keringésből történő fokozottabb eltávolítására enged következtetni. Ily módon a jelen találmány szerinti vegyületek a teljes és LDL koleszterin plazma szintek csökkentése révén különösen alkalmasak hipokoleszterémiás szerekként emlősök magas plazma koleszterin szintekkel összefüggő elzáródásos szív- és érrendszeri betegségei kezelésére és megelőzésére. A találmány tárgyához tartozik továbbá a találmány szerinti vegyületek felhasználása gyógyszerek előállítására, különösen olyan gyógyszerek gyártására, amelyek alkalmasak a magas plazma koleszterin szintekkel összefüggő elzáródásos szív- és érrendszeri betegségek kezelésére és megelőzésére a teljes és LDL koleszterin plazma szintek csökkentése révén.

A jelen találmány szerinti vegyületek csökkentik a lipoprotein (a) szinteket is és így módon alkalmasak az Lp(a) szintekkel összefüggő elzáródásos szív- és érrendszeri betegségek kezelésére és megelőzésére.

Előnyösek azok a szelektív tiromimetikus hipolipidemikus találmány tárgyát képező hatóanyagok, amelyek lényegében mentesek a tiroid hormonokkal összefüggő, nem kívánatos szívműködést befolyásoló mellékhatásoktól.

A fentiekben ismertetett tulajdonságok *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokkal igazolhatók előnyösen emlősök, például egerek, patkányok, kutyák, majmok vagy elkülönített szervek, szövetek és azok preparátumai, alkalmazásával. Az említett vegyületek felhasználhatók *in vitro* oldatok, például előnyösen vizes oldatok formájában, továbbá *in vivo* enterálisan, parenterálisan, előnyösen intravénásan, például szuszpenzióként vagy vizes oldatban beadva. Az *in vitro* dózis körülbelül 10^{-7} mólos és 10^{-11} mólos koncentráció tartományba esik. Az *in vivo* dózis az adagolás módjától függően körülbelül 0,1 és 1000 mikrogramm/kg közötti, előnyösen körülbelül 0,5 és 300 mikrogramm/kg közötti, különösen előnyösen körülbelül 1 és 100 mikrogramm/kg közötti tartományba esik.

A jelen találmány szerinti vegyületek képesek a triodoetironin (T_3) receptorhoz kötödni és így módon emlősök esetében tiroid hormon agonistákként használhatók fel.

A T_3 központi/mag receptorhoz való kapcsolódást *in vitro* módon az alábbiak szerint határoztuk meg:

Patkány májsejt mag és plazma membrán preparátumokat nyertünk ki Sprague-Dawley (CD) patkányokból (Charles River Labs.) differenciál centrifugálással az Emmelot et al. által a *Methods in Enzymology* 31:75, Part A 1974 irodalmi helyen ismertetett eljáráshoz képest kisebb módosításokkal. A mag frakciót 275 x g pelletből kaptuk, amelyet tovább tisztítottunk, ahogyan azt általánosan Spindler et al a *J. Biol. Chem.* 250: 4118, 1975. irodalmi helyen leírják.

Az új vegyületek sejtmaghoz történő kapcsolódását Spindler et al. által a *J. Biol. Chem.* 250: 4118, 1975. irodalmi helyen leírt módszerrel vizsgáljuk. A sejtmagot 22°C-os hőmérsékleten 0,3nM [^{125} I]-L-trijód-tironinnal (L- T_3) inkubáljuk. Ezzel párhuzamosan végezzük olyan kémcsövek inkubációját, amelyek a sejtmag és a radioaktív L- T_3 mellett vagy a vizsgált vegyületek különböző koncentrációit vagy 3 μ M nem radioaktív L- T_3 -at tartalmaz. Ez utóbbi a nem specifikus kötésekre mérésére szolgál. A sejtmaggal létrejött radioaktív kötéseket a reakcióelegy 800 x g-vel 7 percig történő centrifugálását és a kapott pellet mosását követően határozzuk meg. A specifikusan kapcsolt [^{125} I]-L- T_3 mennyiségét oly módon határozzuk meg, hogy azt a nem specifikus kötést követően a magpellet által tartalmazott radioaktivitás hatásának

tesszük ki, amelyet azután nem radioaktív L-T₃ felesleggel (3μM) való inkubálás követ. A vizsgált vegyületnek azt a koncentráció értékét, amely 50%-ban meggátolja az [¹²⁵I]-L-T₃ specifikus kötést (IC₅₀) grafikusan határozzuk meg az [¹²⁵I]-L-T₃ specifikus kötés *versus* a különböző vizsgált vegyület koncentráció értékek reciprok görbéjéből.

A koleszterin szint csökkentő hatást patkány kísérletek útján az alábbiak szerint határozzuk meg:

230-250g tömegű hím Sprague-Dawley patkányok (Taconic Farms) annyi vizet és magas koleszterin tartalmú étrendet (1,5% koleszterin és 0,5% kolsav) fogyasztottak, amennyit akartak két héten keresztül és a 7 napos kezelési időszak alatt. Az állatok egy-egy csoportját gyomorszonda alkalmazásával önmagában csak a vivőanyaggal, illetve a vizsgált vegyülettel 7 egymást követő napon kezeljük. Az utolsó dózis beadása után az állatokat 18 órán keresztül megkötözzük és vérmintákat veszünk le. A vérmintákat 2500 fordulat/perc sebességgel 10 percig centrifugáljuk, hogy előkészítsük a vérplazmát a teljes koleszterin érték, az LDL és a HDL koleszterin koncentráció értékek meghatározásához. A HDL értékeket az LDL/VLDL csapadékképzést követően (Warnick és Albers, 1978) határozzuk meg. Az összes mintát enzimatikusan koleszterinre nézve elemezzük diagnosztikai reagens kit segítségével (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO). Az elemzést Bio-Mek automata berendezésben hajtjuk végre. Az LDL/VLDL csapadék frakciókat az alábbiak szerint képezzük: 0,35ml-es plazma aliquot mennyiségeket töltöttünk Eppendorf kémcsövekbe, amelyekhez 12μl 2M-os mangán-kloridot, 11,2μl nátrium-heparint (sertés bél, 5000 egység/ml), valamint 8,3 μl normál salina oldatot töltünk. A kapott mintákat kevertetjük és 15 percre jégre helyezzük, majd 4°C-os hőmérsékleten 10 percig 1300 fordulat/perc sebességgel centrifugáljuk, majd a felülúszó részt enzimatikusan koleszterinre nézve elemezzük. A HDL koleszterin koncentrációt a hígításhoz oly módon állítjuk be, hogy a felülúszó rész koleszterin értéket megszorozzuk 1,09-el. Az LDL/VLDL koleszterin értékeket a HDL koleszterin teljes koleszterinből való levonásával kapjuk.

A koleszterin szint csökkentő hatás megállapítható normál koleszterin szinttel rendelkező, rendszeresen a szokásos kutyaéleddel táplált kutyákban is, ha azoknak a vizsgált vegyületet a fentiekben ismertetett eljárást követve 5 napon keresztül szájon keresztül adagoljuk.

A koleszterin és Lp(a) szinteket csökkentő hatást normál plazma lipid szinttel rendelkező cynomolgus majmok esetében a következők szerint állapíthatjuk meg: 3-7kg test tömegű kifejlett hím és nőstény cynomolgus majmokat (*Macaca fascicularis*) használunk fel. Az állatokat egyenként tartottuk ketrecekben és azoknál friss gyümölccsel és zöldségekkel kiegészített standard majomeledel étrendet alkalmazunk (Purina 5047). Az állatok mindegyike saját maga kontrolljaként is szolgál és minden dózis adagolási rendszert egy kimosási, kitisztítási periódus követ. A vizsgált vegyületeket etanolban oldjuk, gyümölcs pépbe keverjük és szájon keresztül adagoljuk. Az állatoknak a vizsgált vegyületeket naponta egyszer adjuk be 8-28 napig tartó változó kezelési periódusokban. Az alapvonal értékeket egy éjszakán keresztül lerögzítve tartott állatoktól másnap levett és a vizsgálat végén kapott vérmintákból határozzuk meg. A 3ml térfogatú vérmintákat (EDTA-t tartalmazó) Vacutainer kémcsövekbe gyűjtjük és a mechanikailag visszatartott, nem szedált állatok combhajlati vénáiból vesszük le. A levett vért 2000 fordulat/perc sebességgel 20 percig 4°C-os hőmérsékleten centrifugáljuk. A plazma mintákat aliquot mennyiségekre osztjuk és az elemzés megkezdéséig -70°C-os hőmérsékleten tároljuk. Az összes plazmakoleszterin koncentráció (TC) és az összes plazmatriglicerid koncentráció (TG) értékeket a kereskedelmi forgalomban kapható kiték (Sigma Diagnostics) alkalmazásával enzimatisz módszerekkel határozzuk meg. A nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin (HDL-C) koncentrációt az apo-B-tartalmú lipoproteinek kicsapását követően mérjük. Mivel az étrendet fogyasztó cynomolgus majmok nyugalmi állapotban levett vérplazmája az elhanyagolható mennyiségű koleszterint nagyon kis sűrűségű lipoproteinben tartalmazza, a nagyon kis sűrűségű lipoprotein koleszterin (LDL-C) koncentrációt úgy számítjuk ki, hogy a HDL-C értékből kivonjuk a TC értéket. A vizsgálatokat 96 üreget tartalmazó mikrotiter lemezekben hajtjuk végre, amelyet mikrolemez spektrofotométerben (Dynatech MR 5000) olvasunk le. Az Lp(a)

plazma koncentrációkat kereskedelmi forgalomban kapható Lp(a) ELISA (PerImmune, Inc.) segítségével kontroll kit és Lp(a) referencia standard felhasználásával határozzuk meg. Az Lp(a) ELISA egy monoklonális antitestet használ az apolipoprotein (a)-val szemben a megkötéshez és poliklonális antitestet az apolipoprotein B-vel szemben a detektáláshoz. A vizsgálat az Lp(a) -ra nézve specifikus és nem méri a szabad apo(a)-t, apoB-t vagy plazminogént. Az Lp(a) mennyiségi meghatározását nem befolyásolja az apo(a) mérete. Az Lp(a) plazma koncentrációt a teljes Lp(a) tömegben mg-okban kifejezve adjuk meg. Minden egyes vizsgálatból származó mintát egyetlen egy alkalommal vizsgálunk.

A találmányt szemlélteti, hogy a 26. példa szerinti vegyület körülbelül 0,17nM IC_{50} értéket mutat, a 28. példa szerinti vegyület körülbelül 0,13nM IC_{50} értéket mutat, a 35. példa szerinti vegyület körülbelül 1,00nM IC_{50} értéket mutat, továbbá a 39. példa szerinti vegyület körülbelül 0,04nM IC_{50} értéket mutat a T_3 központi vagy mag receptorhoz való kapcsolódás vizsgálatban. Továbbá az említett 26. kiviteli példa szerinti vegyület lényegesen csökkenti a szérum koleszterin szintet patkányoknak körülbelül 20mikrogramm(μ g)/kg p.o., kutyáknak pedig 20 μ g/kg p.o. napi dózisokban adagolva. Továbbá normolipémiás cynomolgus majmokban az említett 26. példa szerinti vegyülettel történő 75 μ g/kg napi dózisé, 4 hetes kezelés eredményeként az Lp(a) szintek körülbelül 40%-os csökkenése tapasztalható.

Az alábbi kiviteli példák a találmány szemléltetésére szolgálnak és semmi esetre sem értelmezhetők azok korlátozásaiként. A hőmérséklet értékeket °C-okban adjuk meg. Ha azt másképpen nem jelezzük, valamennyi bepárlási műveletet csökkentett nyomáson hajtjuk végre, előnyösen körülbelül 15x133,3Pa és 100x133,3Pa közötti nyomáson. A végtermékek, a köztitermékek és a kiindulási anyagok molekulaszervezetét standard analitikai módszerekkel, például mikroanalízissel és spektroszkópiai jellemzők (MS, IR, NMR) révén azonosítottuk. A szakirodalomban hagyományosan alkalmazott rövidítéseket használjuk.

Kiviteli példák

1. példa

N-{4-[3-(2,2-Dimetil-propil-szulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav
(1. példa szerinti vegyület képlete)

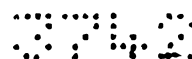
A. 3,5-Dimetil-4-(4'-metoxi-fenoxi)-nitro-benzol

64,11g (1,603mól) NaH-ból (60%-os ásványi olajos szuszpenzió) és 350ml N-metil-pirrolidonból (NMP) álló szuszpenziót 0°C-os hőmérsékletre hűtünk le, majd 208,4g (1,679mól) 4-metoxi-fenollal 30 percen keresztül kezeljük. Az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük fel és 30 perc elteltével 283,2g (1,526mól) (az EP 580550 számú európai szabadalmi bejelentésben Yokoyama et al. által ismertett módszer szerint előállított) 4-klór-3,5-dimetil-nitro-benzolt adunk hozzá egy részletben, majd a reakcióelegyet 120°C hőmérsékleten 2 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletűre hűtjük le, majd a kémiai reakciót 1500 ml víz hozzáadásával elfojtjuk. A kapott szuszpenziót 0°C hőmérsékletre hűtjük le, 30 percig kevertjük, majd leszűrjük és a kapott szűrőpogácsát vízzel mossuk, majd vákuumban megszáritjuk. A nyers termékhez 2100ml etilacetátot (EtOAc), valamint 42,6g nyers szenet adunk és az elegyet visszafolyó hűtő alatt melegítjük, a szilárd anyagokat Celite tölteten keresztül forrón leszűrve távolítjuk el. A szűrletet csökkentett nyomás alatt betöményítjük, körülbelül 800ml térfogat eléréséig, majd a kapott szuszpenziót 0°C hőmérsékletre hűtjük le és 30 percig kevertetjük. Az eljárás eredményeként kapott terméket vákuum szűréssel elválasztjuk, hideg etilacetáttal mossuk, majd vákuumban megszáritjuk, így módon az eljárás eredményeként 3,5-dimetil-4-(4'-metoxi-fenoxi)-nitro-benzolt kapunk.

NMR (CDCl₃) 2,22 (s, 6H), 3,78 (s, 3H), 6,68 (d, 2H, J = 8,7), 6,82 (d, 2H, J = 8,7), 8,02 (s, 2H).

B. 3,5-Dimetil-4-(4'-hidroxi-fenoxi)-nitro-benzol

16,4g (60mmól) A eljárási lépésben kapott 3,5-dimetil-4-(4'-metoxi-fenoxi)-nitro-benzol vegyületet, 100ml ecetsavat és 100ml 48%-os vizes hidrogén-bromid oldatot tartalmazó elegyet 120°C hőmérsékleten 16 órán keresztül melegítünk. Az



elegyet szobahőmérsékletre hűtjük le, 200ml vízben feloldjuk, majd a kicsapódott terméket vákuumszűréssel elválasztjuk, vízzel és hexánok elegyével mossuk, majd vákuumban megszáritjuk 3,5-dimetil-4-(4'-hidroxi-fenoxi)-nitro-benzolt állítva elő.

NMR (CDCl_3) 2,22 (s, 6H), 6,62 (d, 2H, $J = 8,7$), 6,77 (d, 2H, $J = 8,7$), 8,0 (s, 2H).

C. 5-(2,6-Dimetil-4-nitro-fenoxi)-2-hidroxi-benzolszulfonsav

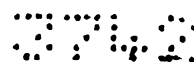
7,86g (30,35mmól) B eljárás lépésben kapott 3,5-dimetil-4-(4'-hidroxi-fenoxi)-nitro-benzol vegyületet és 150ml diklór-metánt (CH_2Cl_2) tartalmazó oldatot 2,4ml (36,42mmól) klór-szulfonsavval kezelünk szobahőmérsékleten. 16 óra elteltével a reakcióelegyet betöményítjük és a kapott maradékot kis mennyiségű (körülbelül 5ml) diklór-metánban feloldjuk. A terméket 100ml sóoldat hozzáadásával csapadék formájában állítjuk elő, vákuum szűréssel elválasztjuk, vízzel, hexánok elegyével és dietil-éterrel (Et_2O) mossuk, majd vákuumban megszáritjuk, ily módon 5-(2,6-dimetil-4-nitro-fenoxi)-2-hidroxi-benzolszulfonsavat állítva elő.

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 2,18 (s, 6H), 6,67-6,83 (m, 3H), 8,1 (s, 2H), 10,07 (s, 1H).

D. 2-Benziloxi-5-(2,6-dimetil-4-nitro-fenoxi)-benzol szulfonsav, cézium só

6,78g (20mmól) C eljárás lépésben kapott 5-(2,6-dimetil-4-nitro-fenoxi)-2-hidroxi-benzolszulfonsav vegyületből, 100ml tetrahidrofuránból (THF) és 50ml N,N-dimetil-formamidból (DMF) álló oldatot 15,6g (48mmól) cézium-karbonáttal és 7,1 ml (60mmól) benzil-bromiddal kezelünk szobahőmérsékleten, majd az elegyet 75°C hőmérsékleten 48 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük le, majd a kémiai reakciót 100ml 1N-os vizes sósav oldat hozzáadásával elfojtjuk és a tetrahidrofuránt bepárlással eltávolítjuk. A csapadék formájában kiváló terméket vákuum szűréssel elválasztjuk, vízzel, dietil-éterrel, etilacetáttal és diklór-metánnal mossuk, majd megszáritjuk, ily módon 2-benziloxi-5-(2,6-dimetil-4-nitro-fenoxi)-benzol szulfonsav-cézium sót állítva elő.

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 2,18 (s, 6H), 5,10 (s, 2H), 6,74 (dd, 1H, $J = 8,7, 3,8$), 6,97 (d, 1H, $J = 8,7$), 7,11 (d, 1H, $J = 3,8$), 7,23-7,39 (m, 3H), 7,59 (d, 2H, $J = 7,5$), 8,12 (s, 2H).



E. 2-Benziloxi-5-(2,6-dimetil-4-nitro-fenoxi)-benzol-szulfonil-klorid

9,9g (20mmól) D eljárási lépésben kapott 2-benziloxi-5-(2,6-dimetil-4-nitro-fenoxi)-benzolszulfonsav-céziium sóból és 200ml diklór-metánból álló szuszpenziót 3,1ml (40mmól) dimetil-formamiddal kezelünk, majd 3,5ml (40mmól) oxalil-kloridot adunk hozzá 30 percen keresztül szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet további egy órán keresztül kevertetjük, majd 200ml dietil-éterrel hígítjuk, ezután vízzel és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát (Na_2SO_4) fölött megszáritjuk és betöményítjük. A kapott terméket 5ml dietil-éterrel mossuk, majd vákuumban megszáritjuk, az eljárás eredményeként 2-benziloxi-5-(2,6-dimetil-4-nitro-fenoxi)-benzol szulfonil-kloridot állítva elő.

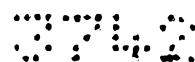
NMR (CDCl_3) 2,24 (s, 6H), 5,31 (s, 2H), 7,02 (dd, 1H, $J = 8,7, 3,8$), 7,10 (d, 1H, $J = 8,7$), 7,32-7,47 (m, 4H), 7,52 (d, 2H, $J = 7,5$), 8,05 (s, 2H).

F. 2-Benziloxi-5-(2,6-dimetil-4-nitro-fenoxi)-N-(2,2-dimetil-propil)-benzol-szulfonamid

1,12g (2,5mmól) E eljárási lépésben kapott 2-benziloxi-5-(2,6-dimetil-4-nitro-fenoxi)-benzolszulfonil-kloridból és 20ml diklór-metánból álló oldatot egymás után 550ml (5mmól) N-metil-morfolinnal (NMM), majd 442ml (3,75mmól) neopentil-aminnal kezeljük, szobahőmérsékleten. Hat óra elteltével a reakcióelegyet víz és etilacetát elegyével extraháljuk, majd a szerves oldatot 1N-os vizes sósav oldat és sóoldat elegyével mossuk, vízmentes nátrium-szulfát (Na_2SO_4) fölött megszáritjuk, majd betöményítjük, az eljárás eredményeként 2-benziloxi-5-(2,6-dimetil-4-nitro-fenoxi)-N-(2,2-dimetil-propil)-benzol szulfonamidot állítva elő.

NMR (CDCl_3) 0,78 (s, 9H), 2,22 (s, 6H), 2,58 (d, 2H, $J = 7,5$), 4,82 (t, 1H, $J = 7,5$), 5,18 (s, 2H), 6,88 (dd, 1H, $J = 9, 3,7$), 7,03 (d, 1H, $J = 9$), 7,33-7,51 (m, 6H), 8,04 (s, 2H).

G. 5-(4-Amino-2,6-dimetil-fenoxi)-2-benziloxi-N-(2,2-dimetil-propil)-benzol-szulfonamid

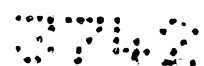


Az F eljárási lépésben kapott 1,22gramm (2,45mmól) 2-benziloxi-5-(2,6-dimetil-4-nitro-fenoxi)-N-(2,2-dimetil-propil)-benzol-szulfonamid vegyületből, 250mg (10 tömeg%-os) aktivált szénhordozós palládium katalizátorból és 40ml tetrahidrofuránból álló elegyet 10^5 Pa nyomású hidrogéngáz atmoszféra alatt 8 órán keresztül kevertetünk. A katalizátort az elegy Celite-n keresztül történő vákuum szűrésével elválasztjuk, tetrahidrofuránnal mossuk, majd az elegyített szűrletet és mosóoldatokat betöményítjük. A kapott maradékot diklór-metánban szuszpendáljuk és a terméket vákuum szűréssel elválasztjuk, diklór-metánnal mossuk és megszáritjuk, ily módon 5-(4-amino-2,6-dimetil-fenoxi)-2-benziloxi-N-(2,2-dimetil-propil)-benzol-szulfonamidot állítva elő.

NMR (DMSO- d_6) 0,80 (s, 9H), 1,90 (s, 6H), 2,55 (d, 2H, $J = 7,5$), 4,90 (br s, 2H), 6,31 (s, 2H), 6,87 (br s, 1H), 6,93 (br s, 2H), 6,97 (t, 1H, $J = 7,5$), 10,13 (s, 1H).

H. N-{4-[3-(2,2-Dimetil-propil-szulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav

750mg (1,98mmól) G eljárási lépésben kapott 5-(4-amino-2,6-dimetil-fenoxi)-2-benziloxi-N-(2,2-dimetil-propil)-benzol-szulfonamid vegyületből és 10ml tetrahidrofuránból álló oldatot 0°C -ra hűtünk le és egymás után 545ml (4,96mmól) NMM-el, majd 442ml (3,96mmól) etil-oxalil-kloriddal kezelünk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük le, majd egy óra elteltével a kémiai reakciót víz hozzáadásával elfojtjuk. A kapott elegyet víz és etilacetát elegyével extraháljuk, majd a szerves fázist 1N-os vizes sósav oldattal és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött megszáritjuk és betöményítjük. A kapott maradékot 10ml tetrahidrofuránban feloldjuk és a kapott oldatot 1,8ml (1,8mmól) 1N-os vizes lítium-hidroxid oldattal kezeljük. Egy óra elteltével a kémiai reakciót 1N-os vizes sósav oldat hozzáadásával elfojtjuk és a terméket etilacetátban feloldjuk, sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött megszáritjuk és betöményítjük. A kapott terméket hexánokkal, majd dietiléterrel mossuk és vákuumban megszáritjuk, az eljárás eredményeként N-{4-[3-(2,2-dimetil-propil-szulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsavat állítva elő.

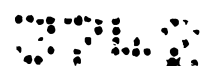


NMR (CDCl₃) 0,89 (s, 9H), 2,13 (s, 6H), 2,70 (d, 2H, J = 7,5). 5,22 (t, 1H, J = 7,5), 6,84 (d, 1H, J = 3,7), 7,04 (d, 1H, J = 8,7), 7,15 (dd, 1H, J = 8,7, 3,7), 7,33 (s, 2H), 8,54 (br s, 1H), 9,18 (s, 1H); IR (KBr) 1759, 1693; ESI-MS 449 [M-1]⁻.

Az alábbiakban felsorolt vegyületek hasonló módon állíthatók elő:

(1) képletű vegyület			
Példa száma	NMR	IR	ESI-MS
R5, R6		(KBr)	
2 R5=H, R6=Ph-	(DMSO-d ₆): 1,91 (s, 6H), 6,79-6,99 (m, 6H), 7,11-7,17 (m, 2H), 7,55 (s, 2H), 9,99 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 10,52 (s, 1H)	1207, 1481, 1689	455 [M-1] ⁻
3 R5=H, R6=p-FC ₆ H ₄ -	(DMSO-d ₆): 1,91 (s, 6H), 6,72 (d, J=3,0), 6,89-7,03 (m, 6H), 7,55 (s, 2H), 9,96 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 10,66 (s, 1H)	1207, 1481, 1508 1693	473 [M-1] ⁻
4 R5=H, R6=o-FC ₆ H ₄ -	(MeOH-d ₄): 1,98 (s, 6H), 6,81 (d, J=2,6), 6,87-7,14 (m, 5H), 7,36 (td, J=7,9, 1,9), 7,46 (s, 2H)	1209, 1481, 1500, 1689	473 [M-1] ⁻
5 R5=H, R6=m-FC ₆ H ₄ -	(DMSO-d ₆): 1,97 (s, 6H), 6,75-6,84 (m, 4H), 6,92 (d, J=8,8), 7,04 (dd, J=8,8, 3,1), 7,20 (app q, J=7,0), 7,58 (s, 2H), 10,35 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 10,66 (s, 1H)	1238, 1475, 1706	473 [M-1] ⁻
6 R=H, R6=p-MeOC ₆ H ₄ -	(DMSO-d ₆): 1,90 (s, 6H), 3,67 (s, 3H), 6,68 (d, J=3), 6,73 (d, J=9,00), 6,89-6,99 (m, 4H), 7,54 (s, 2H), 9,58 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 10,64 (s, 1H)	1209, 1475, 1514, 1688	485 [M-1] ⁻

7	(DMSO-d ₆): 2,02 (s, 6H), 4,03 (d, 2H, J=6,4), 6,80-6,89 (m, 3H), 7,01 (t, 2H, J=4,0), 7,22 (dd, 2H, J=6,3, 8,7), 7,56 (s, 2H), 7,77 (t, 1H, J=6,4), 10,32 (s, 1H), 10,64 (s, 1H)	1224, 1481, 1695	487 [M-1] ⁻
R5=H, R6=p-FC ₆ H ₄ CH ₂ -			
8	(CDCl ₃): 1,96 (s, 6H), 3,14 (s, 3H), 6,54 (d, 1H, J=2,4), 6,84-6,85 (m, 2H), 6,88-7,03 (m, 2H), 7,20-7,28 (m, 5H)	1209, 1230, 1481, 1691	469 [M-1] ⁻
R5=Me-, R6=Ph-			
9	(CDCl ₃): 0,87 (t, 3H, J=7,5), 1,38-1,56 (m, 2H), 2,11 (s, 6H), 2,94 (app q, 2H, J=7,5), 5,0 (t, 1H, J=7,5), 6,84 (d, 1H, J=3), 7,0 (d, 1H, J=9), 7,08 (dd, 1H, J=9, 3), 7,32 (s, 2H), 8,44 (br s, 1H), 9,0 (br s, 1H)	1214, 1485, 1693, 1751	421 [M-1] ⁻ 440 [M+NH ₄] ⁺
R5=H, R6=n-Pr-			
10	(DMSO-d ₆): 0,95 (d, 6H, J=7,5), 2,02 (s, 6H), 3,2-3,31 (m, 1H), 6,86 (br s, 1H), 6,97 (br s, 2H), 7,06 (d, 1H, J=7,5), 7,57 (s, 2H), 10,32 (br s, 1H), 10,64 (br s, 1H)	1209, 1485, 1698, 1742	421 [M-1] ⁻
R5=H, R6=i-Pr-			
11	(DMSO-d ₆): 0,72 (t, 3H, J=7,5), 1,1-1,35 (m, 4H), 2,03 (s, 6H), 2,76 (app q, 2H, J=7,5), 6,87 (br s, 1H), 6,97 (br s, 2H), 7,1 (t, 1H, J=7,5), 7,58 (s, 2H)	1321, 1481, 1691	435 [M-1] ⁻ 454 [M+NH ₄] ⁺
R5=H, R6=n-Bu-			
12	(DMSO-d ₆): 0,75 (d, 6H, J=8,2), 1,49-1,62 (m, 1H), 2,03 (s, 6H), 2,55 (app t, 2H, J=6,8), 6,85 (br s, 1H), 6,96 (br s, 2H), 7,17 (t, 1H, J=6,8), 7,57 (s, 2H), 10,25 (br s, 1H), 10,61 (br s, 1H)	1209, 1481, 1693, 1762	435 [M-1] ⁻
R5=H, R6=i-Bu-			
13	(DMSO-d ₆): 1,02 (s, 9H), 2,03 (s, 6H)	1204,	435 [M-1] ⁻



R5=H, R6=t-Bu-	6,81-7,02 (m, 4H), 7,56 (s, 2H), 10,20 (br s, 1H), 10,61 (br s, 1H)	1486, 1645, 1754	
14	(CDCl ₃): 1,06-1,32 (m, 5H), 1,50-1,73 (m, 5H), 2,01 (s, 6H), 3,02-3,14 (m, 1H), 5,05 (d, 1H, J=7,5), 6,82 (d, 1H, J=3), 6,97 (d, 1H, J=9), 7,10 (dd, 1H, J=9, 3), 7,32 (s, 2H), 8,52 (br s, 1H), 9,06 (br s, 1H)	1209, 1481, 1695, 1741	461 [M-1] ⁺
R5=H, R=Ciklohexil			
15	(MeOH-d ₄): 2,07 (s, 6H), 2,64 (s, 6H), 6,86-6,94 (m, 3H), 7,39 (s, 2H)	1234, 1486, 1685	407 [M-1] ⁺
R5=Me-, R6=Me-			
16	(MeOH-d ₄): 1,76-1,80 (m, 4H), 2,08 (s, 6H), 3,21-3,29 (m, 4H), 6,88-6,95 (m, 3H), 7,40 (s, 2H)	1230, 1479, 1693	433 [M-1] ⁺
R5, R6=-(CH ₂) ₄ -			
17	(MeOH-d ₄): 1,49-1,58 (m, 6H), 2,13 (s, 6H), 3,08-3,10 (m, 4H), 6,92-7,02 (m, 3H), 7,53 (s, 2H)	1207, 1481, 1658	447 [M-1] ⁺
R5, R6=-(CH ₂) ₅ -			
18	(CDCl ₃): 2,06 (s, 6H), 3,03 (t, 2H, J=5,5), 3,22 (s, 3H), 3,35 (t, 2H, J=5,5), 6,85 (br s, 2H), 6,97 (br s, 1H), 7,34 (s, 2H),	1218, 1483, 1689	437 [M-1] ⁺
R5=H, R6=MeOHCH ₂ CH ₂ -			
19	(MeOH-d ₄): 2,13 (s, 6H), 3,12 (t, 4H, J=6), 3,68 (t, 4H, J=6), 6,95-7,03 (m, 3H), 7,54 (s, 2H)	1479, 1711, 1745	449 [M-1] ⁺
R5, R6=-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -			
20	(CDCl ₃): 2,12 (s, 6H), 3,10-3,13 (m, 4H), 3,74-3,76 (m, 4H), 6,92-6,99 (m, 3H), 7,41 (s, 2H)	1209, 1481, 1697	497 [M-1] ⁺
R5, R6=-(CH ₂) ₂ SO ₂ (CH ₂) ₂ -			
21	(DMSO-d ₆): 1,95 (s, 6H), 6,81 (d, 1H, J=3), 6,92 (d, 1H, J=9), 7,00 (dd, 1H,	1481, 1500,	473 [M-1] ⁺
R5=H, R6=3-Piridil			



	J=9, 3), 7,26 (dd, 1H, J=8, 5) 7,41-7,45 (m, 1H), 7,56 (s, 2H), 8,21 (dd, 1H, J=5, 1,5), 8,27 (d, 1H, J=2,5), 10,34 (s, 1H), 10,66 (s, 1H)	1689
R5=H, R6= (2)	(DMSO-d ₆): 1,88 (s, 6H), 3,75 (s, 3H),	488
képletű csoport	6,64-6,69 (m, 2H), 6,93 (d, 1H, J=9),	[M+1] ⁺
R5=H, R6= (3)	6,99 (dd, 1H, J=9, 2,5), 7,32 (dd, 1H, J=9, 2,5) 7,53 (s, 2H), 7,77 (d, 1H, J=2,5), 9,74 (s, 1H), 10,56 (s, 1H),	
képletű csoport	10,61 (s, 1H)	

23. példa

N-{4-[3-(4-Fluor-fenil-szulfamoil)-4-hidroxi-fenil-szulfanil]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav

(23. példa szerinti vegyület képlete)

A cím szerinti vegyületet az első kiviteli példában ismertetett eljáráshoz hasonlóan állítjuk elő:

NMR (DMSO-d₆) 2,21 (s, 6H), 6,87 (d, 2H, J = 8,3), 6,95-7,12 (m, 6H), 7,65 (s, 2H), 9,99 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 10,97 (s, 1H); IR (KBr) 1163, 1506, 1690; ESI-MS 489 [M-1]⁻, 508 [M+NH₄]⁺.

24. példa

N-{4-[3-(4-Fluor-fenil-szulfamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav

(24. példa szerinti vegyület képlete)

A cím szerinti vegyületet az első kiviteli példában ismertetett eljáráshoz hasonlóan állítjuk elő:

NMR (DMSO-d₆) 1,91 (s, 6H), 6,73-6,74 (m, 1H), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,04-7,10 (m, 2H), 7,21 (dd, 1H, J = 8,2, 2,4), 7,35 (d, 1H, J = 8,0), 7,52 (app t, 1H, J = 8,0), 7,59 (s, 2H), 10,21 (s, 1H), 10,75 (s, 1H); IR (KBr) 1161, 1223, 1509, 1697; ESI-MS 457 [M-1]⁻, 476 [M+NH₄]⁺.



25. példa

N-{4-[3-(4-Fluor-fenil-szulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3-metil-fenil}-oxámsav

(25. példa szerinti vegyület képlete)

A cím szerinti vegyületet az első kiviteli példában ismertetett eljáráshoz hasonlóan állítjuk elő:

NMR (DMSO- d_6) 2,06 (s, 3H), 6,65 (d, 1H, $J = 8,8$), 6,92-7,18 (m, 7H), 7,55 (m, 7H), 7,55 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,4$), 7,70 (d, 1H, $J = 2,4$), 9,98 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 10,75 (s, 1H); IR (KBr) 1326, 1487, 1506, 1692; ESI-MS 457 $[M-1]^+$.

26(2). példa

N-{4-[3-(4-Fluor-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav

(26(2). példa szerinti vegyület képlete)

A. 4-Fluor-benzol-szulfinsav

2g (10,28mmól) 4-fluor-benzol-szulfonil-kloridból és 50ml tetrahidrofuránból álló oldatot (nátrium-benzofenonból desztillálva) 0°C hőmérsékletre hűtünk le, majd részletekben 1,9g (51,4mmól) nátrium-borohidridet adunk hozzá. A reakcióelegyet 0°C hőmérsékleten két órán keresztül kevertetjük, majd szobahőmérsékletre melegítjük fel és két óra elteltével a kémiai reakciót 5ml víz hozzáadásával elfojtjuk. Az oldószeret bepároljuk és a vizes maradékot 6N-os vizes sósavoldat hozzáadásával megsavanyítjuk. A terméket etilacetátban feloldjuk, sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött megszáritjuk és betöményítjük. Ily módon az eljárás eredményeként 4-fluor-benzol-szulfinsavat állítva elő.

NMR (DMSO- d_6) 7,12 (app t, 2H, $J = 8,3$), 7,5 (dd, 2H, 8,3, 6); ESI-MS 159 $[M-1]^+$.

B. 2-(4-Fluor-benzol-szulfonil)-benzol-1,4-diol

3g (18,75mmól) A eljárási lépésben kapott 4-fluor-benzol-szulfinsav vegyületből és 10ml vízből álló oldatot adunk szobahőmérsékleten 1,93g (17,86mmól) 1,4-benzokinonból és 30ml diklór-metánból álló oldathoz. Négy óra elteltével a kicsapódott terméket vákuum szűréssel elválasztjuk és hideg diklór-metánnal mossuk,



majd vákuum alatt megszáritjuk, az eljárás eredményeként 2-(4-fluor-benzol-szulfonil)-benzol-1,4-diolt állítva elő.

NMR (DMSO- d_6) 6,73 (d, 1H, $J = 9$), 6,92 (dd, 1H, $J = 9, 3$), 7,31 (d, 1H, $J = 3$), 7,41 (app t, 2H, $J = 9$), 7,96 (dd, 2H, $J = 9, 5$), 9,41 (s, 1H), 10,05 (s, 1H); ESI-MS 267 $[M-1]^-$.

C. 4-(2,6-Dimetil-4-nitro-fenoxi)-2-(4-fluor-benzol-szulfonil)-fenol

1,2g (4,48mmól) B eljárási lépésben kapott 2-(4-fluor-benzol-szulfonil)-benzol-1,4-diolt vegyületet adunk egy részletben 0,39g (9,86mmól) nátrium-hidridből (60%-os ásványi olajos diszperzió) és 15ml NMP-ből álló szuszpenzióhoz 0°C hőmérsékleten. A kapott elegyet szobahőmérsékletre melegítjük, majd 30 perc elteltével 1g (5,38mmól) 4-klór-3,5-dimetil-nitro-benzolt adunk hozzá és a reakcióelegyet 120°C hőmérsékleten 1 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, majd a kémiai reakciót 1N-os vizes sósavoldat hozzáadásával elfojtjuk. Az elegyet víz és etilacetát elegyével extraháljuk, majd a szerves fázist vízzel és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött megszáritjuk, majd betöményítjük. Kromatográfiás eljárással szilikagélen (eluálószer; etilacetát/hexán - 1/2 / 1/1 térfogatarány) 4-(2,6-dimetil-4-nitro-fenoxi)-2-(4-fluor-benzol-szulfonil)-fenolt nyerünk ki.

NMR ($CDCl_3$) 2,11 (s, 6H), 6,85-6,96 (m, 3H), 7,00 (app t, 2H, $J = 9$), 7,88 (dd, 2H, $J = 9, 5$), 7,98 (s, 2H), 8,73 (s, 1H).

D. 4-(4-Amino-2,6-dimetil-fenoxi)-2-(4-fluor-benzol-szulfonil)-fenol

0,69g (1,65mmól) C eljárási lépésben kapott 4-(2,6-dimetil-4-nitro-fenoxi)-2-(4-fluor-benzol-szulfonil)-fenolból, 10ml etanolban oldott 69mg (10 tömeg%-os) aktivált szénhordozós palládium katalizátorból és 10ml diklór-metánból álló elegyet 10⁵Pa nyomású hidrogéngáz atmoszféra alatt kevertetjük 6 órán keresztül. A katalizátort Celite-n keresztül vákuum szűrővel eltávolítjuk, etanol és diklór-metán 1 : 1 térfogat arányú elegyével mossuk, majd az egyesített szűrletet és mosóoldatokat betöményítjük és vákuum alatt megszáritjuk. Az eljárás eredményeként 4-(4-amino-2,6-dimetil-fenoxi)-2-(4-fluor-benzol-szulfonil)-fenolt kapunk.



NMR (DMSO- d_6) 1,93 (s, 6H), 4,92 (s, 2H), 6,34 (s, 2H), 6,85 (d, 1H, $J = 9$), 7,00 (dd, 1H, $J = 9, 3$), 7,12 (d, 1H, $J = 3$), 7,43 (app t, 2H, $J = 9$), 7,94 (dd, 2H, 9, 5), 9,41 (s, 1H), 10,4 (s, 1H). (a)

E. N-{4-[3-(4-Fluor-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav-etilészter

0,64g (1,65mmól) D eljárási lépésben kapott 4-(4-amino-2,6-dimetil-fenoxi)-2-(4-fluor-benzol-szulfonil)-fenol vegyületből és 2ml dietil-oxalátból álló elegyet 180°C hőmérsékleten 3 órán keresztül melegítünk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, majd a dietil-oxalátot vákuum alatt eltávolítjuk. Kromatográfiás eljárással szilikagélen (eluálószer; etilacetát : hexán - 1/3 / 2/3 térfogatarányú elegye) N-{4-[3-(4-fluor-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav-etilésztert nyerünk ki.

NMR (CDCl₃) 1,46 (t, 3H, $J = 7,5$), 2,06 (s, 6H), 4,42 (q, 2H, $J = 7,5$), 6,90-6,98 (m, 3H), 7,22 (app t, 2H, $J = 8,3$), 7,40 (s, 2H), 7,87-7,93 (m, 2H), 8,87 (br s, 1H); ESI-MS 486 [M-1]⁺.

F. N-{4-[3-(4-Fluor-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav

773mg (1,58mmól) E eljárási lépésben kapott N-{4-[3-(4-fluor-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav-etilészterből és 15ml etanolból álló oldatot 4,75ml (4,75mmól) 1N-os vizes nátrium-hidroxid oldattal kezelünk szobahőmérsékleten. Egy óra elteltével a kémiai reakciót 5,5ml 1N-os vizes sósav oldat hozzáadásával elfojtjuk és a kapott terméket etilacetátban feloldjuk, sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölért megszárítjuk, majd betöményítjük. A kapott terméket dietiléterrel puhítjuk és vákuumban megszárítjuk, így módon az eljárás eredményeként N-{4-[3-(4-fluor-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsavat állítunk elő.

NMR (DMSO- d_6) 2,06 (s, 6H), 6,88 (d, 1H, $J = 9$), 7,03 (dd, 1H, $J = 9, 3$), 7,13 (d, 1H, $J = 3$), 7,43 (app t, 2H, $J = 9$), 7,61 (s, 2H), 7,94 (dd, 2H, 9, 5), 10,5 (s, 1H), 10,69 (s, 1H); IR (KBr) 1240, 1481, 1685, 1764; ESI-MS 458 [M-1]⁺.

Az alábbiakban felsorolt vegyületek hasonló módon állíthatók elő:

(4) képlet				
Példa	NMR	IR	ESI-MS	
R4		(KBr)		
27	(MeOH-d ₆) 2,02 (s, 6H), 6,85 (d, 1H,	1209,	440 [M-1] ⁻	
R4=Ph-	J=7), 6,98 (dd, 1H, J=7, 2,3), 7,26 (d,	1479,		
	1H, J=2,3), 7,53 (s, 2H), 7,55-7,68 (m,	1697		
	3H), 7,93 (d, 2H, J=7)			
28	(MeOH-d ₆) 2,12 (s, 6H), 6,84 (d, 1H,	1207,	474 [M-1] ⁻	
R4=p-ClC ₆ H ₄ -	J=8,3), 6,96 (dd, 1H, J=8,3, 3), 7,24 (d,	1479,		
	1H, J=3), 7,53 (d, 2H, J=7,5), 7,58 (s,	1697		
	2H), 7,90 (d, 2H, J=7,5)			
29	(MeOH-d ₆) 2,10 (s, 6H), 2,41 (s, 3H),	1149,	454 [M-1] ⁻	
R4=p-MeC ₆ H ₄ -	6,82 (d, 1H, J=9), 6,95 (dd, 1H, J=9,	1207,	473	
	3), 7,19 (d, 1H, J=3), 7,53 (s, 2H), 7,77	1481	[M+NH ₄] ⁺	
	(d, 2H, J=8,3)			
30	(CDCl ₃) 1,98 (s, 6H), 3,80 (s, 3H),	1209,	470 [M-1] ⁻	
R4=p-MeOC ₆ H ₄ -	6,80-6,82 (m, 2H), 6,89-6,93 (m, 3H),	1475,		
	7,31 (s, 2H), 7,73 (d, 2H, J=7,2), 8,73	1588,		
	(br s, 1H), 8,89 (br s, 1H)	1705		
31	(DMSO-d ₆) 2,07 (s, 6H), 6,89 (d, 1H,	1207,	508 [M-1] ⁻	
R4=p-CF ₃ C ₆ H ₄ -	J=9), 7,08 (dd, 1H, J=9, 3), 7,15 (d,	1476,		
	1H, J=3), 7,60 (s, 2H), 7,98 (d, 2H,	1697		
	J=3), 8,08 (d, 2H, J=3)			
32	(MeOH-d ₄) 2,12 (s, 6H), 3,23 (s, 3H),	1205,	378 [M-1] ⁻	
R4=Me-	6,96-7,0 (m, 2H), 7,11 (d, 1H, J=2,2),	1481,		
	7,51 (s, 2H)	1687,		
		1739		

33	(DMSO-d ₆) 0,81 (t, 3H, J=7,2), 1,24-	1205,	420 [M-1] ⁻
R4=n-Bu-	1,36 (m, 2H), 1,41-1,51 (m, 2H), 2,04	1488,	439
	(s, 6H), 3,37 (t, 2H, J=7,2), 6,88 (d,	1694	[M+NH ₄] ⁺
	1H, J=3), 7,08 (dd, 1H, J=9, 3), 7,15		
	(d, 1H, J=3), 7,00-7,10 (m, 2H), 7,57		
	(s, 2H), 10,67 (s, 2H)		
34	(DMSO-d ₆) 1,11 (d, 6H, J=7), 2,03 (s,	1229,	406 [M-1] ⁻
R4=i-Pr-	6H), 3,66-3,75 (m, 1H), 6,88 (d, 1H,	1354,	425
	J=3), 7,02 (d, 1H, J=3), 7,08 (dd, 1H,	1480,	[M+NH ₄] ⁺
	J=9, 3), 7,57 (s, 2H), 10,65 (s, 2H)	1688,	
		1761	

35. példa

N-{4-[3-(4-Fluor-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámsav

(35. példa szerinti vegyület képlete)

A cím szerinti vegyületet a 26. kiviteli példában ismertetett eljáráshoz hasonlóan állítjuk elő:

NMR (DMSO-d₆) 2,05 (s, 6H), 3,35 (s, 2H), 6,89 (d, 1H, J = 9), 7,01 (dd, 1H, J = 9, 3), 7,14 (d, 1H, J = 3), 7,39-7,45 (m, 4H), 7,93 (dd, 2H, J = 8,8, 5,2), 10,18 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 12,6 (br s, 1H); IR (KBr) 1142, 1239, 1485, 1623, 1654, 1736; ESI-MS 472 [M-1]⁻.

36. példa

N-{4-[3-(4-Fluor-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-szukcinámsav

(36. példa szerinti vegyület képlete)

A cím szerinti vegyületet a 26. kiviteli példában ismertetett eljáráshoz hasonlóan állítjuk elő:



NMR (DMSO-*d*₆) 2,04 (s, 6H), 2,50-2,56 (m, 4H), 6,87 (d, 1H, *J* = 9), 7,01 (dd, 1H, *J* = 9, 3), 7,12 (d, 1H, *J* = 3), 7,39-7,45 (m, 4H), 7,93 (dd, 2H, *J* = 8,8, 5,2), 9,93 (s, 1H), 10,5 (br s, 1H), 12,1 (s, 1H); IR (KBr) 1480, 1659, 1717; ESI-MS 486 [M-1]⁻.

37. példa

N-{4-[3-(4-Fluor-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil-amino}-propionsav

(37. példa szerinti vegyület képlete)

A cím szerinti vegyületet a 26. kiviteli példában ismertetett eljáráshoz hasonlóan állítjuk elő:

NMR (MeOH-*d*₄) 2,06 (s, 6H), 2,65 (t, 2H, *J* = 7), 3,49 (t, 2H, *J* = 7), 6,82 (d, 1H, *J* = 9), 6,85 (s, 2H), 6,94 (dd, 1H, *J* = 9, 3), 7,15 (d, 1H, *J* = 3), 7,23 (app t, 2H, *J* = 9), 7,88-7,93 (m, 2H); IR (KBr) 1199, 1493, 1675; ESI-MS 460 [M+1]⁺, 458 [M-1]⁻.

38. példa

N-{4-[3-(4-Fluor-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3-metil-fenil}-oxámsav

(38. példa szerinti vegyület képlete)

A cím szerinti vegyületet a 26. kiviteli példában ismertetett eljáráshoz hasonlóan állítjuk elő:

NMR (DMSO-*d*₆) 2,18 (s, 3H), 6,90 (d, 1H, *J* = 9), 6,92 (d, 1H, *J* = 9), 7,16 (dd, 1H, *J* = 9, 3), 7,34 (dd, 1H, *J* = 9, 3), 7,43 (app t, 2H, *J* = 9), 7,61 (dd, 1H, *J* = 9, 3), 7,74 (d, 1H, *J* = 3), 7,97 (dd, 2H, *J* = 9, 5), 10,67 (s, 1H), 10,71 (s, 1H); IR (KBr) 1234, 1495, 1697; ESI-MS 444 [M-1]⁻.

39. példa

N-{3,5-Dibróm-4-[3-(4-Fluor-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámsav

(39. példa szerinti vegyület képlete)

A cím szerinti vegyületet a 26. kiviteli példában ismertetett eljáráshoz hasonlóan állítjuk elő:



NMR (DMSO- d_6) 6,91 (d, 1H, $J = 9$), 7,09 (dd, 1H, $J = 9, 3$), 7,20 (d, 1H, $J = 3$), 7,44 (app t, 2H, $J = 8,6$), 7,92-7,97 (m, 2H), 8,27 (s, 2H), 10,74 (s, 1H), 11,15 (s, 1H); IR (KBr) 1290, 1454, 1484, 1589, 1695; ESI-MS 588 $[M-1]^-$.

40. példa

N-{4-[3-(4-Fluor-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-metil-fenil}-oxalamid

(40. példa szerinti vegyület képlete)

A cím szerinti vegyületet a 26. kiviteli példában ismertetett eljáráshoz hasonlóan állítjuk elő:

NMR (DMSO- d_6) 2,06 (s, 6H), 6,88 (d, 1H, $J = 9$), 7,03 (dd, 1H, $J = 9, 3$), 7,13 (d, 1H, $J = 3$), 7,42 (app t, 2H, $J = 8,9$), 7,66 (s, 2H), 7,92-7,96 (m, 2H), 8,0 (br s, 1H), 8,29 (br s, 1H), 10,49 (s, 1H), 10,58 (s, 1H); IR (KBr) 1141, 1250, 1481, 1676; ESI-MS 497 $[M-1]^-$, 475 $[M+NH_4]^+$.

41. példa

N-{4-[3-(4-Fluor-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-metil-fenil}-N'-propil-oxalamid

(41. példa szerinti vegyület képlete)

A cím szerinti vegyületet a 26. kiviteli példában ismertetett eljáráshoz hasonlóan állítjuk elő:

ES-MS 499 $[M-1]^-$, 518 $[M+NH_4]^+$.

42. példa

N-{4-[3-(4-Fluor-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-metil-fenil}-N'-izopropil-oxalamid

(42. példa szerinti vegyület képlete)

A cím szerinti vegyületet a 26. kiviteli példában ismertetett eljáráshoz hasonlóan állítjuk elő:

ES-MS 499 $[M-1]^-$, 518 $[M+NH_4]^+$.

43. példa

N-Butil-N'-{4-[3-(4-fluor-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-metil-fenil}-oxalamid

(43. példa szerinti vegyület képlete)

A cím szerinti vegyületet a 26. kiviteli példában ismertetett eljáráshoz hasonlóan állítjuk elő:

ES-MS 513 $[M-1]^-$, 515 $[M+1]^+$, 532 $[M+NH_4]^+$.

44. példa

N-{4-[3-(4-Fluor-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-metil-fenil}-N'-(2-metoxi-etil)-oxalamid

(44. példa szerinti vegyület képlete)

A cím szerinti vegyületet a 26. kiviteli példában ismertetett eljáráshoz hasonlóan állítjuk elő:

ES-MS 517 $[M+1]^+$.

45. példa

N-{4-[3-(4-Fluor-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-metil-fenil}-2-morfolin-4-il-oxo-acetamid

(45. példa szerinti vegyület képlete)

A cím szerinti vegyületet a 26. kiviteli példában ismertetett eljáráshoz hasonlóan állítjuk elő:

ES-MS 527 $[M-1]^-$, 529 $[M+1]^+$, 546 $[M+NH_4]^+$.

46. példa

N-{4-[4-Hidroxi-3-(piperidin-1-karbonil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav

(46. példa szerinti vegyület képlete)



A. 5-(2,6-Dimetil-4-nitro-fenoxi)-2-(2-metoxi-etoxi-metoxi)-benzoesav-2-metoxi-etoxi-metilészter

1,32g (33mmól) NaH-ból (60%-os ásványi olajos szuszpenzió) és 50ml N-metil-pirrolidonból (NMP) álló szuszpenziót 0°C-os hőmérsékletre hűtünk le, majd 1,54g (10mmól) 2,5-dihidroxi-benzoesavat adunk hozzá egy részletben. Az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük fel és 30 perc elteltével 2,41g (13mmól) 4-klór-3,5-dimetil-nitrobenzolt adunk hozzá egy részletben, majd a reakcióelegyet 120°C hőmérsékleten 3 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletűre hűtjük le, majd 2,85ml (25mmól) 2-metoxi-etoxi-metil-kloridot adunk hozzá. Miután 30 percig kevertetjük, a reakcióelegyet vízre öntjük és a kapott terméket dietil-éterben feloldjuk. A szerves oldatot sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött megszáritjuk és betöményítjük. Kromatográfiás eljárással szilikagélen (eluálószer; EtOAc/hexán - 1/2 → 3/2) 5-(2,6-dimetil-4-nitro-fenoxi)-2-(2-metoxi-etoxi-metoxi)-benzoesav 2-metoxi-etoxi-metilésztert választunk el:

NMR (CDCl₃) 2,23 (s, 6H), 3,36 (s, 3H), 3,54-3,60 (m, 4H), 3,80-3,90 (m, 4H), 5,28 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 6,82 (dd, 1H, J = 9, 3), 7,17-7,23 (m, 2H), 8,02 (s, 2H).

B. 5-(4-Amino-2,6-dimetil-fenoxi)-2-(2-metoxi-etoxi-metoxi)-benzoesav 2-metoxi-etoxi-metilészter

3,2g (6,68mmól) A eljárási lépésben kapott cím szerinti 5-(2,6-dimetil-4-nitro-fenoxi)-2-(2-metoxi-etoxi-metoxi)-benzoesavból, 3,2g (6,68mmól) 2-metoxi-etoxi-metilészterből, 320mg 10 tömeg%-os aktivált szénhordozós palládium katalizátorból és 50ml etilacetátból álló elegyet 1x10⁵ Pa nyomású hidrogéngáz atmoszféra alatt 3 órán keresztül kevertetünk. A katalizátort Celite-n keresztül vákuum szűréssel eltávolítjuk, etilacetáttal mossuk, majd az egyesített szűrletet és mosófolyadékot betöményítjük, majd vákuum alatt megszáritjuk ily módon 5-(4-amino-2,6-dimetil-fenoxi)-2-(2-metoxi-etoxi-metoxi)-benzoesav 2-metoxi-etoxi-metil észtert állítva elő:

NMR (CDCl₃) 2,07 (s, 6H), 3,37 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,52-3,62 (m, 4H), 3,83-3,92 (m, 4H), 5,26 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 6,60 (s, 2H), 6,80 (dd, 1H, J = 8,3, 3), 7,13 (d, 1H, J = 8,3), 7,24 (d, 1H, J = 3).

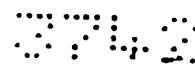
C. 5-[4-(Etoxi-oxalil-amino)-2,6-dimetil-fenoxi]-2-hidroxi-benzoészav

2,83g (6,3mmól) B eljárási lépésben kapott cím szerinti 5-(4-amino-2,6-dimetil-fenoxi)-2-(2-metoxi-etoxi-metoxi)-benzoészav-2-metoxi-etoxi-metilészterből és 20ml THF-ből álló oldatot 0 °C-os hőmérsékletre hűtünk le, majd ezt követően egymás után 2,1ml (18,9mmól) NMM-al és 0,915ml (8,19mmól) oxalil-kloriddal kezeljük. 15 perc elteltével az elegyet etilacetát és víz elegyével extraháljuk, majd a szerves oldatot sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött megszáritjuk és betöményítjük. A kapott maradékot 30ml etanolban oldjuk fel és 20ml vizes 6N-os sósav oldatot adunk hozzá. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 16 órán keresztül kevertetjük, majd az etanolt csökkentett nyomás alatt eltávolítjuk. A maradékot 100ml vízzel hígítjuk és a szilárd anyagot vákuum szűréssel elválasztjuk, vízzel mossuk és megszáritjuk. Acetonitrilből történő kristályosítással 5-[4-(etoxi-oxalil-amino)-2,6-dimetil-fenoxi]-2-hidroxi-benzoészavhoz jutunk:

NMR (DMSO- d_6) 1,31 (t, 3H, J = 7), 2,06 (s, 6H), 4,30 (q, 2H, J = 7), 6,68-6,97 (m, 2H), 7,08 (dd, 1H, J = 9, 3), 7,54 (s, 2H), 10,7 (s, 1H).

D. N-{4-[4-Hidroxi-3-(piperidin-1-karbonil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav

37mg (0,1mmól) C lépésben kapott cím szerinti 5-[4-(etoxi-oxalil-amino)-2,6-dimetil-fenoxi]-2-hidroxi-benzoészavból és 1ml DMF oldatból álló oldatot 55 μ l (0,5mmól) NMM-el és 32mg (0,2mmól) 1,1'-karbonil-diimidzollal kezelünk szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet ezután 1 órán keresztül 60°C-os hőmérsékleten melegítjük, majd szobahőmérsékletre lehűtjük és 24 μ l (0,24mmól) piperidint adunk hozzá. 16 óra elteltével a reakcióelegyet 333ml (0,5mmól) vizes 1,5N-os LiOH oldattal kezeljük. Az elegyet 30 percen keresztül mozgatjuk, majd a kémiai reakciót 100 μ l trifluor-ecetsavval (TFA) elfojtjuk. A kapott terméket HPLC eljárással (mobil fázis; 0,1% trifluor-ecetsavat tartalmazó acetonitril-víz elegy) tisztítjuk, így módon az eljárás eredményeként N-{4-[4-hidroxi-3-(piperidin-1-karbonil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsavat állítunk elő:



NMR (DMSO- d_6) 1,34-1,63 (m, 6H), 2,06 (s, 6H), 3,30 (br s, 4H), 6,36 (d, 1H, $J = 2,3$), 6,67 (dd, 1H, $J = 8,3, 2,3$), 6,80 (d, 1H, $J = 8,3$), 7,53 (s, 2H), 9,38 (br s 1H), 10,6 (s, 1H); ESI-MS 413 $[M+1]^+$.

47. példa

N-{4-[4-Hidroxi-3-(morfolin-4-karbonil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav

(47. példa szerinti vegyület képlete)

A cím szerinti vegyületet a 46. példában ismertetett eljáráshoz hasonló módon állítjuk elő.

ESI-MS 415 $[M+1]^+$.

48. példa

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

(48. példa szerinti vegyület képlete)

A cím szerinti vegyületet a 46. példában ismertetett eljáráshoz hasonló módon állítjuk elő.

ESI-MS 427 $[M+1]^+$. (i)

49. példa

N-{4-[4-Hidroxi-3-(2-metoxi-etil-karbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav

(49. példa szerinti vegyület képlete)

A cím szerinti vegyületet a 46. példában ismertetett eljáráshoz hasonló módon állítjuk elő.

ESI-MS 403 $[M+1]^+$.

50. példa (ii)

N-{4-[4-Hidroxi-3-(2-morfolin-4-il-etil-karbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav

(50(ii). példa szerinti vegyület képlete)

A cím szerinti vegyületet a 46. példában ismertetett eljáráshoz hasonló módon állítjuk elő.

ESI-MS 458 $[M+1]^+$.

51. példa

N-{4-[4-Hidroxi-3-(piridin-3-il-karbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav

(51. példa szerinti vegyület képlete)

A cím szerinti vegyületet a 46. példában ismertetett eljáráshoz hasonló módon állítjuk elő.

ESI-MS 422 $[M+1]^+$.

52. példa

Készítmény példa: 100mg hatóanyagot, például N-{4-[3-(4-fluor-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsavat tartalmazó kemény zselatin kapszulákat állíthatunk elő például az alábbiak szerint:

Összetétel (1000 kapszula esetében)

Hatóanyag	100,0g
Laktóz	250,0g
Mikrokristályos cellulóz	30,0g
Nátrium-lauril-szulfát	2,0g
Magnézium-sztearát	8,0

A nátrium-lauril-szulfátot 0,2mm lyukátmérőjű szitán keresztül adjuk hozzá a liofilizált hatóanyag összetevőhöz. A komponenseket alaposan elkeverjük. Ezután először a laktózt adjuk hozzá az elegyhez egy 0,6mm lyukátmérőjű szitán keresztül, majd a mikrokristályos cellulózt egy 0,9mm lyukátmérőjű szitán keresztül. Ezt követően ezekkel az összetevőkkel együtt az elegyet további 10 percen keresztül alaposan elkeverjük. Végül a magnézium-sztearátot egy 0,8mm lyukátmérőjű szitán keresztül adjuk hozzá az elegyhez. A keverést további 3 percig folytatjuk, ezután a

készítményt egyenként 390mg-os adagokban 0 méretű kemény zselatin kapszulákba töltjük.

Szabadalmi igénypontok

1. Az I általános képletű vegyületek, ahol a képletben szereplő
 - W jelentése oxigénatom, kénatom, S(O) csoport vagy S(O)₂ csoport;
 - X jelentése -SR₄, -S(O)R₄, -S(O)₂R₄, vagy -S(O)₂NR₅R₆ csoport; vagy X jelentése a gyűrűn a 3'-, 4'- vagy 5' helyzetben elhelyezkedő -C(O)NR₅R₆ csoport.
 - Y jelentése oxigénatom vagy H₂;
 - Z jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxicsopót, adott esetben helyettesített alkoxi, aralkoxi, aciloxi vagy alkoxi-karboniloxi csoport;
 - R jelentése hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil csoport, kis szénatomos alkilcsoport vagy cikloalkilcsoport;
 - R₁ jelentése hidroxicsopót, adott esetben helyettesített alkoxi, ariloxi, heteroariloxi, aralkoxi, cikloalkiloxi, heteroaralkoxi vagy -NR₅R₆ csoport;
 - R₂ jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy alkilcsoport;
 - R₃ jelentése halogénatom vagy alkilcsoport;
 - R₄ jelentése adott esetben helyettesített alkil, aril, aralkil, heteroaralkil vagy heteroaril csoport;
 - R₅, R₆ és R₇ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben helyettesített alkil, cikloalkil, aril, aralkil, heteroaril vagy heteroaralkil csoport; vagy R₅ és R₆ alkilénecsopót alkotva összekapcsolódik, amely adott esetben O, S, S(O) S(O)₂ vagy NR₇ csoportokkal megszakított; amely csoportok azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak egy 5-7 tagból álló gyűrűt képeznek;
 - n paraméter értéke nulla vagy 1-4 közötti egész szám; valamint azok gyógyszerészetileg elfogadható sói.
2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek a z z a l j e l l e m e z v e, hogy érvényes az a kikötés, hogy amikor X jelentése -(C(O)NR₅NR₆ csoport, Z jelentése hidrogénatomtól eltérő.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyület a z a l j e l l e m e z v e, hogy az I általános képletben

W jelentése oxigénatom vagy kénatom;

X jelentése $-S(O)_2R_4$ csoport; R_4 jelentése kis szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport vagy egy vagy több szubsztituenssel helyettesített fenilcsoport, ahol a szubsztituens a kis szénatomos alkil, kis szénatomos alkoxi, halogénatom és trifluor-metil csoport közül kerül kiválasztásra; vagy $-S(O)_2NR_5R_6$ csoport vagy $-C(O)NR_5R_6$ csoport; R_5 mindegyik esetben hidrogénatom vagy kis szénatomos alkilcsoport és R_6 jelentése mindegyik esetben hidrogénatom, kis szénatomos alkilcsoport, $-NR_5R_6$ csoporttal helyettesített kis szénatomos alkilcsoport, 3-7 tagú gyűrűs alkilcsoport, fenilcsoport, egy vagy több szubsztituenssel helyettesített fenilcsoport, ahol a szubsztituens a kis szénatomos alkil, kis szénatomos alkoxi, halogénatom és trifluor-metil csoport közül kerül kiválasztásra; piridil csoport vagy N-kis szénatomos alkil-2-piridon csoport; vagy

R_5 és R_6 együttesen minden esetben alkiléncsoport vagy O vagy $S(O)_2$ csoporttal megszakított alkiléncsoport, amelyek azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak 5-7 tagú gyűrűt képeznek;

Y jelentése oxigénatom vagy H_2 ;

Z jelentése hidrogénatom vagy hidroxics csoport

R jelentése hidrogénatom;

R_1 jelentése hidroxics csoport, kis szénatomos alkoxics csoport vagy NR_5R_6 csoport; R_5 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomos alkilcsoport és R_6 jelentése hidrogénatom, kis szénatomos alkilcsoport, kis szénatomos alkoxics csoport vagy R_5 és R_6 jelentése együttesen alkiléncsoport vagy O csoporttal megszakított alkiléncsoport, amelyek azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak 5-7 tagú gyűrűt képeznek;

R_2 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy kis szénatomos alkilcsoport;

R_3 jelentése halogénatom vagy kis szénatomos alkilcsoport;

n értéke nulla, 1 vagy 2;

valamint azok gyógyszerészetileg elfogadható sói.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyület a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az IA általános képletű vegyületek közül kerül ki, ahol a képletben

W jelentése oxigénatom vagy kénatom;

X jelentése $-SR_4$, $-S(O)R_4$, $-S(O)_2R_4$, $-S(O)_2NR_5R_6$ vagy $-C(O)NR_5R_6$ csoport;

Y jelentése oxigénatom vagy H_2 ;

Z jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxicsoport, alkoxicsoport, aralkoxicsoport, aciloxicsoport vagy alkoxi-karboniloxi csoport;

R_1 jelentése hidroxicsoport, kis szénatomos alkoxicsoport vagy ariloxicsoport;

R_2 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy kis szénatomos alkilcsoport;

R_3 jelentése halogénatom vagy kis szénatomos alkilcsoport;

R_4 jelentése adott esetben helyettesített alkilcsoport, arilcsoport, aralkilcsoport, heteroarilcsoport vagy heteroaralkilcsoport;

R_5 , R_6 , és R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, előnyösen helyettesített alkilcsoport, cikloalkilcsoport, arilcsoport, aralkilcsoport, heteroarilcsoport vagy heteroaralkilcsoport; vagy R_5 és R_6 csoport együttesen alkiléncsoport vagy adott esetben O, S, $S(O)$, $S(O)_2$ vagy NR_7 csoporttal megszakított alkiléncsoport, amelyek azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak 5-7 tagú gyűrűt képeznek;

n értéke nulla, 1 vagy 2;

valamint azok gyógyszerészetileg elfogadott sói.

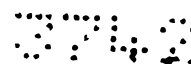
5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyület a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az IB általános képletű vegyületek közül kerül ki, ahol a képletben

X jelentése $-S(O)_2R_4$, $-S(O)_2NR_5R_6$ vagy $-C(O)NR_5R_6$ csoport;

Z jelentése hidroxicsoport, kis szénatomos alkanoiloxi csoport vagy kis szénatomos alkoxicsoport;

R_1 jelentése hidroxicsoport vagy kis szénatomos alkoxicsoport;

R_2 és R_3 jelentése kis szénatomos alkilcsoport;



R4 jelentése arilcsoport;

R5, R6, és R7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben helyettesített alkilcsoport, cikloalkilcsoport, arilcsoport, aralkilcsoport, heteroaril csoport vagy heteroaralkil csoport; vagy R5 és R6 csoport együttesen alkilénecsoprt vagy adott esetben O, S, S(O), S(O)₂ vagy NR7 csoporttal megszakított alkilénecsoprt, amelyek azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak 5-7 tagú gyűrűt képeznek;
valamint azok gyógyszerészetileg elfogadott sói.

6. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyület a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az IC általános képletű vegyületek közül kerül ki, ahol a képletben

X jelentése -S(O)₂R₄, -S(O)₂NR₅R₆ vagy -C(O)NR₅R₆ csoport;

R₄ jelentése egy gyűrűs (monociklusos) arilcsoport;

R₅, R₆ és R₇ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben helyettesített alkilcsoport vagy arilcsoport; vagy R₅ és R₆ együttesen CH₂CH₂-Q-CH₂CH₂ csoportot képeznek, ahol Q jelentése CH₂, O, NR₇, S, S(O) vagy S(O)₂ csoport, amelyek azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, egy hattagú gyűrűt képeznek;

valamint azok gyógyszerészetileg elfogadható előgyógyszer észterei;

és azok gyógyszerészetileg elfogadható sói.

7. A 6. igénypont szerinti vegyület a z z a l j e l l e m e z v e, hogy ahol X jelentése S(O₂)R₄ csoport és R₄ jelentése fenilcsoport, adott esetben alkilcsoporttal, halogénatommal, kis szénatomos alkoxicsoprttal vagy trifluor-metil csoporttal helyettesített fenilcsoport; valamint azok azok gyógyszerészetileg elfogadható sói; vagy gyógyszerészetileg elfogadható előgyógyszer észterei.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amely az alábbi vegyületek közül kerül kiválasztásra:

N-{4-[3-(2,2-Dimetil-propil-szulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav;

N-[4-(4-Hidroxi-3-fenil-szulfamoil-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav;
 N-{4-[3-(4-Fluor-fenil-szulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav;
 N-{4-[3-(2-Fluor-fenil-szulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav;
 N-{4-[3-(3-Fluor-fenil-szulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav;
 N-{4-[4-Hidroxi-3-(4-metoxi-fenil-szulfamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav;
 N-{4-[3-(4-Fluor-benzil-szulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav;
 N-{4-[4-Hidroxi-3-(metil-fenil-szulfamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav;
 N-[4-(4-Hidroxi-3-propil-szulfamoil-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav;
 N-[4-(4-Hidroxi-3-izopropil-szulfamoil-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav;
 N-[4-(3-Butil-szulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav;
 N-[4-(4-Hidroxi-3-izobutil-szulfamoil-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav;
 N-[4-(3-t-Butil-szulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav;
 N-[4-(3-Ciklohexil-szulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav;
 N-[4-(3-Dimetil-szulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav;
 N-{4-[4-Hidroxi-3-(pirrolidin-1-szulfonil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav;
 N-{4-[4-Hidroxi-3-(piperidin-1-szulfonil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav;
 N-{4-[4-Hidroxi-3-(2-metoxi-etil-szulfamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav;
 N-{4-[4-Hidroxi-3-(morfolin-4-szulfonil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav;
 N-{4-[3-(Dioxo-tio-morfolin-4-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav;
 N-{4-[4-Hidroxi-3-(piridin-3-il-szulfamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav;
 N-{4-[4-Hidroxi-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il-szulfamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav;
 N-{4-[3-(4-Fluor-fenil-szulfamoil)-4-hidroxi-fenil-szulfanil]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav;
 N-{4-[3-(4-Fluor-fenil-szulfamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav;
 N-{4-[3-(4-Fluor-fenil-szulfamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3-metil-fenil}-oxámsav;
 N-{4-[3-(4-Fluor-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav;
 N-[4-(3-benzol-szulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav;
 N-{4-[3-(4-Klór-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav;

N-{4-[4-Hidroxi-3-(toluol-4-szulfonil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav;
 N-{4-[4-Hidroxi-3-(4-metoxi-benzol-szulfonil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav;
 N-{4-[4-Hidroxi-3-(4-trifluor-metil-benzol-szulfonil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-
 oxámsav;
 N-[4-(4-Hidroxi-3-metán-szulfonil-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav;
 N-{4-[3-(Bután-1-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav;
 N-{4-[4-Hidroxi-3-(propán-2-szulfonil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav;
 N-{4-[3-(4-Fluor-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámsav;
 N-{4-[3-(4-Fluor-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-szukcinámsav;
 3-{4-[3-(4-Fluor-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil-amino}-
 propionsav;
 N-{4-[3-(4-Fluor-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3-metil-fenil}-oxámsav; (4)
 N-{3,5-Dibróm-4-[3-(4-fluor-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámsav;
 N-{4-[3-(4-Fluor-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxalamid;
 N-{4-[3-(4-Fluor-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-N'-propil-
 oxalamid;
 N-{4-[3-(4-Fluor-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-N'-izopropil-
 oxalamid;
 N-Butil-N'-{4-[3-(4-fluor-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-
 oxalamid;
 N-{4-[3-(4-Fluor-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-N'-(2-metoxi-
 etil)-oxalamid;
 N-{4-[3-(4-Fluor-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-2-morfolin-4-
 il-2-oxo-acetamid;
 N-{4-[3-(4-Fluor-benzol-szulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-2-morfolin-4-
 il-2-oxo-acetamid;
 N-{4-[4-Hidroxi-3-(piperidin-1-karbonil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav;
 N-{4-[4-Hidroxi-3-(morfolin-4-karbonil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav;
 N-[4-(3-Ciklohexil-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámsav;
 N-{4-[4-Hidroxi-3-(2-metoxi-etil-karbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav;

N-{4-[4-Hidroxi-3-(2-morfolin-4-il-etil-karbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-

oxámsav; és

N-{4-[4-Hidroxi-3-(piridin-3-il-karbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámsav vagy

azok gyógyszerészetileg ismert sói.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása olyan gyógyszerkészítmény előállítására, amely a tiroid hormonegyensúly megbomlásával összefüggő betegség megelőzésére és kezelésére, a magas vér lipid szinttel és a magas vér lipoprotein szinttel összefüggő elzáródásos szív- és érrendszeri betegségek megelőzésére és kezelésére, az alacsony vagy magas tiroid szintek, a kóros elhízás, a csonttritkulás és a depresszió megelőzésére és kezelésére, az összes plazma koleszterin szintek és az LDL koleszterin szintek csökkentésére, valamint az érlelmeszesedés és a szív koszorúér betegségek megelőzésére és kezelésére használható fel.

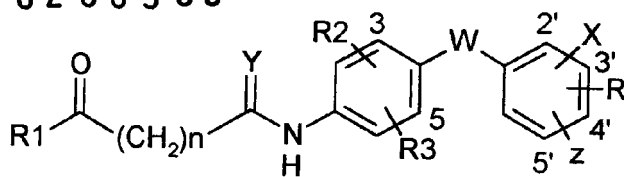
10. Gyógyszerkészítmény a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségéből és gyógyszerészetileg elfogadható hordozóból áll.

A meghatalmazott:

8 oldal ragasztal
2002. 05. 27
TK
ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefón: 461-1000 Fax: 461-1099

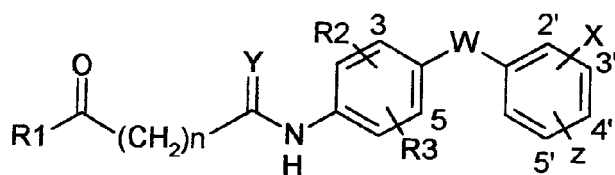
P0200588

73132/sz
3742 1/8

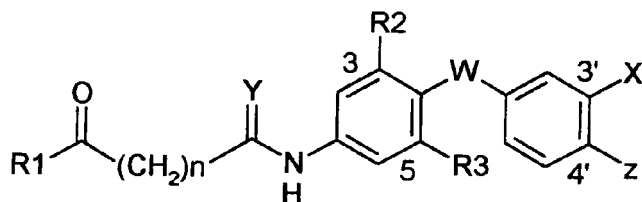


(I)

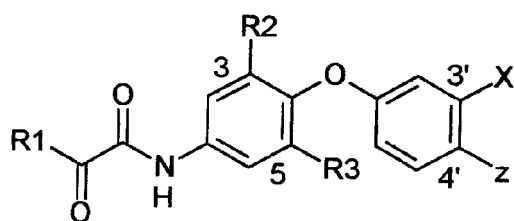
NYOMDAPÉLDÁNY



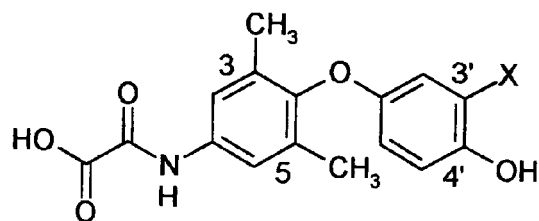
(I')



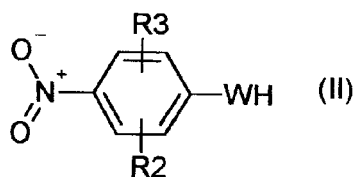
(IA)



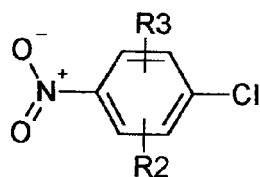
(IB)



(IC)



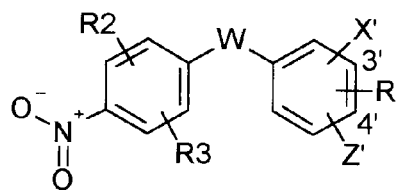
(II)



(III)

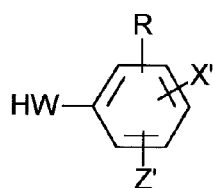
P0200588

73132/S2E
2/8

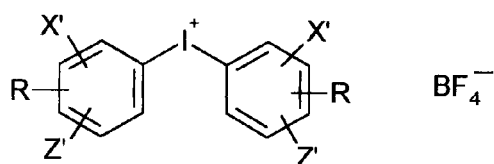


(IV)

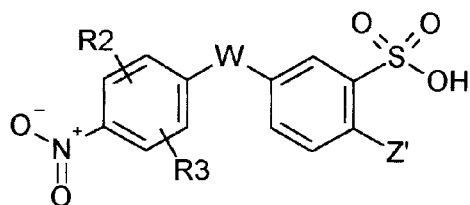
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



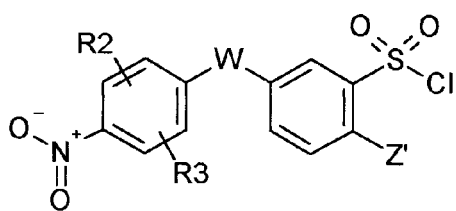
(V)



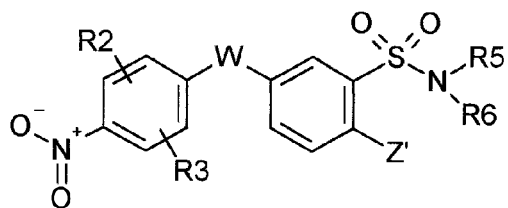
(VI)



(VII)



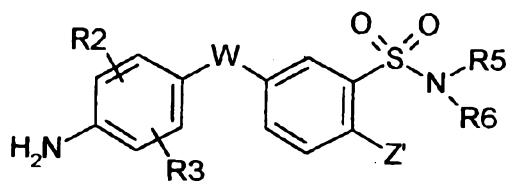
(VIII)



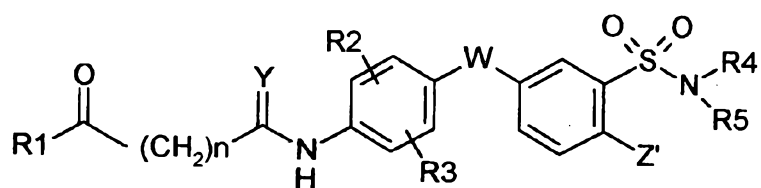
(IX)

P0200588

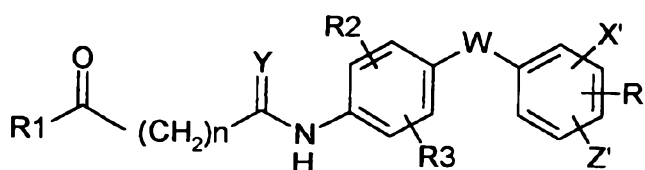
73132/87
3/8
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



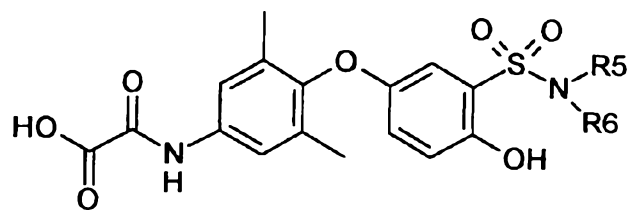
(X)



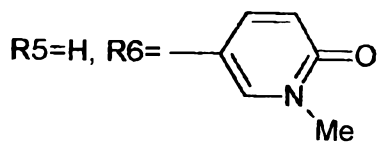
(XI)



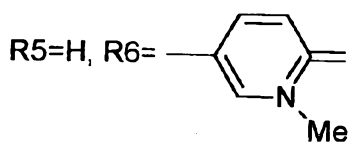
(XII)



(1)



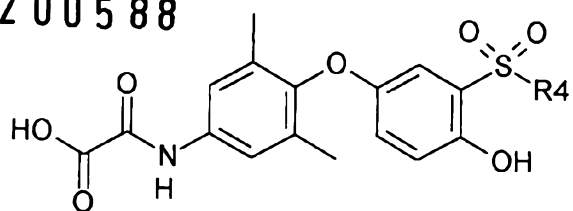
(2)



(3)

P02 005 88

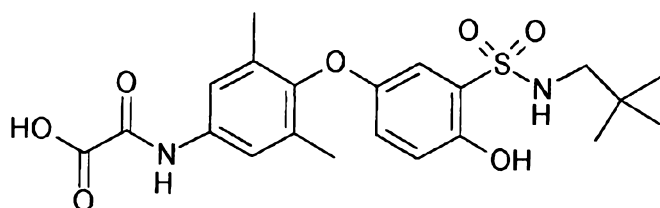
73132/S2i
3742
4/8



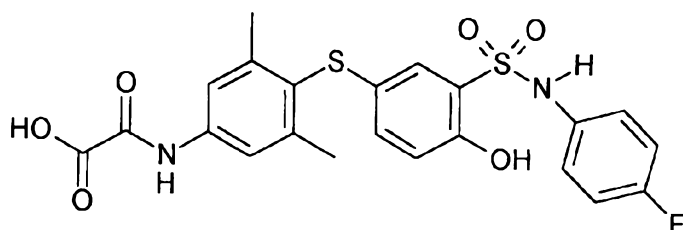
(h)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

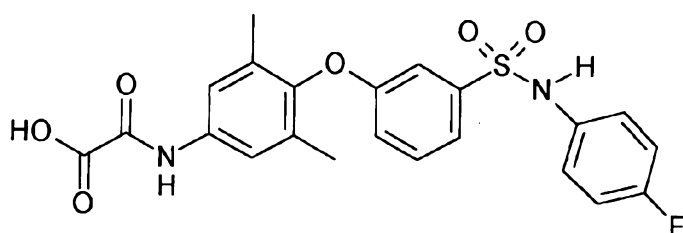
1. példa szerinti vegyület



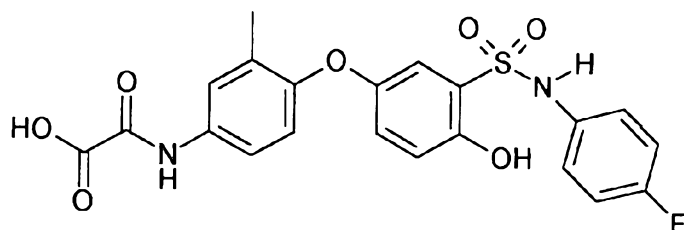
23. példa szerinti vegyület



24. példa szerinti vegyület



25. példa szerinti vegyület

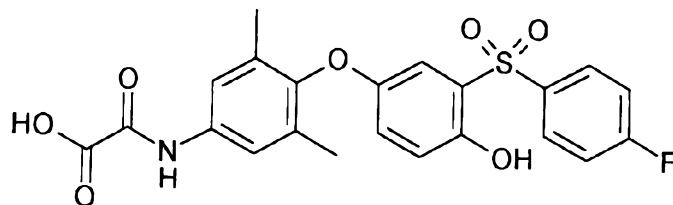


P02 005 88

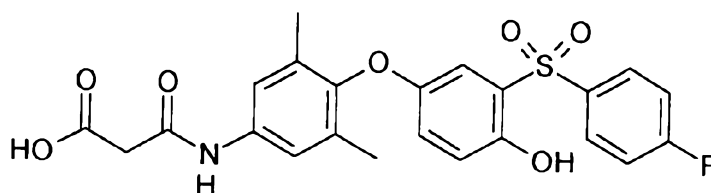
73432/sic
5/8

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

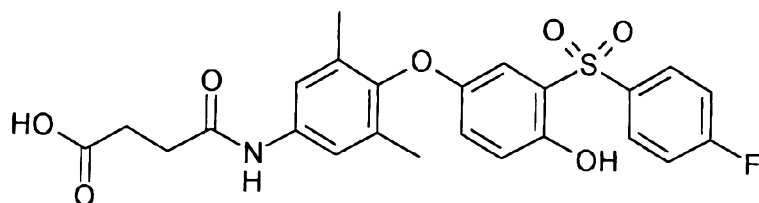
26 (2). példa szerinti vegyület



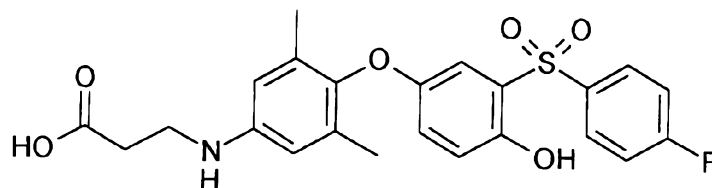
35. példa szerinti vegyület



36. példa szerinti vegyület



37. példa szerinti vegyület



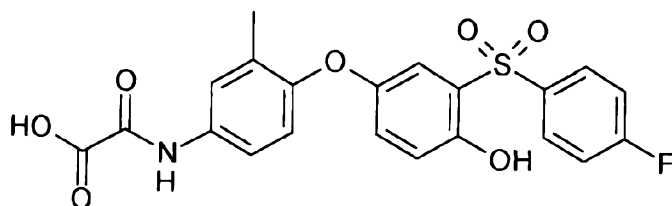
P0200588

38. példa szerinti vegyület

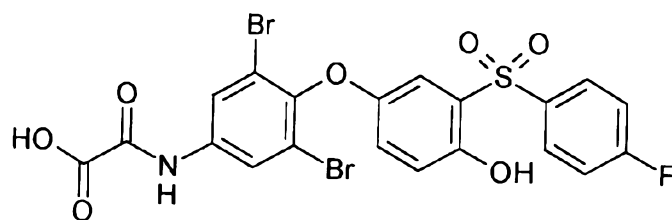
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

73132/s:e

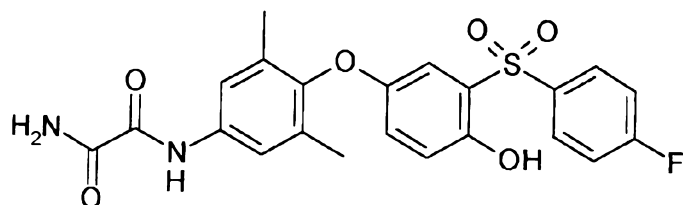
8/8



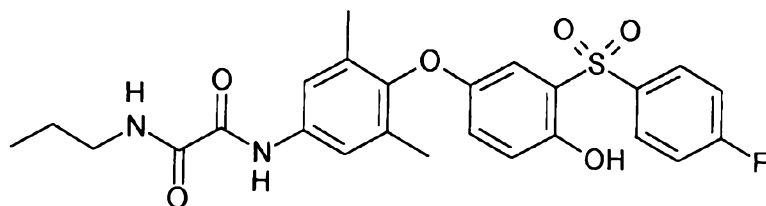
39. példa szerinti vegyület



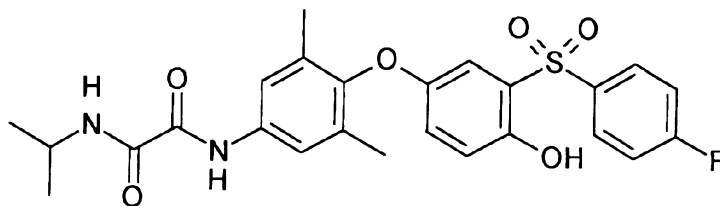
40. példa szerinti vegyület



41. példa szerinti vegyület



42. példa szerinti vegyület



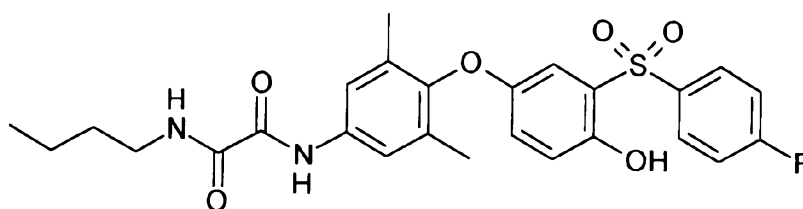
P0200588

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

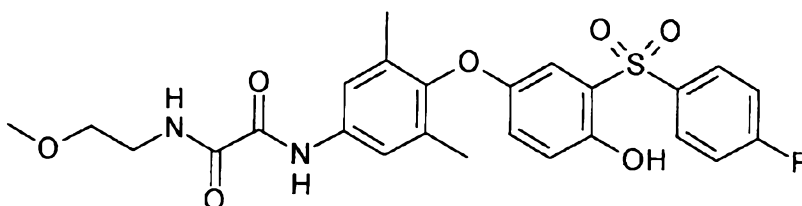
73132/szE

718

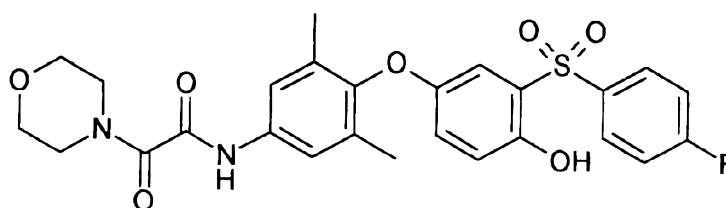
43. példa szerinti vegyület



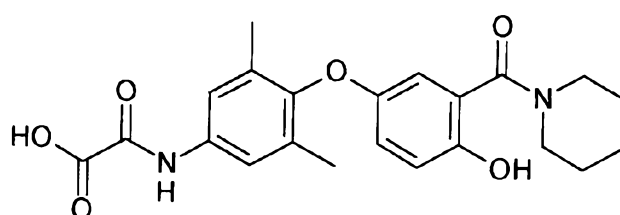
44. példa szerinti vegyület



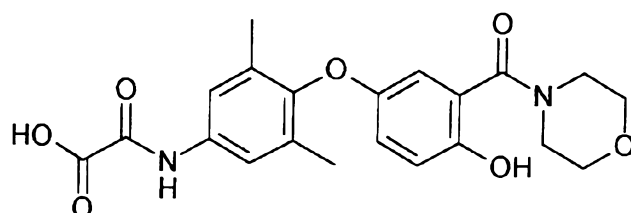
45. példa szerinti vegyület



46. példa szerinti vegyület



47. példa szerinti vegyület



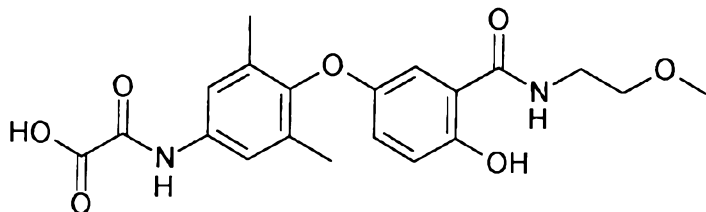
P02 005 88

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

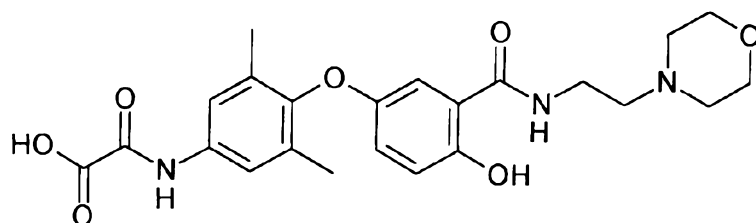
73132/SrE

8/8

49. példa szerinti vegyület



50 (ii). példa szerinti vegyület



51. példa szerinti vegyület

