



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 310721

(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 D 277/68, 417/12, A 61 K 31/425

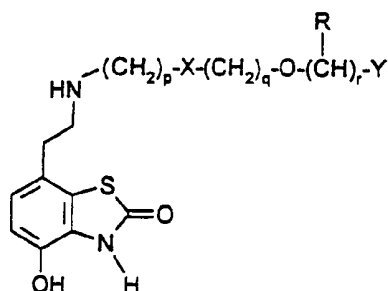
Patentstyret

(21) Søknadsnr	19981104	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1996.09.12, PCT/GB96/02247
(22) Inng. dag	1998.03.12	(85) Videreføringsdag	1998.03.12
(24) Løpedag	1996.09.12	(30) Prioritet	1995.09.15, GB, 9518952
(41) Alm. tilgj.	1998.05.14		1996.07.10, GB, 9614346
(45) Meddeilt dato	2001.08.20		

(71) Patenthaver	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, SE
(72) Oppfinner	Roger Victor Bonnert, Hoton, Leicestershire, England, GB Roger Charles Brown, Loughborough, Leicestershire, England, GB Peter Alan Cage, Shepshed, Leicestershire, England, GB Francis Ince, Loughborough, Leicestershire, England, GB Garry Pairaudeau, Stamford, Lincolnshire, England, GB
(74) Fullmektig	Bryns Zacco AS, 0106 Oslo

(54) Benevnelse	Benzotiazolonderivater, fremgangsmåter for deres fremstilling, mellomprodukter, farmasøytisk preparat inneholdende nevnte derivater, og anvendelse derav
(56) Anførte publikasjoner	Ingen
(57) Sammendrag	

Forbindelse av formel (I)



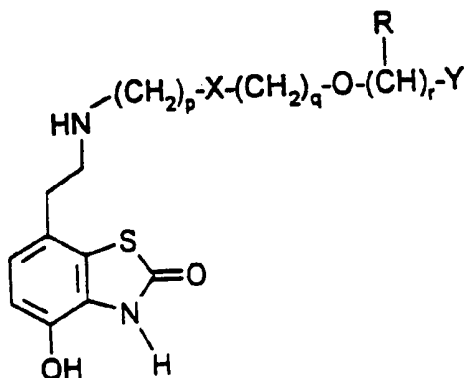
inkludert optiske isomerer derav, hvor X representerer -SO₂NH- eller -NHSO₂-, p, q og r representerer uavhengig 2 eller 3, Y representerer tienyl eventuelt substituert med alkyl eller halogen, eller fenylytio- eller fenyl eventuelt substituert med alkyl eller halogen, og hver R representerer uavhengig H eller alkyl, og farmasøytisk akseptable salter, estere og amider derav.

Foreliggende oppfinnelse vedrører nye benzotiazolonderivater, spesielt nye 7-(2-aminoetyl)-benzotiazolonderivater, og fremgangsmåter for deres fremstilling, farmasøytiske preparater inneholdende disse derivatene og anvendelse derav.

Oppfinnelsen angår også nye mellomprodukter for bruk ved fremstilling av nevnte nye derivater. De nye benzotiazolonderivatene er dopamin DA₂-reseptoragonister og β₂-adrenoreseptoragonister.

Benzotiazolonderivater er kjent. For eksempel beskriver internasjonale patentsøknader, publikasjons nr WO92/08708 og WO93/23385, biologisk aktive aminer, blant dem biologisk aktive aminoetylbenzotiazolonderivater som er β₂-adrenoreseptoragonister og dopamin DA₂-reseptoragonister, og som er indikert i behandlingen av obstruktive luftveissykdommer.

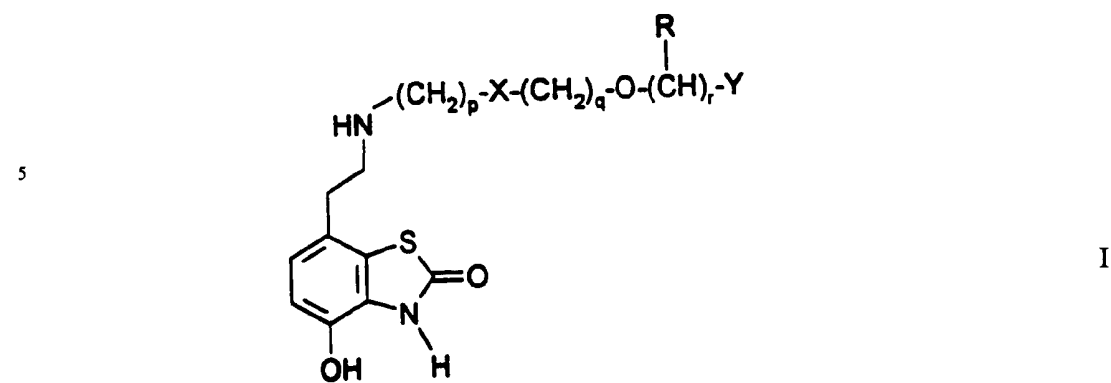
WO93/24473 beskriver 7-(2-aminoetyl)-benzotiazolonforbindelser av formelen:



hvor X og Y uavhengig er -S(O)_n- eller -O-, n er 0, 1 eller 2; p, q og r er uavhengig 2 eller 3; Z er fenyl eventuelt substituert med halogen, OR¹, NO₂ eller NR²R³; eller Z er en 5- eller 6-leddet N-, O- eller S-holdig heterocykel; og R¹, R² og R³ er uavhengig hydrogen eller alkyl C₁₋₆. Forbindelsene er β₂-adrenoreseptoragonister og dopamin DA₂-reseptoragonister, og er indikert i behandlingen av obstruktive luftveissykdommer.

Det har nå i foreliggende sammenheng blitt funnet en gruppe av nye (7-(2-aminoetyl)-benzotiazolonderivater som er nyttige som dopamin DA₂-reseptoragonister og β₂-adrenoreseptoragonister.

Ifølge et aspekt ved foreliggende oppfinnelse er det således tilveiebragt forbindelser, som er kjennetegnet ved at de har formel I, inkludert optiske isomerer derav,



hvor

X representerer $-\text{SO}_2\text{NH}-$ eller $-\text{NHSO}_2-$,

p, q og r representerer uavhengig 2 eller 3,

- 15 Y representerer tienyl eventuelt substituert med C_1 - C_6 alkyl eller halogen, eller fenyltio eller fenyl eventuelt substituert med C_1 - C_6 alkyl eller halogen, og hver R representerer uavhengig H eller C_1 - C_6 alkyl, og farmasøytisk akseptable salter, estere og amider derav.

- 20 Fordelaktige og foretrukne trekk ved forbindelsene av formel (I) og foretrukne slike forbindelser fremgår fra medfølgende krav 2-10.

Forbindelsene (I) er farmakologisk aktive. De viser både dopamin DA_2 -

reseptoragonisme og β_2 -adrenoreseptoragonisme. De utviser liten eller ingen α_1 -

- 25 adrenoreseptoragonisme. Forbindelsene har en fordelaktig virkningsvarighet og DA_2/B_2 -forhold.

I formel I ovenfor er q fortrinnsvis 2 og r er fortrinnsvis 2.

- 30 Når Y er fenyl substituert med alkyl så er alkylgruppen fortrinnsvis en C_1 - eller C_2 -gruppe, mest foretrukket metyl.

Når Y er fenyl substituert med halogen så er halogensubstituenten fortrinnsvis en klor- eller fluorsubstituent.

Foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen er forbindelser av formel I hvor X er SO_2NH , p er 3 og q og r er hver 2. Andre foretrukne forbindelser er forbindelser av formel I hvor X er NHSO_2 , og p, q og r alle er 2.

- 5 Egnede farmasøytisk akseptable salter av forbindelsene av formel I innbefatter syre-addisjonssalter avledet fra uorganiske og organiske syrer. Forbindelsene kan også danne salter med egnede baser. Eksempler på egnede salter inkluderer hydroklorid-, citrat-, D,L-laktat-, hemisulfat-, hemitartrat-, D-glukonat-, metansulfonat-, p-toluensulfonat-, hemifumarat-, benzoat-, xinafoat-, hemisuksinat-, 3-hydrokso-2-naftoat-, hemimbonat-,
10 hemimaleat-, D-kamfersulfonat-, 10-undecanoat-, mandelat-, naftalen-1-sulfonat-, naftalen-2-sulfonat-, 4-metoksobenzoat-, 4-klorbenzoat-, 5-metylsalicylat-, sakkarinat-, monometylsuberat-, hemisuberat-, og difenylacetatsaltene.

15 Egnede farmasøytisk akseptable estere av forbindelsene av formel I inkluderer fenylalkyl- og alkylestere.

Egnede amider inkluderer usubstituerte eller mono- eller disubstituerte alkyl- eller -fenylamider.

20 De mest foretrukne forbindelsene ifølge oppfinnelsen er

3-[2-(4-hydrokso-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etyl amino]-N-[2-(2-fenyletoksy)etyl]propansulfonamid;

25 N-[2-[2-(4-hydrokso-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etyl amino]etyl]-2-(2-fenyletoksy)etansulfonamid;

3-[2-(4-hydrokso-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etyl amino]-N-[2-[2-(5-metyl-2-tienyl)etoksy]etyl]propansulfonamid;

30

N-[2-[2-(4-klorfenyl)etoksy]etyl]-3-[2-(4-hydrokso-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etyl amino]propansulfonamid;

35 N-[2-[2-(4-klorfenyl)etoksy]etyl]-3-[2-(3-hydrokso-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etyl amino]propansulfonamid;

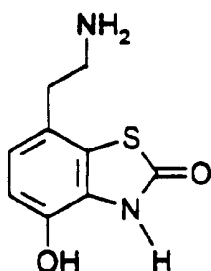
3-[2-(4-hydroksy-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etylamo]-N-[2-(4-metylfenyl)etoksy]etyl]propansulfonamid;

(R,S)-3-[2-(4-hydroksy-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etylamo]-N-[2-(2-fenyl-1-propoksy)etyl]propansulfonamid;

3-[2-(4-hydroksy-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etylamo]-N-[2-(2-fenylioetoksy)etyl]propansulfonamid;

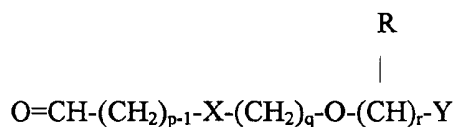
fortrinnsvis i saltform og mer foretrukket som hydrokloridet.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser av formel I, og denne fremgangsmåte kjennetegnet ved selektiv, reduktiv alkylering av en forbindelse av formel II



II

med en forbindelse av formel III



III

hvor p, q, r, R, X og Y er som definert ovenfor, i nærvær av et reduksjonsmiddel.

Reduksjonsmidlet kan f.eks være hydrogen i nærvær av en katalysator slik som platina, platinaoksyd, palladium, palladiumoksyd, Raney-nikkel eller rhodium, på en bærer, f.eks trekull, ved anvendelse av en alkohol f.eks etanol, eller en ester f.eks etylacetat, eller en eter f.eks tetrahydrofuran eller vann, som reaksjonsoppløsningsmiddel, eller en blanding av oppløsningsmidler, ved normal eller forhøyet temperatur og trykk. Den foretrukne temperaturen er romtemperatur. Det foretrukne trykket er 1-3 atmosfærer.

Reduksjonsmidlet kan alternativt være natriumborhydrid eller et metallhydrid f.eks natriumcyanoborhydrid. Egnede oppløsningsmidler for bruk med hydrid-reduksjonsmidlene vil avhenge av det spesielle hydrid som anvendes og vil være velkjent for fagfolk innen teknikken. Egnede oppløsningsmidler vil inkludere alkoholer, f.eks etanol eller metanol.

Fremgangsmåten kan gi opphav til imin-mellomproduktforbindelser som kan reduseres under de beskrevne betingelser for oppnåelse av forbindelser av formel I.

- 10 Forbindelsene av formel II kan fremstilles ved kjente metoder, f.eks ved den metoden som er beskrevet i J. Med. Chem. 1987, 30, 1116.

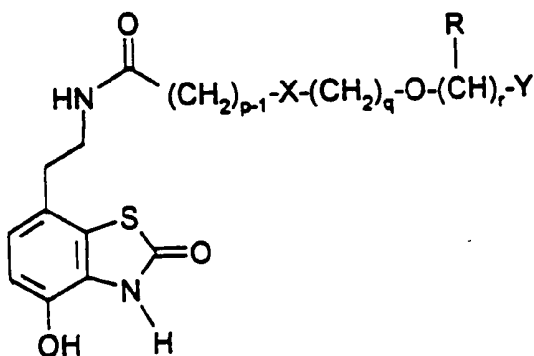
Aldehyder av formel III kan fremstilles på en rekke forskjellige i og for seg kjente måter.

- 15 For eksempel kan isotiazolidindioxyder (som i eksempel 1c, f.eks) reduseres med DIBAL i toluen; acetalder (som i eksempel 2b, f.eks) kan hydrolyseres med 70 % vandig eddiksyre; og estere (som i eksempel 3d, f.eks) kan reduseres i DIBAL i toluen. Spesifikke synteseer av visse forløperforbindelser er beskrevet i eksemplene og kan tilpasses til en rekke forskjellige mål.

- 20 Aldehydene av formel III kan også fremstilles fra de tilsvarende alkoholer ved delvis oksydasjon ved anvendelse av DMSO, DCC og vannfri fosforsyre; eller ved bruk av pyridiniumklorkromat eller pyridiniumdikromat.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også en ytterligere fremgangsmåte for fremstilling

- 25 av forbindelser av formel I, og denne fremgangsmåten er kjennetegnet ved selektiv reduksjon av en forbindelse av formel IV



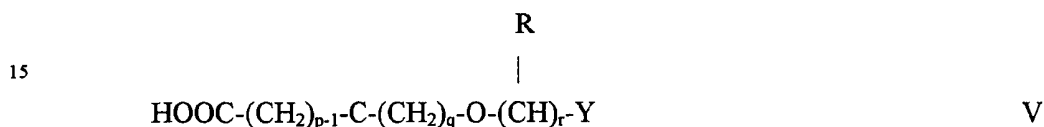
IV

hvor p, q, r, R, X og Y er som definert ovenfor.

Egnede reduksjonsmidler inkluderer elektrofile reduksjonsmidler, f.eks diboran og alan (aluminiumhydrid), eller nukleofile reduksjonsmidler, f.eks et komplekst metallhydrid slik som natrium bis(2-metoksyetoksy)aluminiumhydrid. Det foretrukne reduksjonsmidlet er 5 diboran. Oppløsningsmidlet bør være inert overfor reaksjonsbetingelsene. Aprotiske oppløsningsmidler er foretrukket, f.eks tetrahydrofuran, dietyleter eller 1,2-dimetoksyetan. Reaksjonen kan utføres ved en temperatur fra 0 til 100°C, fortrinnsvis ved tilbakeløpstemperatur.

10

Forbindelser av formel IV kan fremstilles ved kobling av aminet av formel II og en passende syre, av formel V



eller tilsvarende syreklorid, ved hjelp av konvensjonelle metoder. Koblingen kan f.eks utføres i nærvær av dicykloheksylkarbodiimid ved anvendelse av fremgangsmåten til 20 Sheehan og Hess, J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 1067; eller 1,1'-karbonyldiimidazol som beskrevet av Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1962, 1, 351; eller bromtripyrrolidino-fosfoniumheksafluorfosfat i et oppløsningsmiddel slik som DMF ved å følge prosedyren i eksempel 1e. Syrene som er nødvendige i fremgangsmåten kan oppnås fra de tilsvarende estere ved hydrolyse med litiumhydroksyd i vandig metanol, ved å følge fremgangsmåten 25 i eksempel 1b. Eksempler 1a, 2d, 3d, 4f, 5d, 6d, 7d, 8d og 9d beskriver spesielle fremgangsmåter for dannelse av estrene, og disse fremgangsmåtene kan tilpasses for oppnåelse av andre estere, for dannelse av ytterligere syrer for kobling med formel II-aminer. Syrekloridene kan fremstilles fra syrene f.eks ved omsetning med oksalyklorid eller tionylklorid i toluen ved en temperatur fra omgivelsestemperatur til 30 tilbakeløpstemperatur.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer videre en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse av formel I og denne fremgangsmåten er kjennetegnet ved alkylering av forbindelsen av formel II eller et salt, ester, eller amid derav, med et alkyleringsmiddel av 35 formel VI



5

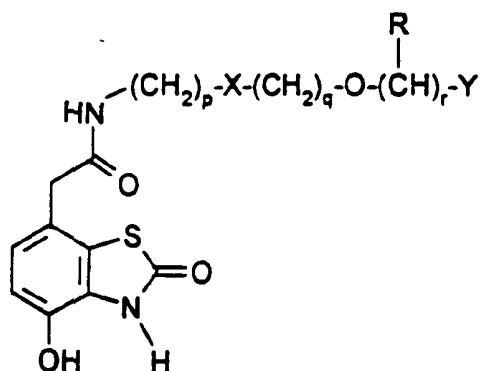
hvor p, q, r, R, X og Y er som definert ovenfor og L representerer en god avspaltningsgruppe, valgt fra klorid, bromid, iodid, og metansulfonyloksy.

10 Reaksjonen kan f.eks utføres i nærvær av en base, f.eks en uorganiske base, f.eks natrium- eller kaliumkarbonat, eller en organisk base, f.eks trietylamin, N,N'-diisopropyletylamin eller pyridin.

15 Reaksjonen kan utføres i et oppløsningsmiddel f.eks en eter, slik som tetrahydrofuran eller dioksan, et keton, f.eks butanon eller metylisobutylketon, et substituert amid f.eks dimetylformamid, eller et klorert hydrokarbon f.eks kloroform, ved en temperatur mellom omgivelsestemperatur og oppløsningsmidlets tilbakeløpstemperatur. Reaksjonen utføres fortrinnsvis ved omgivelsestemperatur.

20 Alkyleringsmidlet av formel VI kan fremstilles fra den tilsvarende alkohol (dvs forbindelsen hvor L representerer OH) ved metoder som er kjent for fagfolk innen teknikken. Alkoholen kan f.eks omsettes med et halogeneringsmiddel for oppnåelse av forbindelsen av formel VI hvor L representerer et halogenatom. Egnede halogeneringsmidler inkluderer f.eks trifenyfosfintetrahalogenometanaddukt (hensiktsmessig dannet in situ, f.eks ved omsetning av trifenyfosfin og karbontetrabromid). Reaksjonen kan finne
25 sted i nærvær av et oppløsningsmiddel slik som acetonitril eller et klorert hydrokarbon, f.eks diklormetan, f.eks ved en temperatur i området 0-30°C.

30 Ifølge oppfinnelsen tilveiebringes enda en fremgangsmåte fremstilling av forbindelser av formel I, og denne fremgangsmåte er kjennetegnet ved selektive reduksjon av en forbindelse av formel VII



VII

10 hvor p, q, r, R, X og Y er som definert ovenfor.

Egnede reduksjonsmidler inkluderer elektrofile reduksjonsmidler, f.eks diboran og alan (aluminiumhydrid), eller nukleofile f.eks et komplekst metallhydrid slik som natriumbis (2-metoksyetoksy)aluminiumhydrid. Det foretrukne reduksjonsmidlet er diboran. Opp-
 15 løsningsmidlet bør være inert overfor reaksjonsbetingelsene. Aprotiske oppløsningsmidler foretrekkes, f.eks tetrahydrofuran, dietyleter, eller 1,2-dimetoksyetan. Reaksjonen kan utføres ved en temperatur fra 0 til 100°C, fortrinnsvis ved tilbakeløpstemperatur.

Forbindelser av formel VII kan fremstilles ved kobling av et amin og en syre eller syre-
 20 klorid ved konvensjonelle metoder. Koblingen kan f.eks utføres i nærvær av dicykloheksylkarbodiimid eller 1,1'-karbonyldiimidazol eller bromtripyrrolidinofosfoniumheksafluorofosfat, som beskrevet ovenfor i sammenheng med forbindelser av formel IV. Aminene som skal til for koblingsreaksjonen kan fremstilles ved omsetning av forbindelser av formel VI, hvor L representerer en god avspaltningssgruppe f.eks et
 25 halogenid slik som klorid eller bromid, med ftalimid i nærvær av en base. De resulterende imidene kan deretter behandles med hydrazinhydrat i etanol for oppnåelse av forbindelser av formel VI med avspaltningssgruppen erstattet med en aminogruppe.

I de ovenfor omtalte fremgangsmåter kan det være nødvendig at eventuelle funksjonelle
 30 grupper, f.eks hydrokso- eller aminogrupper, som er tilstede i utgangsmaterialene, beskyttes. Egnede beskyttelsesgrupper og metoder for fjerning av disse er f.eks de som er beskrevet i "Protective Groups in Organic Synthesis" av T.W. Greene og P.G.M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. 1991.

35 En annen fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser av formel I omfatter fjerning av en beskyttelsesgruppe fra en tilsvarende beskyttet forbindelse av formel I hvor én eller flere funksjonelle grupper er beskyttet, og, om ønsket eller nødvendig, omdannelse av

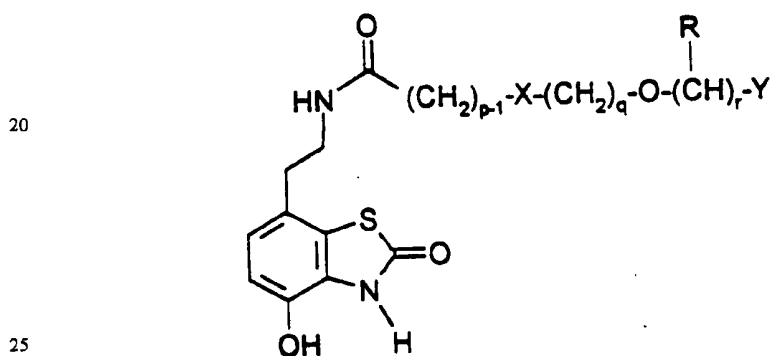
den resulterende forbindelsen av formel I til et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav, eller vice versa.

5 Farmasøytisk akseptable salter kan fremstilles f.eks ved omsetning av forbindelsen av formel I med en passende syre i nærvær av et egnet oppløsningsmiddel.

Farmasøytisk akseptable estere av forbindelsene av formel I kan fremstilles ved konvensjonelle teknikker, f.eks forestring eller transforestring.

10 Farmasøytisk akseptable amider av forbindelsene av formel I kan fremstilles ved konvensjonelle teknikker, f.eks omsetning av en forbindelse av formel I med en syre eller syreklorid.

15 Mellomproduktene av formel IV er nye, og ifølge et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen er det således tilveiebragt forbindelser, som er kjennetegnet ved at de har formel IV



IV

hvor p, q, r, R, X og Y er som definert ovenfor.

30

Mellomproduktene av formel VII som definert ovenfor er også nye og er således også tilveiebragt ifølge foreliggende oppfinnelse.

35 Videre er aldehydene av formel III som definert ovenfor nye og tilveiebringes ifølge foreliggende oppfinnelse.

Dessuten er syrene av formel V og de tilsvarende syreklorider nye og tilveiebringes ifølge foreliggende oppfinnelse.

Forbindelsene av formel I og salter, estere og amider derav er dopamin DA₂-reseptor-agonister. Bindingsaffinitetene til testforbindelsene for DA₂-reseptorbindingssetene i bovin-hypofysemembraner kan bestemmes fra fortregningen av [³H]-N-n-propylnorapomorfine og av [³H]-spiperone i henholdsvis fravær eller nærvær av ikke-hydrolysebar GTP-analog, D.R. Sibley, A. DeLean og I. Creese, Anterior Pituitary Dopamine Receptors, Demonstration of Interconvertible High and Low Affinity States of the D-2 Dopamine Receptor, J. Biol. Chem. 1982 (257(11), 6351-6361. DA₂-reseptoraktiviteten kan også demonstreres i en funksjonell undersøkelse, den isolerte ørearterien hos kanin, som beskrevet av Brown og O'Connor, Br. J. Pharmacol, 1981, 73, 189P. Forbindelsene er også β₂-adenoreseptoragonister. Denne aktiviteten kan demonstreres i isolert trakea hos marsvin, som beskrevet av I.G. Dougall, D. Harper, D.M. Jackson og P. Leff, Br. J. Pharmacol. 1991, 104, 1057. α₁-reseptoraktivitet kan analyseres ved bruk av undersøkelsen med isolert ørearterie hos kanin beskrevet i det farmakologiske eksempel heri.

Forbindelsene av formel I og salter, estere og amider derav er såledesindikert for bruk i behandlingen av det området av luftveissykdommer som innbefatter tilstander slik som astma, inkludert bronkial astma, allergisk astma, intrinsisk astma (f.eks sen astma og luftvei-hypermottakelighet); og bronkitt og lignende (se f.eks GB patent 2022078 og Br. J. Pharmacol. 1987, 24, 4983).

Forbindelsene av formel I og salter, estere og amider derav er også indikert for bruk i behandlingen av forskjellige andre tilstander, f.eks inflammatoriske og allergiske hudforstyrrelser, kreft f.eks småcellelungkreft, kongestiv hjertesvikt og glaukom.

Den heri benyttede betegnelse "behandling" inkluderer profylakse samt lindring av sykdomssymptomene.

Oppfinnelsen tilveiebringer også forbindelser for bruk som terapeutikum og disse forbindelsene er kjennetegnet ved at de har formel I eller et farmasøytisk akseptablett salt, ester eller amid derav, som definert i medfølgende krav 1.

Videre er det tilveiebragt anvendelse av en forbindelse av formel I, eller et farmasøytisk akseptablett salt, ester eller amid derav, i fremstillingen av et legemiddel for behandling av obstruktive luftveissykdommer, spesielt for behandling av astma eller kronisk bronkitt.

Oppfinnelsen tilveiebringer ytterligere et farmasøytisk preparat, som er kjennetegnet ved at det omfatter en forbindelse formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav, dispergert i et drivmiddel eventuelt innbefattende eksipienser, smøremidler eller stabiliseringsmidler.

Dessuten tilveiebringer oppfinnelsen et farmasøytisk preparat, som er kjennetegnet ved at det omfatter en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav, i form av en forstøvet vandlig suspensjon eller oppløsning eventuelt med en pH- og/eller tonisitetjustering.

Slutlig tilveiebringer oppfinnelsen et farmasøytisk preparat, som er kjennetegnet ved at det omfatter en forbindelse av formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav, i form at et tørt pulver for inhalering, eventuelt innbefattende en farmasøytisk akseptabel bærer.

Typiske daglige enhetsdoser kan f.eks være 1 µg - 10 mg for topisk administrasjon, fortrinnsvis 10-500 µg, f.eks delt to eller tre ganger, eller 10 µg - 100 mg for oral administrasjon, fortrinnsvis 100 µg - 10 mg, f.eks delt to eller tre ganger.

Forbindelsene av formel I og salter, estere og amider derav kan benyttes alene eller i form av passende farmasøytiske preparater.

Administrasjon kan foretas ved inhalering samt ad andre veier, f.eks ved oral eller intravenøs administrasjon.

Nasal eller pulmonal administrasjon kan oppnås via en egnet inhaleringsanordning.

Inhaleringsanordninger med doseutmåling kan f.eks benyttes for å administrere forbindelsen, dispergert i et egnet drivmiddel og med eller uten ytterligere eksipienser slik som etanol, overflateaktive midler, smøremidler og stabiliseringsmidler.

Egnede drivmidler inkluderer hydrokarbon-, klorfluorkarbon- og hydrofluoralkan-drivmidler, eller blandinger av hvilke som helst slike drivmidler. Spesielt foretrukne drivmidler er P134a og P227 som hver kan benyttes alene eller i kombinasjon med andre drivmidler og/eller overflateaktive midler og/eller andre eksipienser, f.eks i kombinasjon med hverandre.

Forstøvede vandige suspensjoner eller fortrinnsvis oppløsninger kan også benyttes, med eller uten en egnet pH- og/eller tonisitetjustering, enten som en enhetsdose- eller flerdoseanordning.

5

Tørrpulverinhalatorer kan benyttes for å administrere forbindelsen, alene eller i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer, i sistnevnte tilfelle enten som et findelt pulver eller som en ordnet blanding. Tørrpulverinhalatoren kan være av enkelt-dose- eller flerdosetypen og kan anvende et tørt pulver eller en pulverholdig kapsel.

10

Inhalator med doseutmåling, nebulisator og tørrpulverinhalatoranordninger er velkjente og en rekke forskjellige slike anordninger er tilgjengelig.

Oppfinnelsen illustreres, men begrenses på ingen måte, av følgende eksempler hvor temperaturer er i grader Celsius. Reaksjonene ble, der det var nødvendig, utført under en inert atmosfære av enten nitrogen eller argon. Der det var nødvendig ble preparative HPLC-separeringer generelt utført ved bruk av en Novapak[®]-, Bondapak[®]- eller Hypersil[®]-kolonne pakket med BDSC-18-reversfasesilisiumdioksyd. Flashkromatografi ble utført ved bruk av Fisher Matrix 60 silisiumdioksyd, 35-70 µm.

20

Eksempel 1

3-[2-(4-hydroksy-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etylamino]-N-[2-(2-fenyletoksy)etyl]propansulfonamidhydroklorid

25

a) Metyl-3-[2-(2-fenyletoksy)etylaminosulfonyl]propanoat

2-(2-fenyletoksy)etanamin¹ (1,95 g) ble omrørt i diklormetan ved romtemperatur. Trietylamin (3,36 ml) fulgt av metyl-3-(klorsulfonyl)propanoat² ble tilsatt og blandingen omrørt natten over ved romtemperatur. Blandingene ble fortynnet med en ytterligere mengde diklormetan, vasket med fortynnet saltsyre og deretter vann, og så tørket (MgSO₄). Oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum og dette ga en blekgul olje som ble ytterligere rensed ved flashkromatografi (0,1 % etanol:diklormetan som elueringsmiddel) og dette ga undertittelforbindelsen som en blekgul olje (1,68 g)

35

Massespektrum: FAB 316 (M+H)

¹H nmr (360 MHz, CDCl₃) δ: 2,75 (2H, t), 2,85 (2H, t), 3,18-3,35 (4H, m), 3,46-3,57

(2H, m), 3,60-3,77 (5H, m), 4,44 (1H, brt), 7,12-7,35 (5H, m).

¹Chem.Ber, 1964, 97, 510-519.

²J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 128-132.

5 b) **3-[2-(2-fenyletoksy)etylaminosulfonyl]propansyre**

Produktet i trinn a) (1,68 g) ble oppløst i metanol (30 ml). Litiumhydroksyd (0,45 g) i vann (30 ml) ble tilsatt og blandingen omrørt natten over ved romtemperatur. Vann ble tilsatt og blandingen vasket med eter. Det vandige laget ble surgjort med fortynnet
10 saltsyre og ekstrahert med eter. Eterekstraktet ble vasket med vann og deretter saltoppløsning og så tørket (MgSO₄). Oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum og dette ga undertittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (0,97 g) som ble benyttet uten ytterligere rensing.

15 smp 80-82°,

Massespektrum: ESI 300 (M-H);

¹H nmr 8360 MHz, CDCl₃) δ: 2,77-2,95 (4H, m), 3,20-2,47 (4H, m), 3,51-3,58 (2H, m), 3,69 (2H, t), 4,66 (1H, t), 7,18-7,38 (5H, m).

20 c) **2-[2-(2-fenyletoksy)etyl]-3-isotiazolidon-1,1'-dioksyd**

Produktet i trinn b) (34 g) ble oppløst i dimetylformamid (200 ml). Til denne omrørte oppløsningen ble det tilsatt 1,1'-karbonyldiimidazol (20,12 g) og blandingen ble omrørt i 2 timer. Trietylamin (15,7 ml) ble tilsatt og blandingen omrørt ved
25 romtemperatur i 60 timer. Blandingene ble helt i fortynnet saltsyre og ekstrahert med etylacetat (x3). De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med mettet natriumbikarbonatoppløsning, deretter saltoppløsning, tørket (MgSO₄) og oppløsningsmidlet fjernet i vakuum og dette ga en blekgul olje som ble rensset ytterligere ved flashkromatografi (50 % etylacetat: bensin som elueringsmiddel) og
30 dette ga undertittelforbindelsen som en olje (27,4 g).

Massespektrum: ESI 301 (M+NH₄);

¹H nmr (360 MHz, CDCl₃) δ: 2,87 (2H, t), 2,99 (2H, t), 3,51 (2H, t), 3,64-3,68 (4H, m), 3,76 (2H, t), 7,18-7,43 (5H, m).

35

d) **3-[2-(4-hydroksy-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etylamino]-N-[2-(2-fenyletoksy)etyl]propansulfonamidhydroklorid**

Produktet i trinn c) (0,62 g) ble omrørt i toluen (20 ml) og deretter avkjølt til -70. Diisobutylaluminiumhydrid (1,6 ml av en 1,5 M oppløsning i toluen) ble tilsatt i løpet av 15 min mens temperaturen ble holdt under -58°. Blandingen ble omrørt i 10 min hvoretter TLC viste at intet utgangsmateriale var tilbake. Etylacetat (9 ml) ble forsiktig tilsatt mens temperaturen ble holdt under -60°. Blandingen fikk oppvarmes til romtemperatur og en 10 % vandig oppløsning av natriumkaliumtartat tilsatt. Etter omrøring i 1 time ble blandingen ekstrahert med etylacetat (x3). De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket (MgSO₄) og deretter ble ca 70 % av oppløsningsmidlet fjernet i vakuum. Metanol (20 ml) ble tilsatt til blandingen og på nytt ble 70 % av oppløsningsmidlet fjernet i vakuum, og dette ble gjentatt to ganger til. Denne oppløsningen ble fortynnet med metanol (20 ml) og 7-(2-aminoetyl)-4-hydroksy-1,3-benzotiazol-2(3H)-on hydrobromid (0,64 g) tilsatt. pH-verdien ble justert til pH 4 med iseddik. Natriumcyanoborhydrid (0,14 g) ble tilsatt fulgt av natriumsulfat (50 mg) og blandingen omrørt i 72 timer. Blandingen ble gjort basisk ved tilsetning av konsentrert vandig ammoniumhydroksydoppløsning. De flyktige stoffene ble fjernet i vakuum og resten renses ved flashkromatografi (10-25 % metanol i kloroform som elueringsmiddel). Materialet ble ytterligere renses ved reversfase-HPLC (25 % metanol i 0,1 % vandig trifluoreddiksyre som elueringsmiddel) og dette ga etter omdannelse til hydrokloridsaltet tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (0,417 g).

Smp 205-206°;

Massespektrum: FAB 480 (M+H);

¹H nmr (360 MHz, d₆DMSO) δ 2,00 (2H, t), 2,73-2,92 (4H, m), 2,96-3,19 (8H, m), 3,44 (2H, t), 3,60 (2H, t), 6,75 (1H, d), 6,85 (1H, d), 7,13-7,35 (6H, m), 8,92 (2H, s), 10,41 (1H, s), 11,77 (1H, s);

Analyse funnet: C, 51,48; H, 6,25; N, 8,41; S, 12,50 %

Nødvendig for C₂₂H₂₉N₃O₅S₂.HCl: C, 51,20; H, 5,86; N, 8,14; S, 12,43 %.

I en alternativ fremgangsmåte ble trinnene a) og b) ovenfor gjentatt, fulgt av trinn e) og f) som angitt nedenfor:

e) **[2-(4-hydroksy-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etyl]-3-[2-(2-fenyletoksy)etylaminosulfonyl]propanamid**

En oppløsning av produktet fra trinn b) (3,89 g), 7-(2-aminoetyl)-4-hydroksy-1,3-

benzotiazol-2-(3H)-on hydroklorid (3,22 g), bromtripyrrolidinofosfoniumheksafluorfosfat, PyBroP, (6,32 g) i dimetylformamid (50 ml) ble avkjølt til -15°C og diisopropyletylamin (9,0 ml) ble tilsatt dråpevis i løpet av 5 min. Oppløsningen ble omrørt ved -15°C i 5 min og fikk deretter oppvarmes til 13°C i løpet av 4 timer.

5 Denne blandingen ble deretter tilsatt dråpevis i løpet av 40 min til fortynnet saltsyre (2 N, 500 ml) og etter omrøring over weekenden ble det faste stoffet oppsamlet ved filtrering. Dette faste stoffet ble tørket i vakuum og ga undertittelforbindelsen (4,5 g).

Massespektrum FAB 492 (M-H).

10

f) **[2-(4-hydroksey-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etylaminol]-N-[2-(2-fenyletoksy)etyl]propansulfonamid hydroklorid**

15 Til en oppløsning av produktet fra trinn e) (0,28 g) i tetrahydrofuran (2 ml) ble boran-tetrahydrofuran (2,44 ml av 1 M oppløsning) tilsatt i løpet av 5 min. Blandingel ble oppvarmet ved tilbakeløp i 3 timer og etter avkjøling ble metanol (1 ml) forsiktig tilsatt. De flyktige stoffene ble fjernet i vakuum, resten ble gjenopløst i metanol (5 ml) og konsentrert saltsyre (1 ml) ble tilsatt. De flyktige stoffene ble på nytt fjernet i vakuum. Resten ble skilt mellom vann og etylacetat, det vandige laget oppsamlet og ekstrahert på nytt med etylacetat. Det vandige laget ble deretter gjort basisk med 20 natriumhydrogenkarbonat og ekstrahert fire ganger med kloroform. De kombinerte kloroformekstraktene ble tørket og de flyktige stoffene fjernet i vakuum og dette ga etter omdannelse til hydrokloridsaltet, tittelforbindelsen (0,070 g).

25 **EKSEMPEL 2**

N-[2-[2-(4-hydroksey-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etylaminol]etyl]-2-(2-fenyletoksy)etansulfonamidhydroklorid

30 a) **(2-fenyletoksy)etansulfonylklorid**

En omrørt suspensjon av 2-(2-fenyletoksy)etantiol (1,0 g) i vann (40 ml) ble mettet ved 5-10° med klor i løpet av 20 min. Blandingel ble rensel under en strøml av nitrogen for å fjerne eventuelt overskudd klor. Blandingel ble deretter ekstrahert med 35 diklormetan (x2), de kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med vann og deretter tørket (CaCl₂). Oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum og dette ga en olje som ble azeotropbehandlet med toluen og dette ga undertittelforbindelsen som en gul

olje (1,36 g) som ble benyttet uten ytterligere rensing.

Massespektrum: EI 248/250 (M);

¹H nmr (360 MHz, CDCl₃) δ: 2,90 (2H, t), 3,74 (2H, t), 3,88 (2H, t), 3,99 (2H, t),
5 7,13-7,36 (5H, m).

b) (2,2-dimetoksyetyl)-2-(2-fenyletoksy)etansulfonamid

En omrørt oppløsning av produktet i trinn a) (1,0 g) i diklormetan (20 ml) og pyridin
10 (0,358 ml) ble behandlet dråpevis i løpet av 5 min med en oppløsning av amino-
acetaldehyddimetylacetal (0,438 ml) i diklormetan (5 ml). Blandingen ble omrørt ved
romtemperatur i 2 dager. Blandingen ble vasket med vann og deretter tørket (CaCl₂).
De flyktige stoffene ble fjernet i vakuum og dette ga en oransjefarget olje som ble
ytterligere renses ved flashkromatografi (eter som elueringsmiddel) og dette ga under-
15 tittelforbindelsen som en gul olje (0,42 g).

Massespektrum: 335 (M+NH₄);

¹H nmr (360 MHz, CDCl₃) δ: 2,90 (2H, t), 3,13 (2H, t), 3,26 (2H, t), 3,38 (6H, s),
20 3,73 (2H, t), 3,85 (2H, t), 4,38 (1H, t), 4,46 (1H, t), 7,14-7,35 (5H, m).

c) [2-(2-(4-hydrokso-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etyl-amino)etyl]-2-(2-fenyletoksy)etansulfonamidhydroklorid

En oppløsning av produktet i trinn b) (0,26 g) i 70 % vandig eddiksyre (5 ml) ble
25 oppvarmet til 100° i 2 timer hvoretter TLC viste at intet utgangsmateriale var tilbake.
Oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum. Resten ble opptatt i metanol (10 ml) og til
denne omrørte oppløsningen ble det tilsatt 7-(2-aminoetyl)-4-hydrokso-1,3-
benzotiazol-2(3H)-on hydrobromid (0,238 g), natriumcyanoborhydrid (0,038 g) fulgt
av eddiksyre (1 dråpe). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer.
30 Blandingen ble gjort basisk ved tilsetning av konsentrert vandig ammonium-
hydroksydoppløsning. De flyktige stoffene ble fjernet i vakuum og det resterende
materialet renses ved flashkromatografi (17 % etanol i diklormetan som eluerings-
middel) og dette ga en lysegul gummi. Denne ble ytterligere renses ved reversfase-
HPLC (30-45 % acetonitril i 0,1 % vandig trifluoreddiksyre som elueringsmiddel)
35 hvilket etter omdannelse av hydrokloridsaltet ga tittelforbindelsen som et hvitt pulver
(0,080 g).

Massespektrum: 466 (M+H);

¹H nmr (360 MHz, d₆DMSO) δ: 2,81-2,90 (4H, m), 3,04-3,09 (4H, brd), 3,26-3,28 (2H, m), 3,24 (2H + H₂O), 3,63 (2H, s), 3,74 (2H, t), 6,78 (1H, d), 6,87 (1H, d), 7,19-7,30 (5H, m), 7,43 (1H, t), 9,10 (2H, s), 10,16 (1H, s), 11,78 (1H, s);

5 Analyse funnet: C, 49,35; H, 5,69; N, 8,30; S, 11,94 %

Nødvendig for C₂₁H₂₇N₃O₅S.HCL.0,5 H₂O: C, 49,31; H, 5,67; N, 8,22; S, 12,52 %

I en alternativ fremgangsmåte ble trinn a) gjentatt fulgt av trinn d) til g) nedenfor:

10 d) **Metyl-[2-(2-fenyletoksy)etylsulfonlamino]acetat**

En suspensjon av glysinmetylesterhydroklorid (2,52 g) i diklormetan (30 ml) ble omrørt ved -18°C og diisopropyletylamin (8 ml) ble tilsatt i løpet av 10 min. Til dette ble produktet fra del a) (2,64 g) i diklormetan (10 ml) tilsatt dråpevis i løpet av 10 min
15 mens temperaturen ble holdt under -5°. Kjølebadet ble fjernet og den omrørte blandingen fikk oppvarmes til romtemperatur. Etter ytterligere 50 minutter ble blandingen vasket med 5 % vandig kaliumhydrogensulfat, deretter tørket (Na₂SO₄) og de flyktige stoffene fjernet i vakuum hvilket ga undertittelforbindelsen som en brun olje (58,5 g).

20

Massespektrum: FAB 302 (M+H)

¹H nmr (360 MHz, CDCl₃) 2,90 (2H, t), 3,36 (2H, t), 3,72-3,85 (7H, m), 3,96 (2H, t), 4,70 (1H, brs), 7,20-7,32 (5H, m).

25 e) **[(2-fenyletoksy)etylsulfonlamino]eddiksyre**

En oppløsning av produktet fra del d) (3,2 g) i metanol (30 ml) ble avkjølt i et isbad og behandlet med en oppløsning av litiumhydroksydhydrat (1,06 g) i vann (7 ml) i løpet av 5 minutter. Avkjølingsbadet ble fjernet og blandingen omrørt i 16 timer.
30 Blanding ble surgjort med konsentrert saltsyre (3 ml) og deretter konsentrert i vakuum til ca 15 ml. Resten ble blandet med natriumbikarbonat og ekstrahert med eter. Den vandige fasen ble deretter surgjort på ny med mettet vandig kaliumhydrogensulfatoppløsning og ekstrahert med eter. Dette ekstraktet ble tørket (MgSO₄) og flyktige stoffer fjernet i vakuum hvilket ga et fast stoff. Produktet ble
35 rensset ytterligere ved omkrystallisering fra dekloretan-toluen-blanding og dette ga undertittelforbindelsen som et krystallinsk fast stoff (1,57 g).

Massespektrum: FAB (M+H);

¹H nmr (360 MHz, CDCl₃): 2,90 (2H, t), 3,32 (2H, t), 3,74-3,78 (4H, m), 3,89 (2H, t), 4,66 (1H, t), 7,20-7,33 (5H, m), 8,07 (1H, brs).

5 f) **[2-(4-hydroksy-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etyl]-2-[2-(2-fenyletoksy)etylsulfonlamino]acetamid**

En oppløsning av produktet fra del e) (70 g) i dimetylformamid (605 ml) ble avkjølt til -10°C og 1,1'-karbonyldiimidazol (39,5 g) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 119
10 minutter og deretter ble 7-(2-aminoetyl)-4-hydroksy-1,3-benzotiazol-2(3H)-on hydroklorid (68,87 g) tilsatt fulgt av dråpevis tilsetning av trietylammin (34 ml) i løpet av 3 minutter mens temperaturen ble holdt ved -10°C. Etter ytterligere 10 minutter ved -10° fikk blandingen oppvarmes til romtemperatur og ble omrørt i 24 timer. Denne blandingen ble deretter tilsatt dråpevis til fortynnet saltsyre (2 N, 1870 ml) og
15 den vandige blandingen ble ekstrahert med etylacetat. De organiske stoffene ble deretter vasket med fortynnet saltsyre, vandig natriumbikarbonat og deretter tørket (MgSO₄). De flyktige stoffene ble fjernet i vakuum og dette ga undertittelforbindelsen som et skum (92,21 g).

20 Massespektrum: FAB 480 (M+H)

¹H nmr (360 MHz, d₆DMSO): 2,61 (2H, t), 2,81 (2H, t), 3,29-3,32 (4H, m overlappende vann), 3,56 (2H, s), 3,61 (2H, t), 3,74 (2H, t), 6,70 (1H, d), 6,80 (1H, d), 7,16-7,53 (5H, m), 8,03 (1H, brt).

25 g) **[2-(2-(4-hydroksy-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etyl)amino)etyl]-2-(2-fenyletoksy)etansulfonamidhydroklorid**

En oppløsning av produktet fra del f) (38,7 g) i tetrahydrofuran (200 ml) ble avkjølt i et aceton/is-bad og litiumborhydrid (727 ml, 2,0 M i tetrahydrofuran) ble tilsatt i løpet
30 av 30 min. Etter 15 minutter ble avkjølingsbadet fjernet og trimetylsilylklorid (205 ml) ble tilsatt og omrøringen fortsatt i 162 timer ved romtemperatur. Blandingen ble avkjølt til -20°C og metanol forsiktig tilsatt. Etter denne tilsetningen ble ytterligere 50 ml metanol som var mettet med hydrogenklorid tilsatt og blandingen fikk oppvarmes til romtemperatur. Etter 1 time ble blandingen oppvarmet ved tilbakeløp i 30 minutter,
35 deretter avkjølt og de flyktige stoffene ble fjernet i vakuum. Vann (400 ml) ble tilsatt og kolben rystet grundig og etter henstand i et aceton/is-bad i 30 minutter ble vannet fradekantert. En ytterligere mengde vann ble tilsatt (100 ml) og prosessen gjentatt.

Det halvfaste stoffet som var tilbake ble deretter oppløst i varm etanol (40 ml), behandlet med aktivt trekull (3 g) og omrørt i 1 time. Blandingen ble filtrert og oppløsningsmidlet fjernet i vakuum. Resten ble gjenoppløst i varm etanol (80 ml) og ble hensatt ved romtemperatur i 16 timer. Krystallene som hadde blitt utfelt ble deretter løst og oppbrutt med en spatel ble gitt en virvelbevegelse og hensatt i ytterligere 16 timer. Det faste stoffet ble deretter oppsamlet ved filtrering og vasket med etanol, eter og deretter tørket under vakuum hvilket ga tittelforbindelsen (23 g).

EKSEMPEL 3

3-[2-(4-hydroksy-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etyl-amino]-N-[2-[2-(5-metyl-2-tienyl)etoksy]etyl]propansulfonamidhydroklorid

a) **[2-(5-metyl-2-tienyl)etoksy]eddiksyre**

Natriumhydrid (0,622 g) ble suspendert i tørr dimetylformamid (5 ml) og behandlet dråpevis med en oppløsning av 2-(5-metyl-2-tienyl)etanol (1,0 g) i tørr dimetylformamid (5 ml). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 2 timer og deretter ble en oppløsning av kloreddiksyre (0,664 g) i tørr dimetylformamid (5 ml) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. De flyktige stoffene ble fjernet i vakuum og resten bråtilsatt med vann og ekstrahert med etylacetat. Det vandige laget ble justert til pH 2 ved bruk av fortennet saltsyre og deretter ekstrahert med etylacetat. Dette ekstraktet ble vasket med vann, saltoppløsning og deretter tørket (MgSO₄). Oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum og dette ga en brun olje (1,51 g) som ble benyttet uten ytterligere rensing.

Massespektrum: 200 (M);

¹H nmr (360 MHz, CDCl₃) δ: 2,45 (3H, s), 3,05-3,09 (2H, t), 3,75-3,83 (2H, t), 4,17 (2H, s), 6,56 (1H, d), 6,63 (1H, d).

b) **[2-(5-metyl-2-tienyl)etoksy]acetamid**

Produktet i trinn a) (6,48 g) ble oppløst i toluen (55 ml) og oksalyklorid (2,877 ml) tilsatt dråpevis ved romtemperatur under nitrogen. En dråpe dimetylformamid ble tilsatt og blandingen omrørt i 3 timer hvoretter TLC viste at intet utgangsmateriale var tilstede. De flyktige stoffene ble fjernet i vakuum og dette ga en brun olje (6,7 g) som ble tilsatt dråpevis til en omrørt oppløsning av konsentrert ammoniumhydroksyd (50

ml) ved 0°. Blandingen fikk oppvarmes til romtemperatur og ble omrørt i 4 timer. En brun olje ble utfelt. Det faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering og vasket med vann og dette ga undertittelforbindelsen (2,02 g).

5 Massespektrum: 200 (M+H);
 ^1H nmr (360 MHz, CDCl_3) δ : 2,45 (3H, s), 3,04 (2H, t), 3,73 (2H, t), 3,97 (2H, s), 5,61 (2H, brs), 6,57 (1H, d), 6,63 (1H, d).

c) **[2-(5-metyl-2-tienyl)etoksy]etanamin**

10

Boran-tetrahydrofuranoppløsning (1,0 M i THF, 21,7 ml) ble tilsatt dråpevis til en omrørt oppløsning av produktet fra trinn b) (1,25 g) i tørr tetrahydrofuran (100 ml). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved tilbakeløp under en inert atmosfære i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og metanol (10 ml) tilsatt kontinuerlig. Oppløsnings-
15 midlene ble fjernet i vakuum og resten oppløst i metanol (100 ml) hvortil det var tilsatt konsentrert saltsyre (sg. 1,18, 0,45 ml). Oppløsningen ble oppvarmet ved tilbakeløp i 15 min og deretter ble oppløsningsmidlet fjernet i vakuum. Resten ble rensed ved flashkromatografi (diklormetan: 5 % metanol som elueringsmiddel) hvilket ga undertittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (0,916 g).

20

Massespektrum: 186 (M+H);
 ^1H nmr (360 MHz, CDCl_3) δ : 2,45 (3H, s), 3,04 (2H, t), 3,73 (2H, t), 3,97 (2H, s), 5,61 (2H, brs), 6,57 (1H, d), 6,63 (1H, d).

25 d) **Metyl-3-[2-[2-(5-metyl-2-tienyl)etoksy]etylaminosulfonyl]propanoat**

Produktet i trinn c) som hydrokloridsaltet (1,50 g) ble omrørt under nitrogen i diklor-
metan (25 ml). Trietylamin (2,21 ml) ble tilsatt fulgt av metyl-3-(klorsulfonyl)
propanoat (1,18 g). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Opp-
30 løsnings ble fortynnet med en ytterligere mengde diklormetan og de organiske stoffene vasket med fortynnet saltsyre og deretter vann, og så tørket (MgSO_4). Blandingen ble filtrert og de flyktige stoffene fjernet i vakuum og dette ga under-
tittelforbindelsen som en olje (1,4 g).

35

Massespektrum: 336 (M+H);
 ^1H nmr (360 MHz, CDCl_3) δ : 2,38 (3H, s), 2,80 (2H, t), 3,00 (2H, t), 3,26-3,36 (4H, m), 3,56 (2H, t), 3,64 (2H, t), 3,72 (3H, s), 4,71 (1H, t), 6,57 (1H, d), 6,60 (1H, d).

e) **[2-(4-hydroksy-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etyl-amino]-N-[2-[2-(5-metyl-2-tienyl)etoksy]etyl]propansulfonamidhydroklorid**

5 Produktet i trinn d) (0,60 g) ble oppløst i toluen (30 ml) under nitrogen og avkjølt til -78°. Diisobutylaluminiumhydrid (1,5 M i toluen, 1,78 ml) ble tilsatt dråpevis og blandingen holdt ved -78° i 10 min. Reaksjonen ble stoppet med etylacetat fulgt av en 10 % vandig natriumkaliumtartratoppløsning. Blandingene ble oppvarmet til romtemperatur og etter omrøring i 1 time ekstrahert med toluen (x3). De kombinerte
10 organiske ekstraktene ble vasket med vann, tørket (MgSO₄) og deretter ble ca 70 % av oppløsningsmidlet fjernet i vakuum. Metanol (20 ml) ble tilsatt til blandingen og på nytt ble ca 70 % av oppløsningsmidlet fjernet i vakuum, og dette ble gjentatt to ganger til. Oppløsningen ble fortynnet med metanol (20 ml) og 7-(2-aminoetyl)-4-hydroksy-1,3-benzotiazol-2(3H)-on hydroklorid (0,516 g) tilsatt. pH-verdien ble
15 justert til pH 4 med iseddikk. Natriumcyanoborhydrid (0,114 g) ble tilsatt og blandingen omrørt under nitrogen i 2 timer. Blandingene ble gjort basisk ved tilsetning av konsentrert vandig ammoniumhydroksydoppløsning. De flyktige stoffene ble fjernet i vakuum og resten renses ved flashkromatografi (5-20 metanol: diklormetan som elueringsmiddel). Materialet ble ytterligere renses ved reversfase-HPLC (25-85 %
20 metanol i 0,1 % vandig trifluoreddiksyre som elueringsmiddel) og dette ga etter omdannelse til hydrokloridsaltet, tittelforbindelsen (0,12 g) som et hvitt fast stoff.

Smp 210-212°;

Massespektrum: FAB 500 (M+H);

25 ¹H nmr (360 MHz, d₆DMSO) δ: 2,00 (2H, q), 2,37 (3H, s), 2,85 (2H, t), 2,93 (2H, t), 3,01-3,17 (8H, m), 3,46 (2H, t), 3,58 (2H, t), 6,60 (1H, d), 6,65 (1H, d), 6,75-6,88 (2H, m), 7,31 (1H, t), 8,93 (2H, s), 10,15 (1H, s), 11,7 (1H, brs).

EKSEMPEL 4

30

N-[2-[2-(4-fluorfenyl)etoksy]etyl]-3-[2-(4-hydroksy-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etyl-amino]propansulfonamidhydroklorid

a) **t-butyl-3-[2-(4-fluorfenyl)etoksy]propanoat**

35

2-(4-fluorfenyl)etanol (20,5 g) og Triton-B (2,4 ml, 40 % i metanol) ble sammenblandet og metanolen fjernet i vakuum. t-butylakrylat (21,38 ml) ble tilsatt og

oppløsningen oppvarmet ved 50° i 2 timer og deretter omrørt ved romtemperatur natten over. Blandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert med dietyleter. De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørket (MgSO₄) og filtrert. De flyktige stoffene ble fjernet i vakuum hvilket ga undertittelforbindelsen (37,91 g) som ble benyttet uten ytterligere rensing.

¹H nmr (360 MHz, CDCl₃) δ: 1,46 (9H, s), 2,47 (2H, t), 2,84 (2H, t), 3,55-3,69 (4H, m), 6,93-6,98 (2H, m), 7,15-7,18 (2H, m).

b) 3-[2-(4-fluorfenyl)etoksy]propansyre

Produktet i trinn a) (37,91 g) ble oppløst i diklormetan (50 ml) og trifluoreddiksyre (50 ml) tilsatt. Oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time, deretter fortynnet med vann og ekstrahert med metylacetat (x4). De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med vann (x4), deretter saltoppløsning, tørket (MgSO₄) og filtrert. De flyktige stoffene ble fjernet i vakuum og dette ga en olje som ble opptatt i dietyleter og ekstrahert med vandig natriumbikarbonatoppløsning (x3). De kombinerte vandige lagene ble surgjort med konsentrert saltsyre og deretter ekstrahert med dietyleter (x4). De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørket (MgSO₄) og filtrert. De flyktige stoffene ble fjernet i vakuum og dette ga undertittelforbindelsen (19,95 g) som ble benyttet uten ytterligere rensing.

Massespektrum: 212 (M);

¹H nmr (360 MHz, CDCl₃) δ: 2,62 (2H, t), 2,85 (2H, t), 3,66 (2H, t), 3,73 (2H, t), 6,94-6,99 (2H, m), 7,14-7,18 (2H, m), 7,37 (1H, brs).

c) [2-(4-fluorfenyl)etoksy]etylisocyanat

Produktet i trinn b) (15,49 g), trietylamin (11,2 ml) og difenylfosforylazid (15,7 ml) ble oppvarmet i toluen (150 ml) ved 80° i 5 timer under nitrogen. Blandingen fikk avkjøles og ble deretter hensatt ved romtemperatur natten over. Blandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat (x3). De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med vandig natriumbikarbonat, fortynnet saltsyre, saltoppløsning, deretter tørket (MgSO₄) og filtrert. De flyktige stoffene ble fjernet i vakuum og resten ytterligere renses ved flashkromatografi (50 % dietyleter:iso-heksan som elueringsmiddel) og dette ga undertittelforbindelsen (5,54 g).

Massespektrum: 209 (M);

^1H nmr (360 MHz, CDCl_3) δ : 2,89 (2H, t), 3,38 (2H, t), 3,56 (2H, t), 3,68 (2H, t), 6,95-7,01 (2H, m), 7,17-7,21 (2H, m).

5 d) **Metyl-N-[2-(2-(4-fluorfenyl)etoksy)etyl]karbamat**

Produktet i trinn c) (9,0 g) ble oppløst i metanol (300 ml) og til denne omrørte oppløsningen ble natriumetoksyd (4,65 g) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. De flyktige stoffene ble fjernet i vakuum og resten ble ekstrahert med etylacetat. Etylacetatet ble vasket med saltoppløsning, tørket (MgSO_4) og filtrert. De flyktige stoffene ble fjernet i vakuum og en porsjon av resten ble ytterligere renses ved flashkromatografi (60 % dietyleter:iso-heksan som elueringsmiddel) og dette ga undertittelforbindelsen (0,375 g).

15 Massespektrum: FAB 242 (M+H);

^1H nmr (360 MHz, CDCl_3) δ : 2,84 (2H, t), 3,34 (2H, t), 3,49 (2H, t), 3,63 (2H, t), 3,67 (3H, s), 6,95-7,00 (2H, m), 7-14-7,18 (2H, m);

Analyse funnet: C, 59,1; H, 6,83 (N, 5,83 %

Nødvendig for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{FNO}_3$; C, 59,74; H, 6,68; N, 5,81 %.

20

e) **[2-(4-fluorfenyl)etoksy]etanamin**

Produktet i eksempel d) (8,0 g) ble oppløst i etylenglykol og til dette ble kaliumhydroksyd (48 g) og hydrazinhydrat (8,3 ml) tilsatt. Den omrørte blandingen ble oppvarmet til 140° i 4 timer og fikk deretter avkjøles til romtemperatur natten over. Blandingen ble deretter fortynnet med vann og ekstrahert med dietyleter (x3). De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørket (MgSO_4) og filtrert. De flyktige stoffene ble fjernet i vakuum og dette ga undertittelforbindelsen (5,36 g).

30

Massespektrum: 184 (M+H);

^1H nmr (360 MHz, CDCl_3) δ : 2,78-2,87 (4H, m), 3,24-3,28 (2H, m), 3,34 (2H, t), 3,51-3,56 (2H, m), 3,65 (2H, t), 3,73 (3H, s), 6,97-7,01 (2H, m), 7,15-7,19 (2H, m);

Analyse funnet: C, 50,52; H, 6,24; N, 4,16; S, 9,40 %

35

Nødvendig for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{FNO}_5\text{S}$: C, 50,44; H, 6,05; N, 4,20; S, 9,62 %.

f) **[2-[2-(4-fluorfenyl)etoksy]etyl]-3-[2-(4-hydroksy-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etylamino]propansulfonamidhydroklorid**

Undertittelforbindelsen (8,32 g) ble fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 3d) ved bruk av 2-[2-(4-fluorfenyl)etoksy]etanamin (5,36 g), trietylamin (4,6 ml) og metyl-3-(klorsulfonyl)propanoat (5,6 g) i dietyleter (150 ml).

Smp 49°;

Massespektrum: 334 (M+H);

¹H nmr (360 MHz, CDCl₃) δ: 2,78-2,87 (4H, m), 3,24-3,28 (2H, m), 3,34 (2H, t), 3,51-3,56 (2H, m), 3,65 (2H, t), 3,73 (3H, s), 6,97-7,01 (2H, m); 7,15-7,19 (2H, m);

Analyse funnet: C, 50,52; H, 6,24; N, 4,16; S, 9,40 %

Nødvendig for C₁₄H₂₀FNO₅S: C, 50,44; H, 6,05; N, 4,20; S, 9,62 %.

g) **[2-[2-(4-fluorfenyl)etoksy]etyl]-3-[2-(4-hydroksy-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etylamino]propansulfonamidhydroklorid**

Tittelforbindelsen (0,092 g) ble fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 3e) ved bruk av metyl 3-[2-[2-(4-fluorfenyl)etoksy]etansulfonyl]propanoat (1,0 g), diisobutylaluminiumhydrid (1,5 M i toluen, 4 ml), 7-(2-aminoetyl)-4-hydroksy-1,3-benzotiazol-2-(3H)-on hydroklorid (0,875 g) og natriumcyanborhydrid (0,354 g):

Smp 195-7;

Massespektrum: FAB 498 (M+H);

¹H nmr (360 MHz, CDCl₃) δ: 1,99 (2H, q), 2,78-2,87 (4H, m), 3,04-3,16 (8H, m), 3,45 (2H, t), 3,59 (2H, t), 6,86 (1H, d), 6,85 (1H, d), 7,01 (2H, t), 7,26-7,31 (3H, m), 8,90 (2H, s), 10,15 (1H, s), 11,77 (1H, brs);

Analyse funnet: C, 49,01; H, 5,74; N, 7,96; S, 11,50 %

Nødvendig for C₂₂H₂₀FN₃O₅S₂.HCl.0,5 H₂O: C, 49,48; H, 5,47; N, 7,87; S, 12,01 %.

EKSEMPEL 5**N-[2-[2-(4-klorfenyl)etoksy]etyl]-3-[2-(4-hydroksy-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etylamino]propansulfonamidhydroklorid**

5

a) [2-(4-klorfenyl)etoksy]eddiksyre

2-(4-klorfenyl)etanol (10 g) ble omrørt i 50 % vandig natriumhydroksyd (70 ml), tetrabutylammoniumbromid (1,4 g) ble tilsatt og blandingen omrørt i 1 time. t-butylbromacetat (28,6 ml) i toluen (140 ml) ble tilsatt og omrøring fortsatte i 18 timer. Vann (50 ml) ble tilsatt og etter 2 timer ble blandingen avkjølt i is og surgjort til pH 1 med konsentrert saltsyre. Det organiske laget ble separert og det vandige ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med saltoppløsning og tørket (MgSO₄). Oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum og dette ga en blekgul olje. Denne ble oppløst i diklormetan (100 ml) og trifluoreddiksyre (100 ml) tilsatt, og blandingen ble oppvarmet ved tilbakeløp i 1 time. De flyktige stoffene ble fjernet i vakuum og resten opptatt i natriumhydroksyd og vasket med etylacetat. Det vandige laget ble deretter surgjort med konsentrert saltsyre og ekstrahert med etylacetat, dette etylacetatet ble vasket med vann, tørket (MgSO₄) og de flyktige stoffene fjernet i vakuum hvilket ga undertittelforbindelsen som et brungult fast stoff (16,4 g) som ble benyttet uten ytterligere rensing.

15

20

Massespektrum EI 214/6 (M).

b) [2-[4-klorfenyl)etoksy]acetamid

25

Produktet fra del a) (16,4 g) ble oppløst i toluen (300 ml) og oksalyklorid (13 ml) ble tilsatt dråpevis ved romtemperatur og under nitrogen. Blandingens ble omrørt i 1 time og deretter ble dimetylformamid (0,3 ml) tilsatt. Etter ytterligere 2 timer ble de flyktige stoffene fjernet i vakuum og dette ga en brun olje som ble tilsatt dråpevis til en omrørt oppløsning av konsentrert ammoniumhydroksyd (60 ml). Det faste stoffet som ble utfelt ble oppsamlet ved filtrering og vasket med vann og isoheksan og dette ga undertittelforbindelsen (6,6 g).

30

35

Smp 106-9°C,

Massespektrum FAB 214/6 (M+H);

^1H nmr (360 MHz, CDCl_3) δ : 2,89 (2H, t), 3,73 (2H, t), 3,93 (2H, s), 5,87 (1H, brs), 6,22 (1H, brs), 7,16 (2H, d), 7,28 (2H, d).

c) **[2-(4-klorfenyl)etoksy]etanamin**

5

Produktet fra trinn b) (6 g) ble tilsatt porsjonsvis til en omrørt oppløsning av boran-tetrahydrofuran (1,0 M i THF, 85 ml). Reaksjonsblandingen ble deretter oppvarmet ved tilbakeløp under en inert atmosfære i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og metanol (100 ml) ble forsiktig tilsatt. Oppløsningsmidlene ble fjernet i vakuum og resten gjenoppløst i metanol (100 ml) hvortil konsentrert saltsyre var tilsatt (sg. 1.18,4 ml). Denne oppløsningen ble oppvarmet ved tilbakeløp i 30 minutter og deretter ble oppløsningsmidlet fjernet i vakuum. Resten ble opptatt i vann og vasket med eter. Natriumbikarbonat ble tilsatt og den vandige oppløsningen ekstrahert med etylacetat. Etylacetatet ble vasket med vann, saltoppløsning og tørket (MgSO_4). De flyktige stoffene ble fjernet i vakuum og dette ga undertittelforbindelsen som en olje (5,5 g) som ble benyttet uten ytterligere rensing.

10

15

Massespektrum EI 200/2 (M+H);

20 d) **Metyl 3-[2-[2-(4-klorfenyl)etoksy]etylaminosulfonyl]propanoat**

Produktet fra del c) (1,1 g) ble omrørt under nitrogen i diklormetan (30 ml), trietylamin (1,52 ml) ble tilsatt fulgt av metyl 3-(klorsulfonyl)propanoat (2,04 g).

Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. De flyktige stoffene ble fjernet i vakuum og resten renses ved flashkromatografi over silisiumdioksyd (60 % eter/bensin) og dette ga undertittelforbindelsen som en olje (1,1 g).

25

Massespektrum FAB 350/s (M+H);

^1H nmr (360 MHz, CDCl_3) δ : 2,80 (2H, t), 2,82 (2H, t), 3,26 (2H, q), 3,33 (2H, t), 3,54 (2H, t), 3,67 (2H, t), 3,72 (3H, s), 4,63 (1H, t), 7,14 (2H, d), 7,27 (2H, d).

30

e) **[2-[2-(4-klorfenyl)etoksy]etyl]-3-[2-(4-hydrokso-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etylamin]propansylfonamidhydroklorid**

Produktet fra del d) (1,1 g) ble oppløst i toluen (50 ml) under nitrogen og avkjølt til -78°C . Diisobutylaluminiumhydrid (1,5 M i toluen, 2,6 ml) ble tilsatt dråpevis og blandingen holdt ved -78°C i 10 minutter. Reaksjonen ble stoppet med 10 % saltsyre i

35

metanol og blandingen fikk oppvarmes til romtemperatur. Blandingene ble helt i 10 % saltsyre og ekstrahert med eter. De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med vann, deretter tørket over magnesiumsulfat og så ble ca 70 % av oppløsningsmidlet fjernet i vakuum. Metanol (20 ml) ble tilsatt til blandingen og på nytt ble ca 70 % av oppløsningsmidlet fjernet i vakuum, dette ble gjentatt to ganger til. Oppløsningen ble deretter fortynnet med metanol (20 ml) og 7-(2-aminoetyl)-4-hydrokso-1,3-benzotiazol-2(3H)-on hydroklorid (0,92 g) tilsatt. pH-verdien ble justert til pH 4 med iseddik. Natriumcyanoborhydrid (0,247 g) og blandingen omrørt under nitrogen i 2 timer. Blandingene ble gjort basisk ved tilsetning av konsentrert vandig ammoniumhydroksydoppløsning. De flyktige stoffene ble fjernet i vakuum og resten renses ved flashkromatografi (2,5-10 % metanol/diklormetan). Materialet ble ytterligere renses ved reversfase HPLC ved bruk av 50 % til 100 % metanol i 0,1 % vandig trifluoreddiksyre som elueringsmiddel og dette etter omdannelse av hydrokloridsaltet tittelforbindelsen (0,089 g) som et hvitt fast stoff.

Smp 190-3°C;

Massespektrum: FAB 514/6 (M+H);

¹H nmr (360 MHz, CDCl₃) 1,99 (2H, m), 2,82 (4H, m), 3,12 (8H, m), 3,45 (2H, t), 3,60 (3H, t), 6,76 (1H, d), 6,87 (1H, d), 7,30 (5H, m), 8,87 (2H, brs), 10,14 (1H, s), 11,77 (1H, brs);

Analyse funnet: C, 46,68; H, 5,55; N, 7,47; S, 10,68.

Nødvendig for C₂₂H₂₈N₃O₅S₂·H₂O; C, 46,47; H, 5,50; N, 7,39; S, 11,28 %.

EKSEMPEL 6

3-[2-(4-hydrokso-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etyl-amino]-N-[2-[2-(4-metylphenyl)etoksy]etyl]propansulfonamidhydroklorid

a) [2-(4-metylphenyl)etoksyeddiksyre

2-(4-metylphenyl)etanol (8,16 g) ble omrørt i 50 % vandig natriumhydroksyd (25 ml). t-butylbromacetat (9,05 ml) i toluen (30 ml) ble tilsatt sammen med tetrabutylammoniumbromid (2,2 g) og blandingen omrørt i 18 timer. Vann med is (100 ml) ble tilsatt fulgt av eter, det organiske laget ble separert og deretter ble det vandige laget surgjort med saltsyre. Det surgjorte vandige laget ble ekstrahert med eter og dette ekstraktet ble vasket med saltoppløsning og tørket (MgSO₄). Oppløsningsmidlet ble

fjernet i vakuum og dette ga undertittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (1,1 g) som ble benyttet uten ytterligere rensing.

¹H nmr (360 MHz, CDCl₃); 2,32 (3H, s), 2,91 (2H, t), 3,77 (2H, t), 4,10 (2H, s), 7,11 (4H, m).

b) [2-(4-metylfenyl)etoksy]acetamid

Undertittelforbindelsen (0,77 g) ble fremstilt ifølge prosedyren i eksempel 1, del b) ved bruk av 2-[2-(4-metylfenyl)etoksy]eddiksyre (1,1 g), oksalyklorid (1,44 g), konsentrert ammoniumhydroksyd (20 ml) og toluen (40 ml).

Smp 106-7°C;

Massespektrum FAB 194 (M+H, 100).

c) [2-(4-metylfenyl)etoksy]etanaminhydroklorid

Undertittelforbindelsen (6,25 g) ble fremstilt ifølge prosedyren i eksempel 5, del c) ved bruk av 2-[2-(4-metylfenyl)etoksy]acetamid (5,79 g), borantetrahydrofuran-oppløsning (1,0 M i THF, 75 ml) og tetrahydrofuran (40 ml).

Massespektrum FAB 180 (M+H, 100);

¹H nmr (360 MHz, CDCl₃); 2,30 (3H, s), 2,87 (2H, t), 3,17 (2H, d), 3,65-3,73 (4H, m), 7,11 (4H, m), 8,30 (2H, brs).

d) Metyl 3-[2-[2-(4-metylfenyl)etoksy]etylaminosulfonyl]propanoat

Undertittelforbindelsen (2,49 g) ble fremstilt ifølge prosedyren i eksempel 5, del d) ved bruk av 2-[2-(4-metylfenyl)etoksy]etanamidhydroklorid (3,5 g), trietylamin (4,74 ml), metyl 3-(klorsulfonyl)propanoat (3,08 g) og diklormetan (80 ml).

Massespektrum FAB 330 (M+H, 119 (100=.

e) **[2-(4-hydroksy-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etylamino]-N-[2-[2-(4-metylfenyl)etoksy]etyl]propansulfonamidhydroklorid**

Tittelforbindelsen (0,2 g) ble fremstilt ifølge prosedyren i eksempel 5, del e) ved bruk
5 av metyl 3-[2-[2-(4-metylfenyl)etoksy]etylaminosulfonyl]propanoat (2,49 g),
diisobutylaluminiumhydrid (1,5 M i toluen, 7,5 ml), 7-(2-aminoetyl)-4-hydroksy-1,3-
benzotiazol-2(3H)-on hydroklorid (2,2 g) og natriumcyanoborhydrid (0,48 g).

Smp 213-5°C;

10 Massespektrum FAB 494 (M+H);

¹H nmr (360 MHz, CDCl₃); 1,99 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,74-2,84 (4H, m), 3,06-3,15
(8H, m), 3,45 (2H, t), 3,57 (2H, t), 6,75 (1H, d), 6,87 (1H, d), 7,10 (4H, m), 7,30
(1H, t), 8,61 (2H, s), 10,11 (1H, s), 11,77 (1H, brs).

15 **EKSEMPEL 7**

3-[2-(4-hydroksy-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etylamino]-N-[2-(2-fenyl-1-propoksy)etyl]propansulfonamidhydroklorid

20 a) **(2-fenyl-1-propoksy)eddiksyre**

Undertittelforbindelsen (14,95 g) ble fremstilt ifølge prosedyren i eksempel 6, del a)
ved bruk av 2-fenyl-1-propanol (13,6 g), t-butylbromacetat (19,5 g), tetrabutyl-
ammoniumbromid (3,2 g), toluen (70 ml) og 50 % vandig natriumhydroksyd (25 ml).

25

¹H nmr (360 MHz, CDCl₃); 1,32 (3H, d), 3,08 (1H, m), 3,67 (2H, t), 4,07 (2H, s),
7,23-7,34 (5H, m).

b) **(2-fenyl-1-propoksy)acetamid**

30

Undertittelforbindelsen (4,39 g) ble fremstilt ifølge prosedyren i eksempel 5, del b)
ved bruk av 2-(2-fenyl-1-propoksy)eddiksyre (5,0 g), oksalyklorid (4,5 ml),
konsentrert ammoniumhydroksyd (20 ml) og toluen (30 ml).

35 Massespektrum GC 134 (M-59);

¹H nmr (360 MHz, CDCl₃); 1,31 (3H, d), 3,05 (1H, m), 3,16 (2H, m), 3,90 (2H, q),
7,22 (3H, m), 7,33 (2H, m).

c) (2-fenyl-1-propoksy)etanaminhydroklorid

Undertittel forbindelsen (3,58 g) ble fremstilt ifølge prosedyren i eksempel 5, del c) ved bruk av 2-(2-fenyl-1-propoksy)acetamid (3,86 g), boran-tetrahydrofuran-oppløsning (1,0 M i THF, 50 ml) og tetrahydrofuran (40 ml).

Massespektrum GC 180 (M+H).

10 d) Metyl 3-[2-(2-fenyl-1-propoksy)etylaminosulfonyl]propanoat

Undertittel forbindelsen (2,0 g) ble fremstilt ifølge prosedyren i eksempel 5, del d) ved bruk av 2-(2-fenyl-1-propoksy)etanaminhydroklorid (3,58 g), trietylamin (5,65 ml), metyl (3-klorsulfonyl)propanoat (3,73 g) og diklormetan (70 ml).

15

Massespektrum GC 224 (M-105);

¹H nmr (360 MHz, CDCl₃); 1,27 (3H, d), 2,75 (2H, t), 3,02 (1H, m), 3,20-3,29 (4H, m), 3,45-3,56 (4H, m), 3,72 (3H, s), 4,42 (1H, t), 7,21-7,34 (5H, m).

20 e) [2-(4-hydroksey-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etyl amino]-N-[2-(2-fenyl-1-propoksy)etyl]propansulfonamidhydroklorid

Tittel forbindelsen (0,164 g) ble fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 5, del e ved bruk av metyl 3-[2-(2-fenyl-1-propoksy)etylaminosulfonyl]propanoat (1,01 g), diisobutylaluminiumhydrid (1,5 M i toluen, 3 ml), 7-(2-aminoetyl)-4-hydroksey-1,3-benzotiazol-2(3H)-on hydroklorid (0,89 g) og natriumcyanoborhydrid (0,19 g).

25

Smp 183-4°C;

Massespektrum FAB 494 (M+H);

30 Analyse funnet: C, 52,42; H, 6,31; N, 8,28; S, 11,74 %.

Nødvendig for C₂₃H₃₁O₅S₂.HCl; C 52,11; H, 6,08; N, 7,93; S, 12,10 %.

EKSEMPEL 8**3-[2-(4-hydroksey-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etylamin]-N-[2-[2-(2-metylphenyl)etoksy]etyl]propansulfonamidhydroklorid**

5

a) [2-(2-metylphenyl)etoksy]eddiksyre

Undertittelforbinelsen (8,91 g) ble fremstilt følge prosedyren i eksempel 5, del a) ved bruk av 2-(2-metylphenyl)etanol (5,0 g), t-butylbromacetat (5,47 ml), tetrabutylammoniumbromid (0,78 g), toluen (80 ml), 50 % vandig natriumhydrokseyd (40 ml), trifluoreddiksyre (20 ml) og diklormetan (20 ml).

10

^1H nmr (360 MHz, CDCl_3); 2,34 (3H, s), 2,97 (2H, t), 3,75 (2H, t), 4,13 (2H, s), 7,12-7,17 (4H, m), 8,14 (1H, brs).

15

b) [2-(2-metylphenyl)etoksy]acetamide

Undertittelforbindelsen (5,02 g) ble fremstilt ifølge prosedyren i eksempel 5 del b) ved bruk av 2-[2-(2-metylphenyl)etoksy]eddiksyre (6,726 g), oksalyklorid (6,22 ml), konsentrert ammoniumhydrokseyd (60 ml), og toluen (60 ml).

20

Massespektrum FAB 194 (M+H);

^1H nmr (360 MHz, CDCl_3); 2,22 (3H, s), 2,86 (2H, t), 3,60 (2H, t), 3,80 (2H, s), 7,06-7,19 (4H, m), 7,25 (2H, brs).

25

c) [2-(2-metylphenyl)etoksy]etanaminhydroklorid

Undertittelforbindelsen (5,4 g) ble fremstilt ifølge prosedyren i eksempel 5 del c) ved bruk av 2-[2-(2-metylphenyl)etoksy]acetamid (5,13 g), boran-tetrahydrofuran-oppløsning (1,0 M i THF, 53,5 ml), og tetrahydrofuran (100 ml).

30

Massespektrum FAB 180 (M+H).

d) Metyl 3-[2-[2-(2-metylphenyl)etoksy]etylaminosulfonyl]propanoat

Undertittelforbindelsen (5,4 g) ble fremstilt ifølge prosedyren i eksempel 5 del c) ved bruk av 2-[2-(2-metylphenyl)etoksy]etanaminhydroklorid (5,4 g), trietylamin (8,73 ml), metyl 3-(klorsulfonyl)propanoat (4,66 g) og diklormetan (100 ml).

Massespektrum FAB 330 (M+H);

¹H nmr (360 MHz, CDCl₃); 2,32 (3H, s), 2,71 (2H, t), 2,91 (2H, t), 3,24 (2H, t), 3,34 (2H, t), 3,53 (2H, m), 3,62 (2H, t), 3,70 (3H, s), 4,64 (1H, t), 7,14 (4H, m).

e) [2-(4-hydroksy-2-okso-3H-1,3-benzitazol-7-yl)etyl amino]-N-[2-[2-(2-metylphenyl)etoksy]etyl]propansulfonamidhydroklorid

Produktet fra del d) (2,0 g) ble oppløst i toluen (100 ml) under nitrogen og avkjølt til -78°C. Diisobutylaluminiumhydrid (1,5 M i toluen, 6,22 ml) ble tilsatt dråpevis og blandingen holdt ved -78°C i 10 minutter. Reaksjonen ble stoppet med etylacetat fulgt av en 10 % vandig natriumkaliumtartratoppløsning. Blandingene ble oppvarmet til romtemperatur og etter omrøring i 1 time ble blandingen ekstrahert med toluen. De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med vann, deretter tørket over magnesiumsulfat og så ble 70 % av oppløsningsmidlet fjernet i vakuum. Metanol (50 ml) ble tilsatt til blandingen og på ny ble ca 70 % av oppløsningsmidlet fjernet i vakuum, dette ble gjentatt to ganger til. Oppløsningen ble deretter fortynnet med metanol (50 ml) og 7-(2-aminoetyl)-4-hydroksy-1,3-benzotiazol-2(3H)-on hydroklorid (1,8 g) tilsatt. pH-verdien ble justert til pH 4 med iseddik. Natriumcyanoborhydrid (0,398 g) ble tilsatt og blandingen ble omrørt under nitrogen i 18 timer. Blandingene ble gjort basisk ved tilsetning av konsentrert vandig ammoniumhydroksydoppløsning og de flyktige stoffene ble deretter fjernet i vakuum. Resten ble renset ved flashkromatografi over silisiumdioksyd (1 % metanol/diklormetan). Materialet ble ytterligere renset ved reversfase HPLC ved anvendelse av 35 %-85 % metanol i 0,1 % vandig trifluoreddiksyre som elueringsmiddel og dette ga etter omdannelse til hydrokloridsaltet tittelforbindelsen (0,38 g) som et hvitt fast stoff.

smp 184-7°C;

Massespektrum FAB 494 (M+H);

¹H nmr (360 MHz, d₆DMSO) 1,74-1,77 (2H, m), 1,99 (2H, t), 2,27 (3H, s), 2,79-2,85 (4H, m), 3,07-3,16 (6H, m), 3,45-3,48 (2H, m), 3,55-3,61 (2H, m), 6,74 (1H,

d), 6,88 (1H, d), 7,08-7,17 (4H, m), 7,32 (1H, t), 8,81 (1H, s), 10,17 (1H, s), 11,77 (1H, brs).

EKSEMPEL 9

5

3-[2-(4-hydroksey-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)-etylaminol-N-[2-(2-fenyltioetoksy)etyl]propansulfonamidhydroklorid

a) t-butyl-2-(2-fenyltioetoksy)acetat

10

2-fenyltioetanol (6,1 g), t-butylbromacetat (7,9 ml); tetrabutylammoniumbromid (1,3 g), toluen (80 ml) og 75 % vandig natriumhydrokseyd (40 ml) ble sammen omrørt i 72 timer. Det organiske laget ble separert og det vandige laget ekstrahert med diklormetan. De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørket (MgSO₄) og oppløsningsmidlet fjernet i vakuum hvilket ga undertittelforbindelsen (12,07 g).

15

Massespektrum FAB 269 (M+H).

b) (2-fenyltioetoksy)acetamid

20

Produktet fra del a) (12,07 g) ble oppløst i diklormetan (50 ml) og trifluoreddikseyd (50 ml) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 2 timer. De flyktige stoffene ble fjernet i vakuum og resten opptatt i vandig natriumbikarbonat og vasket med eter. Det vandige laget ble deretter surgjort med konsentrert saltsyre og ekstrahert med etylacetat. Etylacetatet ble vasket med saltoppløsning, tørket (MgSO₄) og de flyktige stoffene fjernet i vakuum. Resten ble oppløst i toluen (50 ml) og oksalyklorid (50 ml) ble tilsatt dråpevis ved romtemperatur og under nitrogen. Dimetylformamid (0,3 ml) ble tilsatt dråpevis og blandingen ble omrørt i 45 minutter. Flyktige stoffer ble fjernet og det urene syreklorid ble tilsatt dråpevis til en omrørt oppløsning av konsentrert ammoniumhydrokseyd (50 ml) ved -10°C. Det faste stoffet som ble utfelt ble oppsamlet ved filtrering og vasket med vann og eter og dette ga undertittelforbindelsen (3,53 g).

25

30

Massespektrum FAB 212 (M+H);

35

¹H nmr (360 MHz, CDCl₃); 3,13 (2H, t), 3,72 (2H, t), 3,95 (2H, s), 5,58 (1H, brs), 6,56 (1H, brs), 7,20-7,39 (5H, m).

c) (2-fenyltioetoksy)etanaminhydroklorid

Undertittelforbindelsen som dens hydrokloridsalt (6,0 g) ble fremstilt ifølge
5 prosedyren i eksempel 5 del c) ved bruk av 2-(2-fenyltioetoksy)acetamid (5,5 g),
borantetrahydrofuranoppløsning (1,0 M i THF, 60 ml) og tetrahydrofuran (60 ml).

d) Metyl 3-[2-(3-fenyltioetoksy)etylaminosulfonyl]propanoat

10 Undertittelforbindelsen (2,85 g) ble fremstilt ifølge prosedyren i eksempel 5 del d) ved
bruk av 2-(2-fenyltioetoksy)etanaminhydroklorid (6 g), trietylamin (4 ml), metyl 3-
(klorsulfonyl)propanoat (5,8 g) og diklormetan (50 ml).

Massespektrum FAB 348 (M+105).

15

e) [2-(4-hydroksey-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etylamino]-N-[2-(2-fenyltioetoksy)etyl]propansulfonamidhydroklorid

Tittelforbindelsen (0,106 g) ble fremstilt ifølge prosedyren i eksempel 8 del e) ved
20 bruk av metyl 3-[2-(2-fenyltioetoksy)etylaminosulfonyl]propanoat (1,4 g), diisobutyl-
aluminiumhydrid (1,5 M i toluen, 3 ml), 7-(2-aminoetyl)-4-hydroksey-1,3-benzotiazol-
2(3H)-on hydrokloird (1,2 g) og natriumcyanoborhydrid (0,3 g).

Smp 193-4°C

25

Massespektrum FAB 512 (M+H);

¹H nmr (360 MHz, d₆DMSO); 2,06 (2H, m), 2,85 (2H, m), 3,08 (6H, m), 3,15 (4H,
m), 3,46 (2H, t), 3,59 (2H, t), 6,76 (1H, d), 7,19 (1H, m), 7,31-7,36 (4H, m), 9,06
(2H, s), 10,17 (1H, s), 11,78 (1H, br).

30

FARMAKOLOGISK EKSEMPEL

Bindingsaffinitetene til forbindelsene i de ovenfor angitte eksempler for DA₂-reseptor-
35 bindingssetene i bovin-hypofysemembraner ble bestemt fra fortregningen av [³H]-N-n-
propylnorapomorfin og av [³H]-spiperon henholdsvis i fravær eller nærvær av ikke-
hydrolyserbare GTP-analog, D.R. Sibley, A. DeLean og I. Creese, Anterior Pituitary

Dopamine Receptors, Demonstration of Interconvertible High and Low Affinity States of the D-2 Dopamine Receptor, *J. Biol. Chem.*, 1982, 257(11), 6351-6361.

5 DA₂-reseptoraktiviteten ble også demonstrert i en funksjonell undersøkelse, den isolerte kaninørearterien, som beskrevet av Brown og O'Connor, *Br. J. Pharmacol.*, 1981, 73, 189P.

10 β₂-adrenoreseptoraktivitet ble demonstrert i den isolerte trachea hos marsvin, som beskrevet av I.G. Dougall, D. Harper, D.M. Jackson og P. Leff, *Br. J. Pharmacol.*, 1991, 104, 1057.

α₁-reseptoraktivitet ble bestemt i den isolerte kaninørearterien ved bruk av følgende metode:

15 **ISOLERT KANINØREARTERIE**

NZW-hannkaniner (2,5-3,0 kg) ble avlivet ved itravenøs injeksjon av pentobarbiton-natrium (60 mg/kg). Ørene ble fjernet og den proksimale delen av den midtre ørearterien eksponert og kanylert ved bruk av en polypropylenkanyle (0,75 mm utvendig diameter).
20 Etter fjerning ble arterien rensert for adherende bindevev og 6 ringer, 5 mm brede, ble preparert ved bibehold av det sirkulære glattmuskelplanet. Vev ble montert på wolfram-trådkroker (0,25 mm diameter) i 20 ml organbad inneholdende Krebs-oppløsning av følgende sammensetning (mM): NaCl 117,56; NaHCO₃ 25,00; KCl 5,36; NaH₂PO₄ 0,89; MgSO₄ 1,18; glukose 11,10 og CaCl₂ 2,55. Kokain (30 μm) og propanolol (1 μm) ble
25 innbefattet i Krebs-oppløsningen for å blokkere henholdsvis nøyronalt opptak og β-reseptorer. Ascorbat (100 μm) og også tilsatt for å hindre katekolinoksydasjon. Denne oppløsningen ble holdt ved 37°C og kontinuerlig gasset med 95 % O₂:5 % CO₂. Den øvre trådkroken ble festet til en Ormed-kraftfortregningstransduser, idet den nedre kroken ble festet til en stasjonær bærer i badet. Endringer i isometrisk kraft ble registrert
30 på Advance Bryans AB500 flatlag-registratorer.

EKSPERIMENTELT

Generelt

5 Ved begynnelsen av hvert forsøk ble en kraft på 1,0 g påført hvert vev. Denne kraften ble gjeninnsatt to eller tre ganger under en stabiliseringsperiode på ca 60 min inntil den forble konstant. Samtidig som kraften ble gjeninnsatt ble badene vasket ut. Agonist-konsentrasjonseffekt, $E/[A]$, -kurver ble konstruert ved kumulative tilsetninger av agonist ved 0,5 \log_{10} -inkremitter. Responser (kontraksjoner) ble registrert som en
10 prosentandel av den maksimale respons til standardagonisten.

Kvantifisering av agonisme

Fenylefrin ble valgt som standardagonist. En $E/[A]$ -kurve til fenylefrin ble satt opp først.
15 Nevnte fenylefrin ble deretter vasket ut og en $E/[A]$ -kurve til testforbindelsen ble satt opp. Responser til forbindelser som fremkalte agonisme ble uttrykt som en prosentandel av den maksimale responsen til fenylefrin. Den asymptotiske verdien til testforbindelseskurven i forhold til fenylefrin indikerte forbindelsenes intrinsiske aktivitet. (Fenylefrin ble antatt å ha en intrinsisk aktivitet på 1).

20

$p[A_{50}]$ -verdien er et mål for agonistpotens. Det er den negative logaritmen til agonist-konsentrasjonen som frembringer en respons som er halvparten av den maksimale responsen. For forbindelser med intrinsiske aktiviteter betydelig mindre enn 1, dvs $\leq 0,8$, er det mulig å beregne effektivitets (τ) verdier og affinitets (pK_A)-verdier ved anvendelse
25 av den komparative analysemetoden. Denne analysen tar utgangspunkt i at fenylefrin virker som en full agonist i dette systemet og den benyttes således for å definere de operasjonelle modellparametrene E_m og n (ref. Leff, et al, "Estimation of agonist affinity and efficacy by direct and operational model fitting", J. Pharmacol. Methods, 1989, 23, 225-237). Disse parametrene kan så utnyttes for at en komparativ analyse av
30 testforbindelsen kan utføres. Affinitet uttrykkes som en pK_A verdi (den negative logaritmen av agonistkonsentrasjonen som opptar halvparten av reseptorene).

Kvantifisering av antagonisme

35 Forbindelser som ikke viste agonisme ble undersøkt som antagonister ved inkubasjon av vev med en så høy konsentrasjon av forbindelsene som mulig og deretter oppsetting av fenylefrinkurver $E/[A]$ -kurver. Graden av skift mot høyre av disse fenylefrinkurvene

sammenlignet med fenylefrin-kontrollkurven gjorde at det kunne foretas en bestemmelse av affiniteten til en testforbindelse. Slik affinitetsestimater er vist som pA_2 -verdier (negativ logaritme av konsentrasjonen av antagonist som gir en 2-gangers forskyvning mot høyre av E/[A]-kontrollkurven).

5

Bekreftelse av α_1 -formidlet agonisme

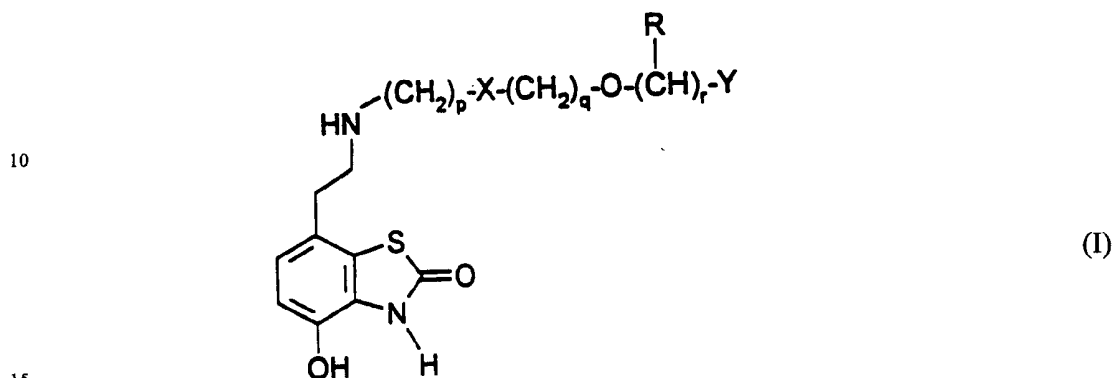
Prazosin har blitt valgt som α_1 -standardantagonist. Hvis en testforbindelse viste agonisme så ble prazosin ($1 \mu\text{m}$), da asymptoten til E/[A]-testforbindelseskurven var nådd, tilsatt for å se om responsen ble reversert. Dersom en α_1 -antagonist reverserer responsen til testforbindelsen så antyder dette at agonismen er α_1 -formidlet.

10

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d at den har formel (I),
 5 inkludert optiske isomerer derav,



hvor

X repræsenterer -SO₂NH- eller -NH₂SO₂-,

p, q og r repræsenterer uafhængig 2 eller 3,

20 Y repræsenterer tienyl eventuelt substitueret med C₁-C₆ alkyl eller halogen, eller fenylio
 eller fenyl eventuelt substitueret med C₁-C₆ alkyl eller halogen, og
 hver R repræsenterer uafhængig H eller C₁-C₆ alkyl,
 og farmasøytisk akseptable salter, estere og amider derav.

25 2.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at q er 2.

3.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at r er 2.

30

4.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at Y er
 fenyl substitueret med metyl.

35 5.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at Y er
 fenyl substitueret med en halogensubstituent valgt fra en klor- eller fluorsubstituent.

6.

Forbindelse ifølge krav 1, karakteriseret ved at X er SO_2NH , p er 3 og q og r er hver 2.

5

7.

Forbindelse ifølge krav 1, karakteriseret ved at X er NHSO_2 , og p, q og r alle er 2.

10 8.

Forbindelse ifølge hvilket som helst foregående krav, karakteriseret ved at den er i form af et farmasøytisk akseptabelt salt valgt fra hydroklorid-, citrat-, D,L-laktat-, hemisulfat-, hemitartrat-, D-glukonat-, metansulfonat-, p-toluensulfonat-, hemifumarat-, benzoat-, xinafoat-, hemisuksinat-, 3-hydrokxy-2-naftoat-, hemimbonat-, hemimaleat-, D-kamfersulfonat-, 10-undecanoat-, mandelat-, naftalen-1-sulfonat-, naftalen-2-sulfonat-, 4-metoksybenzoat-, 4-klorbenzoat-, 5-metylsalicylat-, sakkarinat-, monometylsuberat-, hemisuberat-, og difenylacetatsaltene.

15

9.

20 Forbindelse ifølge krav 1, karakteriseret ved at den er valgt fra

3-[2-(4-hydrokxy-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etyl-amino]-N-[2-(2-fenyletoksy)etyl]propansulfonamid;

25

N-[2-[2-(4-hydrokxy-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etyl-amino]etyl]-2-(2-fenyletoksy)etansulfonamid;

30

3-[2-(4-hydrokxy-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etyl-amino]-N-[2-[2-(5-metyl-2-tienyl)etoksy]etyl]propansulfonamid;

N-[2-[2-(4-klorfenyl)etoksy]etyl]-3-[2-(4-hydrokxy-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etyl-amino]propansulfonamid;

35

N-[2-[2-(4-klorfenyl)etoksy]etyl]-3-[2-(3-hydrokxy-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etyl-amino]propansulfonamid;

3-[2-(4-hydroksy-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etylamo]-N-[2-[2-(4-metylfenyl)etoksy]etyl]propansulfonamid;

(R,S)-3-[2-(4-hydroksy-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etylamo]-N-[2-(2-fenyl-1-propoksy)etyl]propansulfonamid;

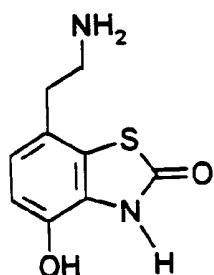
3-[2-(4-hydroksy-2-okso-3H-1,3-benzotiazol-7-yl)etylamo]-N-[2-(2-fenyltioetoksy)etyl]propansulfonamid;

10 10.

Forbindelse ifølge krav 9, karakterisert ved at den er i form av hydrokloridsaltet.

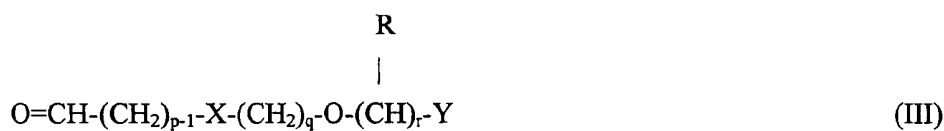
11.

15 Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse som definert i hvilket som helst av kravene 1-10, karakterisert ved selektiv reduktiv alkylering av en forbindelse av formel (II)



(II)

med en forbindelse av formel (III)



hvor p, q, r, R, X og Y er som definert i krav 1, i nærvær av et reduksjonsmiddel.

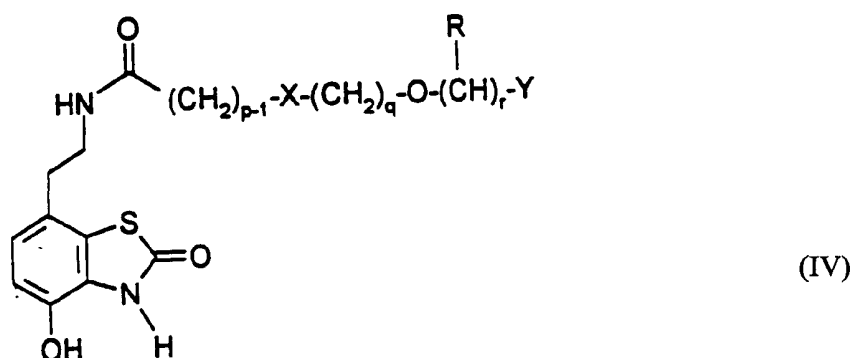
35

12.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse som definert i hvilket som helst av kravene 1-10, k a r a k t e r i s e r t v e d selektiv reduksjon av en forbindelse av formel (IV)

5

10



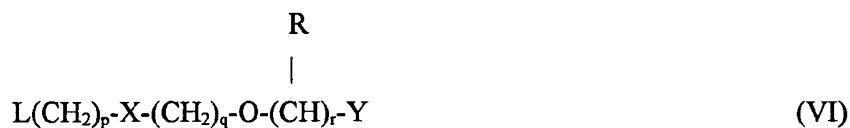
15

hvor p, q, r, R, X og Y er som definert i krav 1.

20 13.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse som definert i hvilket som helst av kravene 1-10, k a r a k t e r i s e r t v e d alkylering av forbindelsen av formel (II) som definert i krav 11, eller et salt, ester eller amid derav, med et alkyleringsmiddel av formel (VI)

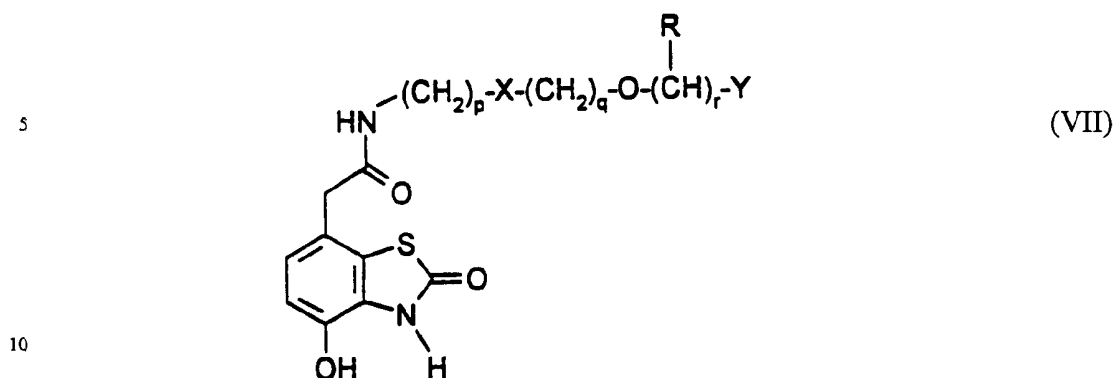
25



30 hvor p, q, r, R, X og Y er som definert i krav 1 og L representerer en god avspaltningsgruppe, valgt fra klorid, bromid, iodid og metansulfonyloksy.

14.

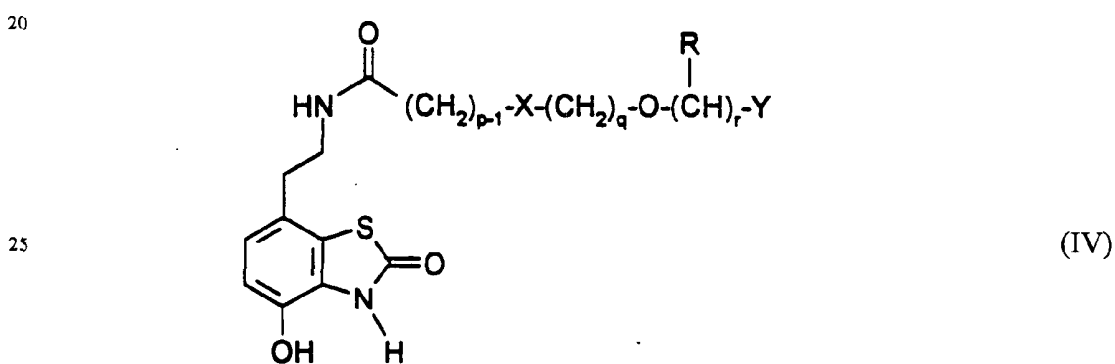
35 Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse som definert i hvilket som helst av kravene 1-10, k a r a k t e r i s e r t v e d selektiv reduksjon av en forbindelse av formel (VII)



15 hvor p, q, r, R, X og Y er som defineret i krav 1.

15. 15.

Forbindelser, karakteriseret ved at de har formel (IV)

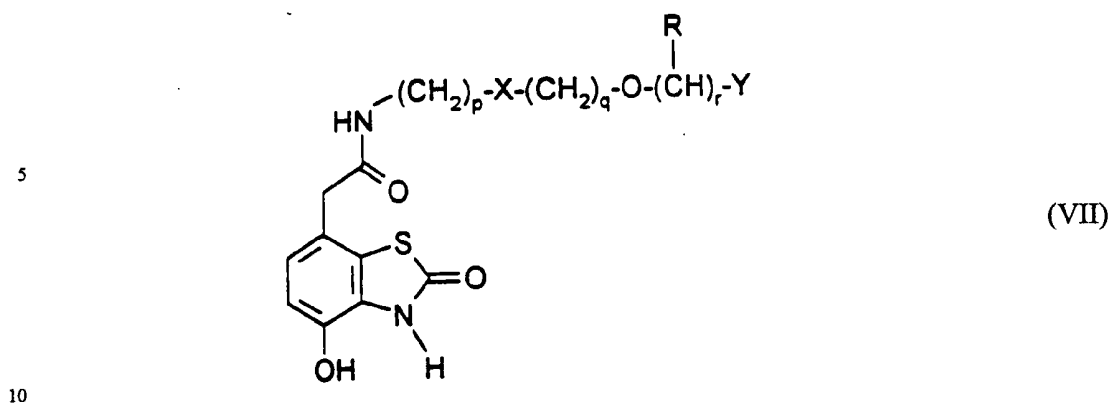


30 hvor p, q, r, R, X og Y er som defineret i krav 1.

16. 16.

Forbindelser, karakteriseret ved at de har formel (VII)

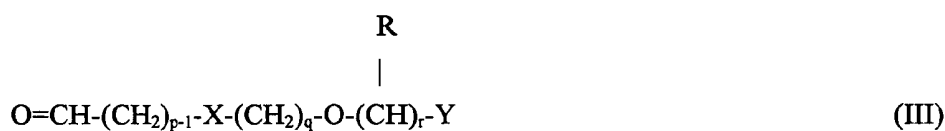
35



hvor p, q, r, R, X og Y er som definert i krav 1.

17.

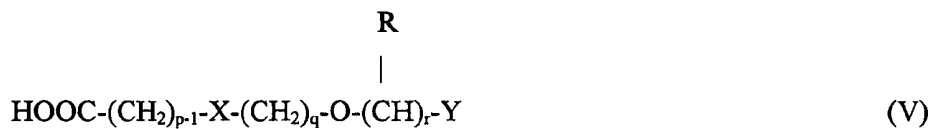
15 Forbindelser, karakterisert ved at de har formel (III)



hvor p, q, r, R, X og Y er som definert i krav 1.

18.

Forbindelser, karakterisert ved at de har formel (V)



30 hvor p, q, r, R, X og Y er som definert i krav 1.

19.

Forbindelse for bruk som terapeutikum, karakterisert ved at har formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav, som definert i krav 1.

35

20.

Anvendelse av en forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav, som definert i krav 1, i fremstillingen av et legemiddel for behandling av en obstruktiv luftveissykdom.

5

21.

Anvendelse ifølge krav 20, hvor den obstruktive luftveissykdommen er astma eller kronisk bronkitt.

10 22.

Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav, dispergert i et drivmiddel eventuelt innbefattende eksipienser, smøremidler eller stabiliseringsmidler.

15

23.

Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav, i form av en forstøvet vandig suspensjon eller oppløsning eventuelt med en

20

24.

Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller

25

amid derav, i form av et tørt pulver for inhalering, eventuelt innbefattende en farmasøytisk akseptabel bærer.