

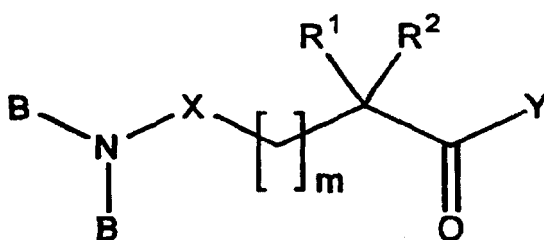
MMP ÉS TNF INHIBITOR AKTIVITÁSÚ HIDROXÁMSAV- ÉS

KARBONSAVSZÁRMAZÉKOK

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

A találmány mátrix metalloproteinázok és/vagy TNF α -mediált betegségek, köztük degeneratív betegségek és bizonyos rákok inhibitoraiként alkalmazható (I) általános képletű vegyületekre



(I)

— amelyek képletében

m 0, 1 vagy 2;

X -S(O)₁₋₂- általános képletű csoport;

Y hidroxil- vagy hidroxil-amino-csoport;

R¹ hidrogénatom, adott esetben R⁷ csoporttal szubsztituált alkil-, alkenil-, aril-, aril-(alkil)-, heteroaril-, heteroaril-(alkil)-, heterocikloalkil-, heterocikloalkil-(alkil)-, cikloalkil- vagy cikloalkil-(alkil)-csoport, és

R² hidrogénatom vagy alkilcsoport; vagy

R¹ és R² a közös szénatommal adott esetben szubsztituált cikloalkán- vagy heterocikloalkángyűrűt képez;

B mindegyike hidrogénatom, aril-(alkil)-, alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-(alkil)-, cikloalkenil-, heterocikloalkenil-, heteroaril-(alkil)-, heterocikloalkil-, heterocikloalkil-(alkil)-, aril- vagy heteroaril-, amely csoportok



adott esetben egy következő szubsztituenst hordozhatnak: -
 R^3 , R^3 -(alkil)-, R^3 -(alkenil)-, adott esetben szubsztitu-
 ált aril-, [R^3 -(alkil)]-aryl-, aril-(alkil)-, heteroaryl-
 -(alkil)-, [R^5 -(alkenil)]-aryl-, heteroaryl-, [R^3 -(al-
 kil)]-heteroaryl-, cikloalkil- vagy heterocikloalkilcso-
 port, azzal a megkötéssel, hogy -NB₂ jelentése aminocso-
 porttól eltérő, vagy

B-N-B oxo- vagy =NOR⁴ csoporttal szubsztituált heterocikloal-
 kilcsoport, vagy ha R¹ és R² mindegyikének jelentése hid-
 rogénatomtól eltérő, adott esetben szubsztituált hetero-
 cikloalkil- vagy heterocikloalkenilcsoport;

R³ halogénatom, alkil-, R⁵-(alkenil)-, ciano-, nitro-,
 -N(R⁴)₂, -OR⁴, -C(=NOR⁶)R⁴, -CON(R⁴)₂, -COR⁴, -CO₂R⁸,
 -NR⁴R⁵, -S(O)₀₋₂R⁶ vagy -SO₂N(R⁴)₂ csoport;

R⁴ hidrogénatom, adott esetben szubsztituált alkil-, aril-,
 aril-(alkil)-, heteroaryl-, heteroaryl-(alkil)-, cikloal-
 kil-, cikloalkil-(alkil)-, heterocikloalkil- vagy hetero-
 cikloalkil-(alkil)-csoport;

R⁵ -COR⁴, -CON(R⁴)₂, -CO₂R⁶ vagy -SO₂R⁶ csoport;

R⁶ alkil-, aril-, aril-(alkil)-, heteroaryl- vagy heteroaryl-
 -(alkil)-csoport; és

R⁷ halogénatom, -OR⁴, -COR⁴, -CO₂R⁸, -CON(R⁴)₂, -NR⁴R⁵,
 -S(O)₀₋₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, ciano- vagy adott esetben R⁸ cso-
 porttal szubsztituált cikloimidilcsoport; és

R⁸ hidrogénatom vagy alkilcsoport —

valamint sóikra, szolvátjaikra, hidrátjaikra, N-oxidjaikra, vé-
 dett amino-, védett karboxi- és védett hidroxil-amino-származé-
 kaikra) és ezek alkalmazására vonatkozik.

PK



MMP ÉS TNF INHIBITOR AKTIVITÁSÚ HIDROXÁMSAV- ÉS KARBONSAVSZÁR-

MAZÉKOK ÉS ALKALMAZÁSUK KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány hidroxámsav- és karbonsavszármazékokra, valamint a vegyületek gyógyászati felhasználására vonatkozik.

Metalloproteínázokat, köztük mátrix metalloproteínázt (MMP), (humán fibroblaszt) kollagenázt, zselatinázt és tumor nekrozis faktor (TNF) konvertázt ismertetnek, illetve ezek hatásmódját, inhibitorait és klinikai hatásait írják le a WO 96/11209., a WO 97/12902. és a WO 97/19075. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben. Az MMP inhibitorokat más emlős metalloproteínázok, például az adamalizin család (vagy ADAM-ok) gátlására is fel lehet használni, amely család tagjai közé tartozik a TNF konvertáz (TACE) és az ADAM-10, s amelyek sejtekből történő TNF α felszabadulást idézhetnek elő, valamint más olyan metalloproteínázok gátlására is alkalmazhatók, amelyeket bizonyítottan humán articularis procsejtek expresszálnak, és amelyek ugyancsak szerepet játszanak a sclerosis multiplexszel összefüggésben álló mielinalapú protein lebontásban.

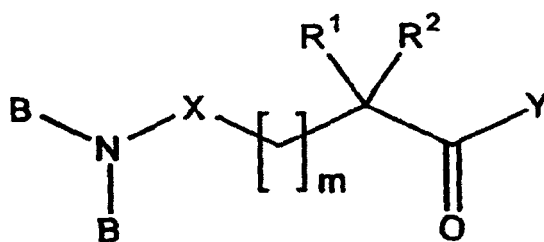
A kötőszövet összeomlásában szerepet játszó metalloproteínázok, például a kollagenáz, a stromelizin és a zselatináz hatását gátló tulajdonsággal rendelkező vegyületekről kimutatták, hogy mind *in vitro*, mind *in vivo* gátolják a TNF felszabadulását [Gearing et al., Nature, 370, 555-557 (1994); McGeehan et al., Nature, 370, 558-561 (1994); 2 268 934. számú nagy-britanniai szabadalmi leírás; valamint a WO 93/20047. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés]. Az ismert inhibitorok, pél-



dául a WO 95/23790. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett imidazolil-szubsztituált vegyületek mindegyike magában foglal egy hidroxámsav cinkkötő csoportot. További MMP és/vagy TNF inhibitor vegyületeket ismertetnek a WO 95/13289., a WO 96/11209., a WO 96/35687., a WO 96/35711., a WO 96/35712. és a WO 96/35714. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben.

A jelen találmány olyan, új (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, amely vegyületek mátrix metalloproteinázok és/vagy TNF α -mediált betegségek, köztük degeneratív betegségek és bizonyos rákok inhibitoraiként alkalmazhatók.

A találmány egyik tárgya gyógyászati felhasználásra szolgáló (I) általános képletű vegyületekre



(I)

— amelyek képletében

m értéke 0, 1 vagy 2;

X jelentése -S(O)₁₋₂- általános képletű csoport;

Y jelentése hidroxil- vagy hidroxil-amino-csoport;

R¹ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, arilcsoport, aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, heteroarilcsoport, heteroaril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, heterocikloalkilcsoport, hete-



rocikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, cikloalkil-csoport vagy cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol az előbbi csoportok mindegyike adott esetben R^7 csoporttal szubsztituált lehet, és

R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy

R^1 és R^2 a közös szénatommal cikloalkán- vagy heterocikloalkángyűrűt képez, amelyek mindegyike adott esetben R^7 csoporttal vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, arilcsoporttal, aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal, heteroarilcsoporttal vagy heteroaril-(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal szubsztituált lehet, ahol az utóbbi csoportok mindegyike adott esetben R^7 csoporttal szubsztituált lehet;

B mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, cikloalkilcsoport, cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, cikloalkenil-, heterocikloalkenilcsoport, heteroaril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, heterocikloalkilcsoport, heterocikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, aril- vagy heteroarilcsoport, amely csoportok bármelyike adott esetben egy, a következők közül kiválasztott szubsztituenst hordozhat: $-R^3$, R^3 -(1-6 szénatomos alkil)-, R^3 -(2-6 szénatomos alkenil)-csoport, adott esetben R^3 csoporttal szubsztituált arilcsoport, $[R^3$ -(1-6 szénatomos alkil)]-aril-csoport, adott esetben R^3 csoporttal szubsztituált aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, adott esetben R^3 csoporttal szubsztituált heteroaril-(1-6



szénatomos alkil)-csoport, $[R^5-(2-6 \text{ szénatomos alkenil})]$ -
-aril-csoport, adott esetben R^3 csoporttal szubsztituált
heteroarilcsoport, $[R^3-(1-6 \text{ szénatomos alkil})]$ -heteroaril-
csoport, adott esetben R^3 csoporttal szubsztituált ciklo-
alkilcsoport vagy adott esetben R^3 csoporttal szubsztitu-
ált heterocikloalkilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy
-NB₂ jelentése aminocsoporttól eltérő, vagy

B-N-B jelentése oxocsoporttal vagy =NOR⁴ általános képletű cso-
porttal szubsztituált heterocikloalkilcsoport, vagy ha R¹
és R² mindegyikének jelentése hidrogénatomtól eltérő,
adott esetben R^3 csoporttal, $R^3-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$ -
csoporttal, $R^3-(2-6 \text{ szénatomos alkenil})$ -csoporttal, adott
esetben R^3 csoporttal szubsztituált arilcsoporttal,
 $[R^3-(1-6 \text{ szénatomos alkil})]$ -aril-csoporttal, adott esetben
 R^3 csoporttal szubsztituált aril-(1-6 szénatomos alkil)-
csoporttal, adott esetben R^3 csoporttal szubsztituált
heteroaril-(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal, $[R^5-(2-6$
szénatomos alkenil)]-aril-csoporttal, adott esetben R^3
csoporttal szubsztituált heteroarilcsoporttal, $[R^3-(1-6$
szénatomos alkil)]-heteroaril-csoporttal, adott esetben R^3
csoporttal szubsztituált cikloalkilcsoporttal vagy adott
esetben R^3 csoporttal szubsztituált heterocikloalkilcso-
porttal szubsztituált heterocikloalkil- vagy heterociklo-
alkenilcsoport;

R³ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, $R^5-(2-6 \text{ szénatomos}$
alkenil)-csoport, halogénatom, ciano-, nitrocsoport,
-N(R⁴)₂, -OR⁴, -C(=NOR⁶)R⁴, -CON(R⁴)₂, -COR⁴, -CO₂R⁸,



$-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^6$ vagy $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ általános képletű csoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, arilcsoport, aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, heteroarilcsoport, heteroaril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, cikloalkilcsoport, cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, heterocikloalkilcsoport vagy heterocikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol az előbbi csoportok mindegyike adott esetben $-\text{R}^6$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_{0-2}\text{R}^6$, $-\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{OR}^6$, $-\text{CONR}^8\text{R}^6$, $-\text{NR}^8\text{R}^6$ általános képletű csoporttal, halogénatommal, cianocsoporttal, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^6$ általános képletű csoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált lehet, és valamennyi $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ általános képletű csoport esetén az R^4 csoportok azonosak vagy egymástól eltérőek lehetnek, vagy $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ jelentése adott esetben $-\text{R}^6$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_{0-2}\text{R}^6$, $-\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{OR}^6$, $-\text{CONR}^8\text{R}^6$, $-\text{NR}^8\text{R}^6$ általános képletű csoporttal, halogénatommal, cianocsoporttal, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^6$ általános képletű csoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált heterocikloalkilcsoport;

R^5 jelentése $-\text{COR}^4$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^6$ vagy $-\text{SO}_2\text{R}^6$ általános képletű csoport;

R^6 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, arilcsoport, aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, heteroarilcsoport vagy heteroaril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport; és

R^7 jelentése $-\text{OR}^4$, $-\text{COR}^4$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ általános képletű csoport, halogénatom, cianocsoport vagy adott esetben R^8 csoporttal szubsztituált cikloimidilcsoport; és



R^8 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport — valamint sóikra, szolvátjaikra, hidrátjaikra, *N*-oxidjaikra, védett amino-, védett karboxi- és védett hidroxil-amino-származékaikra vonatkozik.

Az (I) általános képletű vegyületek elsősorban terápiás felhasználásra szolgálnak. Az (I) általános képletű vegyületek újak, kivéve azokat származékokat, amelyekben *Y* jelentése hidroxicsoporthoz, valamint CR^1R^2 jelentése metilén-csoport vagy NB_2 jelentése amino-, anilino-, (*N*-fenil-*N*-metil-amino)-, (*N*-ciklohexil-*N*-metil-amino)- vagy bisz(4-metoxi-benzoil)-amino-csoport.

A szubsztituensek és/vagy változók kombinációi csak olyan kombinációk lehetnek, amelyek stabil vegyületeket eredményeznek.

Előnyösek azok a találmány szerinti vegyületek, amelyekben egy vagy több szubsztituens jelentése az alábbiaknak megfelelő:

X jelentése szulfonilcsoport;

B jelentése hidrogénatomtól eltérő;

B jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, cikloalkil-, heterocikloalkilcsoport, aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport vagy heteroaril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, amely csoportok mindegyike adott esetben szubsztituált lehet;

B-N-B jelentése adott esetben szubsztituált heterocikloalkilcsoport;

B-N-B jelentése $=NOR^4$ általános képletű csoporttal szubsztituált heterocikloalkilcsoport;

R^1 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, heteroaril-(1-6



szénatomos alkil)-csoport, aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport vagy heterocikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, amely csoportok mindegyike adott esetben szubsztituált lehet;

CR^1R^2 jelentése adott esetben szubsztituált cikloalkán- vagy heterocikloalkángyűrű;

R^3 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, R^5 -(2-6 szénatomos alkenil)-csoport, halogénatom, ciano-, nitrocsoport, $-N(R^4)_2$, $-OR^4$, $-COR^4$, $-NR^4R^5$, $-S(O)_{0-2}R^6$ vagy $-SO_2N(R^4)_2$ általános képletű csoport; és

R^7 jelentése $-CON(R^4)_2$, $-NR^4R^5$, $-SO_2N(R^4)_2$ általános képletű csoport vagy cikloimidilcsoport.

Fel kívánjuk hívni a figyelmet arra, hogy a találmány szerinti vegyületek egy vagy több aszimmetrikusan szubsztituált szén- és/vagy kénatomot tartalmazhatnak. Az (I) általános képletű vegyületekben egy vagy több ilyen aszimmetriacentrum jelenléte sztereoizomereket eredményez. A találmány magában foglalja az összes sztereoizomert, köztük az enantiomereket és diasztereomereket, valamint ezek keverékeit, köztük a racém keverékeket is.

Fel kívánjuk hívni továbbá a figyelmet arra is, hogy a találmány szerinti vegyületek oximot is tartalmazhatnak. Az oxim jelenléte geometriai izomereket eredményez. A találmány magában foglalja az összes ilyen izomert, valamint ezek keverékeit is.

A jelen leírásban önmagában vagy más csoportok részeként alkalmazott "1-6 szénatomos alkilcsoport" kifejezés egy egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot



jelent, amilyen például a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, terc-butil-, pentil-, hexilcsoport stb.

A "2-6 szénatomos alkenilcsoport" kifejezés egy egyenes vagy elágazó láncú, 2-6 szénatomot és ezenkívül egy kettős kötést tartalmazó alkilcsoportra vonatkozik, amely – ahol erre lehetőség van – *E*- vagy *Z*-sztereokémiai struktúrával rendelkezik. A kifejezés magában foglalja – egyebek mellett – például a következőket: vinil-, 1-propenil-, 1- és 2-butenil-, 2-metil-2-propenil-csoport stb.

A "cikloalkilcsoport" kifejezés egy olyan, telített aliciklusos csoportra vonatkozik, amely 3-6 szénatomot tartalmaz, amilyen például a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, indanil- és tetrahidronaftilcsoport stb.

A "heterocikloalkilcsoport" kifejezés egy 3-6 szénatomot és egy vagy több nitrogén- és/vagy oxigén- és/vagy kénatomot tartalmazó, telített heterociklusos csoportot jelöl, amilyen például az azetidinil-, pirrolidinil-, tetrahidrofuril-, piperidil-, indolil-, tetrahidrokinolilcsoport stb.

A "cikloalkenilcsoport" kifejezés egy olyan aliciklusos csoportra vonatkozik, amely 3-6 szénatomot, valamint egy kettős kötést tartalmaz, amilyen például a ciklopentenil- és a ciklohexenilcsoport.

A "heterocikloalkenilcsoport" kifejezés egy 3-6 szénatomot és egy vagy több nitrogén- és/vagy oxigén- és/vagy kénatomot, illetve ezek oxidált formáit, valamint kettős kötést tartalmazó heterociklusos csoportot jelöl, amilyen például a dihidropiranyilcsoport.

Az "arilcsoport" kifejezés egyetlen gyűrűből vagy két kondenzált gyűrűből álló aromás, karbociklusos csoportokra vonatkozik, amilyen — egyebek mellett — például a fenil- vagy a naftilcsoport.

A "heteroarilcsoport" kifejezés legalább egy oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmazó, 5-10 atomos aromás gyűrűrendszerekből származó csoportot jelöl, amilyen például a furil-, tienil-, piridil-, indolil-, kinolilcsoport stb.

A "cikloimidilcsoport" kifejezés telített, 5-10 atomos, $-C(=O)NC(=O)-$ képletű csoportot tartalmazó cilusos csoportokat jelöl.

A "benzokondenzált" kifejezés a megfelelő gyűrűrendszerrel közös atomokat és közös kötést tartalmazó benzolgyűrűvel rendelkező rendszerekre vonatkozik.

Az "adott esetben szubsztituált" kifejezés azt jelenti, hogy az adott csoport bármely lehetséges helyzetben egy vagy több meghatározott szubsztituenst hordozhat.

A "halogénatom" kifejezés fluor-, klór-, bróm- vagy jód-atomot jelent.

A "védett aminocsoport", a "védett karboxics csoport" és a "védett hidroxiaminocsoport" olyan amino-, karboxi- vagy hidroxiaminocsoportokra vonatkozik, amelyek az ezen a területen jártas szakember számára ismert módon védettek. Például egy aminocsoportot a következő csoportokkal lehet levédeni: benzil-oxi-karbonil-csoport, terc-butoxi-karbonil-csoport, acetyl-csoport stb., illetve az aminocsoport egy ftálimido- vagy más, ehhez hasonló csoport részét képezheti. Egy karboxics csoport pél-



dául egy könnyen hasítható észter, például metil-, etil-, benzil- vagy terc-butil-észter formájában lehet védve. Egy hidroxiaminocsoport például az *N*- vagy *O*-szubsztituált származékinak formájában védhető, amilyen — egyebek mellett — például az *O*-benzil- vagy *O*-(terc-butil-dimetil-szilil)-származék.

Az (I) általános képletű vegyületek sói közé tartoznak a gyógyászatilag elfogadható sók, például a szervetlen vagy szerves savakból származó savaddíciós sók, így a hidrokloridok, hidrobromidok, *p*-toluolszulfonátok, foszfátok, szulfátok, perklorátok, acetátok, trifluor-acetátok, propionátok, citrátok, malonátok, szukcinátok, laktátok, oxalátok, tartarátok és a benzoátok.

Sókat bázisokkal is képezhetünk. Az ilyen sók közé a szervetlen vagy szerves bázisokkal alkotott sók tartoznak, például az alkálifémsók, így a magnézium- vagy a kalciumsók, valamint a szerves aminsók, így a morfolin-, piperidin-, dimetil-amin- vagy a dietil-amin-sók.

Amennyiben a találmány szerinti vegyületekben a "védett karboxicsoport" egy észteresített karboxicsoport, ez például egy -COOR^9 általános képletű, metabolikusan labilis észtercsoport lehet, amelyben R^9 jelentése például etil-, benzil-, fenetil-, fenil-propil-, α -naftil-, β -naftil-, 2,4-dimetil-fenil-, 4-terc-butil-fenil-, 2,2,2-trifluor-etil-, 1-(benzil-oxi)-benzil-, 1-(benzil-oxi)-etil-, 2-metil-1-(propionil-oxi)-propil-, 2,4,6-trimetil-benzil-oxi-metil- vagy pivaloil-oxi-metil-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületeket bármely, a szakterü-



leten ismert alkalmas eljárással és/vagy a következő eljárásokkal állíthatjuk elő.

Amennyiben egy (I) általános képletű vegyület valamelyik egyedi izomerére van szükség, a szintetikus eljárások során a megfelelő homokirális kiindulási anyagot alkalmazzuk és/vagy a termékkeverékekből szokásos elválasztástechnikai módszerekkel (például HPLC alkalmazásával) rezolváljuk az izomereket.

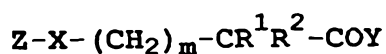
A találmány szerinti vegyületeket a következő eljárással állíthatjuk elő. Amennyiben másképpen nem jelöljük, az alkalmazott általános képletekben R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , B, X és Y jelentése a fentiekben meghatározott. Fel kívánjuk hívni a figyelmet arra, hogy amennyiben az alábbi vegyületekben olyan funkciós csoportok, például amino-, hidroxil- vagy karboxicsoporthok vannak, amelyeket meg akarunk tartani, a reakciók megkezdése előtt szükség lehet ezeknek a csoportoknak egy védett formává történő átalakítására. Ezekben az esetekben az adott reakció utolsó lépése lehet a védőcsoportok eltávolítása. Az ilyen funkciós csoportok számára alkalmas védőcsoportok az ezen a területen jártas szakember számára jól ismertek. Erre nézve további részletek találhatók például a következő szakirodalmi helyen: Greene *et al.*, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience.

Az (I) általános képletű vegyületek egyik előállítási eljárása szerint egy (II) általános képletű amint

B₂-NH

(II)

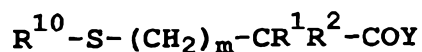
— amelynek képletében B a fentiekben meghatározott — egy (III) általános képletű alkilezőszerrel



(III)

— amelynek képletében m értéke, X, R¹, R² és Y jelentése a fentiekben meghatározott, és Z jelentése kilépőcsoport (így halogénatom, például brómatom — acilezünk. A reakciót inert oldószerben, például tetrahidrofuranban, egy szerves vagy szervetlen bázis jelenlétében hajthatjuk végre.

Azokat a (III) általános képletű acilezőszereket, amelyek képletében X jelentése szulfonilcsoport, úgy állíthatjuk elő, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet

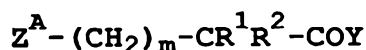


(IV)

— amelynek képletében R¹⁰ jelentése hidrogénatom vagy egy alkalmas labilis csoport, például acetilcsoport — megfelelő oldószerben, például vízben, alkalmas hőmérsékleten, például 0 °C-on klórral reagáltatunk. Azokat a (III) általános képletű acilezőszereket, amelyek képletében X jelentése szulfonilcsoport, szintén előállíthatjuk a (IV) általános képletű vegyületekből, viszont ebben az esetben a kiindulási vegyületet megfelelő oldószerben, például metilén-dikloridban, alkalmas hőmérsékleten, például 0 °C-on szulfonil-kloriddal (SO₂Cl₂) és ecetsavanhidriddel reagáltatjuk.

A (IV) általános képletű tiovegyületeket úgy állíthatjuk

elő, hogy egy $R^{10}SH$ általános képletű vegyületet egy (V) általános képletű alkilezőszerrel



(V)

— amelynek képletében Z^A jelentése kilépőcsoport (így halogénatom, például brómatom, vagy egy alkil-szulfonát-észter, például metánszulfonil-oxi-csoport) — alkilezünk. Számos (V) általános képletű vegyület kereskedelmi termék, illetve a szakterületen jártas szakember számára jól ismert, standard eljárásokkal kereskedelmi forgalomban beszerezhető kiindulási anyagokból egyszerűen előállíthatók.

Azokat az (V) általános képletű vegyületeket, amelyekben m értéke 1, (VI) általános képletű vegyületekből



(VI)

állíthatjuk elő. Például egy olyan (V) általános képletű vegyületet, amelyben Z^A jelentése (metil-szulfonil)-oxi-csoport, úgy állíthatjuk elő, hogy egy (VI) általános képletű vegyületet inert oldószerben, például metilén-dikloridban, szerves bázis, például trietil-amin jelenlétében mezil-kloriddal reagáltatunk.

A (VI) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (VII) általános képletű vegyületet



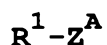
(VII)

— amelynek képletében $-COOR^{11}$ általános képletű csoport egy

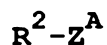
alkalmas észtert, például etilésztert jelent —

redukálunk. A redukciót például úgy hajthatjuk végre, hogy a kiindulási vegyületet toluolban, $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on diizobutil-alumínium-hidriddel reagáltatjuk.

A (VII) általános képletű vegyületeket például úgy állíthatjuk elő, hogy dietil-malonátot egymás után egy (VIII), majd egy (IX) általános képletű alkilezőszerrel



(VIII)



(IX)

— ahol a képletekben Z^{A} jelentése a fentiekben meghatározott —

alkilezünk, majd lúgos hidrolízist végzünk. Számos (VIII) és (IX) általános képletű alkilezőszer kereskedelmi termék, illetve a szakterületen jártas szakember számára jól ismert, standard eljárásokkal kereskedelmi forgalomban beszerezhető kiindulási anyagokból egyszerűen előállíthatók.

Azokat a (IV) általános képletű vegyületeket, amelyekben m értéke 1, és R^2 jelentése hidrogénatom, úgy is előálíthatjuk, hogy egy R^{10}SH általános képletű vegyületet egy (X) általános képletű akrilsavval



(X)

reagáltatunk. A (X) általános képletű vegyületeket egy (XI) ál-

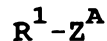
talános képletű dikarbonsavval



(XI)

végzett Mannich-reakció útján állíthatjuk elő (azaz a dikarbonsavat alkalmas oldószerben, például 1,4-dioxánban paraformaldehiddel és piperidinnel reagáltatjuk). A reakció magában foglal egy olyan eliminációs dekarboxilezési lépést, amelynek eredményeként közvetlenül egy α,β -telítetlen karbonsav (Y jelentése hidroxicsoport) képződik.

A (XI) általános képletű dikarbonsavakat például úgy állíthatjuk elő, hogy dietil-malonátot egy (VIII) általános képletű alkilezőszerrel



(VIII)

— amelynek képletében Z^{A} jelentése a fentiekben meghatározott — alkilezünk, majd lúgos körülmények között hidrolízist végzünk.

A (II) általános képletű amino kereskedelmi termékek, illetve a szerves kémiai szakterületen jártas szakember számára jól ismert, standard eljárásokkal kereskedelmi forgalomban beszerezhető kiindulási anyagokból egyszerűen előállíthatók.

Az (I) általános képletű vegyületeket más (I) általános képletű vegyületek interkonverziójával is előállíthatjuk. Így például egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^1 jelentése 2-6 szénatomos alkilcsoport, úgy állíthatunk elő, hogy egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^1



jelentése 2-6 szénatomos alkenilcsoport, alkalmas oldószerben, például egy alkoholban, így etanolban, palládium/szén katalizátor alkalmazásával hidrogénezünk. Ezenkívül egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben X jelentése szulfonylcsoport, úgy állíthatunk elő, hogy egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben X jelentése szulfinilcsoport, oxidálunk. Az utóbbi oxidációt például alkalmas oldószerben, így acetonitril/szén-tetraklorid/víz oldószerkeverékben, nátrium-perjodát vagy turénium-klorid alkalmazásával hajthatjuk végre. Az (I) általános képletű karbonsavakat (Y jelentése hidroxics csoport) a szakterületen jártas szakember számára jól ismert eljárásokkal konvertálhatjuk hidroxámsavakká (Y jelentése hidroxí-amino-csoport).

Az előállított végtermékek vagy intermedierek bármely keverékét az összetevők fizikai-kémiai eltérései alapján, ismert módszerek alkalmazásával szétválaszthatjuk a tiszta végtermékekre vagy intermedierekre; az ilyen eljárások közé tartoznak — egyebek mellett — például a következők: kromatográfia, desztilláció, frakcionált kristályosítás vagy — amennyiben az adott körülmények között erre lehetőség van — sóképzés.

A találmány szerinti vegyületek *in vitro* gátolják a stromelizin, a kollagenáz és a zselatináz aktivitását. A találmány szerinti vegyületek *in vitro* gátolják a metalloproteinázok által mediált membrán leválási (shedding) eseményeket, például a TNF felszabadulást, a TNF receptor leválást, az IL-6 receptor leválást, az IL-1 receptor leválást, a CD23 leválást és az L-szelektin leválást. A vegyületek aktivitását és szelektivitá-

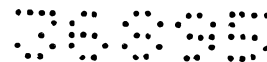


sát megfelelő enzimgátlási teszttel, például a WO 98/05635. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés A-M. példájában ismertetett vizsgálatokkal, illetve az CD23 leválás gátlásának az alábbiakban ismertetett vizsgálatával határozhatjuk meg.

Az (I) általános képletű vegyületeknek a CD23 leválás inhibitoraiként kifejtett hatékonyságát az alábbi eljárással határozhatjuk meg. A vizsgálandó vegyület 100 μM oldatát vagy ennek hígításait 5 térfogat%-os szén-dioxid-atmoszférában, 37 °C-on a CD23-at stimuláció nélkül, spontán leválasztó RPMI 8866 sejtekkel inkubáljuk. Egy óra elteltével a sejteket centrifugálással eltávolítjuk, a felülúszót pedig egy kereskedelmi forgalomban kapható ELISA készlettel a CD23 mennyiségére nézve vizsgáljuk. A 0,1 mM inhibitor (vagy hígításai) jelenlétében mért aktivitást összehasonlítjuk az inhibitor nélküli kontrollban mért aktivitással, majd az eredményeket a CD23 leválás 50 %-os gátlását eredményező inhibitorkoncentráció formájában fejezzük ki.

A találmány tárgyát képezi egy kezelési eljárás olyan rendellenességekben vagy betegségekben szenvedő betegek (köztük emberek és/vagy a tej-, hús- vagy szőrmeiparban, illetve háziállatokként tenyésztett emlős állatok) számára, amely rendellenességek vagy betegségek a fentiekben ismertetettek szerint mátrix metalloproteinázoknak tulajdoníthatók; a kezelési eljárás során hatóanyagokként a sejtközi állomány metalloproteinázának (I) általános képletű inhibitorait adjuk be.

Ennek megfelelően az (I) általános képletű vegyületek fel-



használhatók — egyebek mellett — az osteoarthritis és a rheumatoid arthritis kezelésében, továbbá ezeknek a sejtközi állomány metalloproteinázoknak, például bizonyos metasztatikus tumor sejtvonalakban található metalloproteinázoknak a túlzott expressziójából származó betegségekben és indikációkban.

Amint azt a fentiekben már említettük, az (I) általános képletű vegyületek felhasználhatók a humán és az állatgyógyászatban, tekintettel arra, hogy a vegyületek a TNF és az MMP-k hatásos inhibitorai. A találmány további tárgyait képezi

egy eljárás emlősökben, közelebbről emberekben fellépő, TNF és/vagy MMP-k által közvetített betegségek vagy állapotok kezelésére vagy megelőzésére, amely eljárás során az emlősnek egy (I) általános képletű vegyületnek vagy egy gyógyászatilag elfogadható sójának hatásos mennyiségét adjuk be;

egy (I) általános képletű vegyület humán vagy állatgyógyászati felhasználásra, különösen TNF és/vagy MMP-k által közvetített betegségek vagy állapotok kezelésében vagy megelőzésében történő felhasználásra; és

egy (I) általános képletű vegyületnek az alkalmazása TNF és/vagy MMP-k által közvetített betegségek vagy állapotok kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

Az előbbieken említett betegségek vagy állapotok közé tartoznak — egyebek mellett — például a következők: gyulladásos betegségek, autoimmun betegségek, rák, cardiovascularis betegségek, szövetleépüléssel együtt járó betegségek, például rheumatoid arthritis, osteoarthritis, osteoporosis, neurodege-



neráció, Alzheimer-betegség, stroke, vasculitis, Crohn-féle betegség, colitis ulcerosa, sclerosis multiplex, periodontosis, gingivitis, valamint szövetleépüléssel együttjáró betegségek és állapotok, például csontreszorpció, haemorrhagia, koaguláció, akut fázisú válaszreakció, cachexia és anorexia, akut fertőzések, HIV fertőzések, láz, sokkos állapotok, graft versus host reakciók, dermatológiai állapotok, műtéti sebgyógyulás, psoriasis, atopic dermatitis, epidermolysis bullosa, tumornövekedés, angiogenesis és a szekunder metasztázis útján történő invázió, oftalmológiai betegségek, retinopathia, cornealis ulceratio, reperfüziós sérülés, migrén, meningitis, asztma, rhinitis, allergiás kötőhártya-gyulladás, ekcéma, anaphylaxis, restenosis, congestiv szívbénulás, endometriosis, atherosclerosis, endosclerosis és aszpirin-independens antithrombosis.

Az (I) általános képletű vegyületeket ezenkívül felhasználhatjuk pelvicus gyulladásos betegség (PID), életkorral kapcsolatos macularis deneratio és rákindukált csontreszorpció kezelésére is. A vegyületek felhasználhatók továbbá olyan tüdőbetegségek kezelésére is, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: cysticus fibrosis, felnőtt respiratoricus distress szindróma (ARDS), emphysema, bronchitis obliterans organisatiós pneumonia (BOOP), idiopathicus pulmonalis fibrosis (PIF), diffúz alveoláris károsodás, pulmonalis Langerhans-sejt granulamatositis, pulmonalis lymphangioleiomyomatosis (LAM) és krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD).

Az osteoarthritis és a rheumatoid arthritis kezelésében, továbbá ezeknek a sejtközi állomány metalloendoproteinázoknak,



például bizonyos metasztatikus tumor sejtvonalakban található metalloendoproteináznak a túlzott expressziójából származó betegségekben és indikációkban, illetve más, a sejtközi állomány metalloendoproteínázai vagy a fokozott TNF termelés által közvetített betegségekben az (I) általános képletű vegyületeket orálisan, topikálisan, parenteralisan, permetinhalációval vagy rectalis úton, nemtoxikus, gyógyászatilag elfogadható hordozókat, adjuvánsokat és vivőanyagokat tartalmazó dózisegység-készítmények formájában adhatjuk be. A jelen leírásban a "parenteralis" kifejezés magában foglalja a szubkután injekciókat, az intravénás, intramuszkuláris és intrasternalis injekciós vagy infúziós technikákat. A meleg vérű állatok, például az egerek, patkányok, lovak, juhok, kecskék, kutyák és macskák stb. kezelésén kívül a találmány szerinti vegyületek hatásosak az emberek kezelésében is.

A hatóanyagot tartalmazó, orális felhasználásra szolgáló gyógyszerkészítmények például tabletták, ostyák, gyógycukorkák, vizes vagy olajos szuszpenziók, diszpergálható porok vagy granulák, emulziók, kemény vagy lágy kapszulák, illetve szirupok vagy elixírek formájában lehetnek. Az orális felhasználásra szolgáló készítményeket a gyógyszerkészítmények előállításának területén ismert módszerek bármelyikének alkalmazásával előállíthatjuk, és az ilyen kompozíciók egy vagy több édesítőszert, ízesítőszert, színezőanyagot vagy tartósítószert tartalmazhatnak annak érdekében, hogy készítmények könnyen fogyaszthatók legyenek. A tabletták a hatóanyagot a tabletták előállítására alkalmas, nemtoxikus, gyógyszerészetileg elfogadható vivőanya-



gokkal összekeverve tartalmazzák. Az ilyen vivőanyagok közé tartoznak – egyebek mellett – például a következők: inert hígítószeres, például kalcium-karbonát, nátrium-karbonát, laktóz, kalcium-foszfát vagy nátrium-foszfát; granulálószeres és szét-
esést elősegítő szeres, például kukoricakeményítő vagy algin-sav; kötőanyagok, például keményítő, zselatin vagy akácmézga; valamint síkosítószeres (lubrikánsok), például magnézium-sztearát, sztearinsav vagy talkum. A tabletták lehetnek bevonat nélküliek, illetve a szétesés és a gasztrointesztinális traktusban történő felszívódás késleltetése érdekében ismert módszerek alkalmazásával bevonattal láthatjuk el a tablettákat (drazsírozás), miáltal hosszabb ideig tartó, késleltetett hatást biztosíthatunk. Késleltető anyagként például gliceril-monosztearátot vagy gliceril-disztearátot alkalmazhatunk. A szabályozott hatóanyag-felszabadulású ozmotikus gyógyászati tabletták kialakítására felhasználhatjuk a 4 256 108., a 4 166 452. és a 4 265 874. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett bevonási eljárásokat is.

Az orális beadásra szolgáló készítményeket előállíthatjuk kemény zselatin kapszulák formájában, amelyek a hatóanyagot egy inert, szilárd hígítószerrel, például kalcium-karbonáttal, kalcium-foszfáttal vagy kaolinnal összekeverve tartalmazzák, illetve lágy zselatin kapszulák formájában is, amelyek a hatóanyagot vízzel vagy egy olajos közeggel, például mogyoróolajjal, paraffinolajjal vagy olívaolajjal összekeverve tartalmazzák.

A vizes szuszpenziók a hatóanyagokat a vizes szuszpenziók



előállítására alkalmas vivőanyagokkal összekeverve tartalmazák. Az ilyen vivőanyagok közé tartoznak – egyebek mellett – például a következők: szuszpendálószeresek, például nátrium-(karboxi-metil)-cellulóz, metil-cellulóz, (hidroxi-propil)-metil-cellulóz, nátrium-alginát, poli(vinil-pirrolidon), tragakant-mézga és akácmézga; diszpergáló- vagy nedvesítőszeresek, például természetes előfordulású foszfatidok, így lecitin, vagy alkilén-oxidok zsírsavakkal alkotott kondenzációs termékei, például poli(oxi-etilén)-sztearát, etilén-oxid hosszú szénláncú alifás alkoholokkal alkotott kondenzációs termékei, például heptadeka(etilén-oxi)-cetanol, etilén-oxid zsírsavakból és hexitből származó részleges észterekkel alkotott kondenzációs termékei, például poli(oxi-etilén)-szorbit-monooleát vagy etilén-oxid zsírsavakból és hexitanhidridekből származó részleges észterekkel alkotott kondenzációs termékei, például poli(oxi-etilén)-szorbitán-monooleát. A vizes szuszpenziók tartalmazhatnak egy vagy több tartósítószeret, például etil- vagy *n*-propil-(*p*-hidroxi-benzoát)-ot, egy vagy több színezőanyagot, egy vagy több ízesítőszeret vagy egy vagy több édesítőszeret, például szacharózt vagy szacharint.

Az olajos szuszpenziókat például úgy állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot növényi olajban, például arachiszolajban, olívaolajban, szezámolajban vagy kakaóolajban, illetve ásványolajban, például paraffinolajban szuszpendáljuk. Az olajos szuszpenziók tartalmazhatnak még sűrítőszeret, például méhviaszt, kemény paraffint vagy cetil-alkoholt is. Az ilyen típusú orális készítmény fogyaszthatóbbá tétele érdekében például a



fentiekben említett édesítőszereket és ízesítőszereket is felhasználhatjuk a kompozíció összeállításakor. Ezeknek a készítményeknek a tartósítását autooxidáns, például aszkorbinsav hozzáadásával biztosíthatjuk.

Azok a diszpergálható porok és granulák, amelyek alkalmasak arra, hogy víz hozzáadásával belőlük vizes szuszpenziókat lehessen előállítani, a hatóanyagokat egy diszpergáló- vagy nedvesítőszerrel, szuszpendálószerrel és egy vagy több tartósítószerrel összekeverve tartalmazzák. Alkalmas diszpergáló- vagy nedvesítőszerek és szuszpendálószerrel például a fentiekben már említettek. További kiegészítőanyagok, például édesítőszerek, ízesítőszerek és színezőanyagok is jelen lehetnek az ilyen típusú készítményekben.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények olaj-víz emulzió formájában is lehetnek. Az olajos fázis például növényi olaj, így olívaolaj vagy arachiszolaj, illetve ásványolaj, így folyékony paraffin vagy pedig az előbbiek keveréke lehet. Alkalmas emulgeálószerrel – egyebek mellett – a következők: természetes előfordulású gumik, például akáciagumi vagy tragakantgumi, természetes előfordulású foszfatidek, például szójabab vagy lecitin, zsírsavak és hexitanhidridek észterei vagy részleges észterei, például szorbitán-monooleát, valamint az említett részleges észterek etilén-oxiddal alkotott kondenzációs termékei, például poli(oxi-etilén)-szorbitán-monooleát. Az emulzió édesítőszereket és ízesítőszereket is tartalmazhat.

A szirupokat és elixíreket édesítőszerekkel, például glicerin, szorbit vagy szacharóz alkalmazásával formálhatjuk. Az



ilyen készítmények magukban foglalhatnak továbbá puhítószereket, tartósítószereket, valamint ízesítőszereket, illetve színezőszereket is.

A gyógyszerkészítmények steril, injektálható, vizes vagy olajos szuszpenziók formájában is lehetnek. Ezeket a szuszpenziókat alkalmas, a fentiekben már ismertetett diszpergáló- vagy nedvesítőszerek, valamint szuszpendálószer alkalmazásával, a szakterületen ismert módszerek útján állíthatjuk elő. A steril, injektálható készítmény egy nemtoxikus, parenteralisan elfogadható hígítószerrel vagy oldószerrel készített steril, injektálható oldat vagy szuszpenzió is lehet, például egy 1,3-butándiolal készített oldat. Az ilyen célra felhasználható vivőanyagok és oldószerek közötti megemlíthető a víz, a Ringer-oldat és az izotóniás nátrium-klorid-oldat. A fentiekén kívül oldószerként vagy szuszpendálóközegként gyakran alkalmazunk steril, kaumpondált (zsírosított) olajokat is. Erre a célra bármely szokásos édes kaumpondált olaj felhasználható, például a szintetikus mono- vagy digliceridek. Az előbbieken kívül néhány zsírsav, például az olajsav is alkalmazható az említett injektálható készítmények előállításában.

Az (I) általános képletű vegyületeket badhatjuk a hatóanyag rectalis beadására szolgáló kúpok formájában is. Ezeket a készítményeket úgy állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot összekeverjük egy olyan, nemirritáló vivőanyaggal, amely normál hőmérsékleteken szilárd, de a rectum hőmérsékletén folyékony, és így a készítmény a rectumban megolvadva felszabadítja a hatóanyagot. Ilyen vivőanyag például a kakaóvaj és különféle polietil-



lénghlikolok.

Helyi (topikális) felhasználásra az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó krémeket, kenőcsöket, zseléket, oldatokat és szuszpenziókat alkalmazzuk. A helyi felhasználásra szolgáló készítmények körébe tartoznak a szájvizek és a toroköblögető folyadékok is.

A fentiekben jelzett állapotok kezelésében alkalmazott dózismennyiségek naponként és testtömeg-kilogrammonként körülbelül 0,05 mg és körülbelül 140 mg közötti értékűek (naponként és betegekként körülbelül 2,5 mg és körülbelül 7 g közötti nagyságúak). Például hatásosan kezelhető egy gyulladás a vegyület testtömeg-kilogrammonként és naponként körülbelül 0,01 mg és körülbelül 50 mg mennyiségének a (betegenként és naponként körülbelül 0,5 mg és körülbelül 3,5 g) beadásával.

A hatóanyag azon mennyisége, amelyet egyetlen dózisforma előállításához a hordozóanyagokkal összekeverünk, a kezelendő betegről és a konkrét beadási módtól függően változik. Például egy orális beadásra szánt készítmény humán felhasználás esetén a kompozíció össztömegére vonatkoztatva körülbelül 5-95 tömeg% hatóanyagot tartalmaz. A dózisegységformák általában körülbelül 1 mg és körülbelül 500 mg közötti mennyiségben tartalmazzák a hatóanyagot.

Nyilvánvaló ugyanakkor, hogy egy adott beteg esetén az egyedi dózis többféle tényezőtől függ, köztük az alkalmazott konkrét vegyület aktivitásától, a beteg korától, testtömegétől, általános egészségi állapotától, nemétől, a beadás időpontjától, módjától, a kiválasztás sebességétől, a hatóanyag-kombiná-



ciótól, valamint az adott gyógyítandó betegség súlyosságától.

Az alábbi példák a találmány illusztrálására szolgálnak. A példák a találmány oltalmi körét, illetve terjedelmét nem korlátozzák.

A példákban a következő rövidítéseket használjuk:

TNF α : tumor nekrozis faktor α

LPS: lipopoliszacharid

ELISA: enzimköttött immunszorbens vizsgálat

EDC: 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidroklorid

RT: szobahőmérséklet

VRK: vékonyréteg-kromatográfia

1. intermediér

3-Jód-1-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-propán

7,1 g 3,4,4-trimetil-hidantoin 50 ml *N,N*-dimetil-formamid-dal készített oldatához szobahőmérsékleten hozzáadtunk 2,2 g nátrium-hidridet, a keveréket egy órán keresztül kevertettük, ezt követően hozzáadtunk 4,9 ml 3-klór-1-bróm-propánt, majd az oldatot egy éjszakán keresztül kevertettük, végül pedig 300 ml vízre öntöttük. A vizes keveréket dietil-éterrel extraháltuk, majd a dietil-éteres oldatot vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot feloldottuk 100 ml acetonban, az oldathoz hozzáadtunk 10 g nátrium-jodidot, ezt követően a reakciókeveréket 18 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd bepároltuk. A maradékot feloldottuk dietil-éterben, az oldatot vízzel mostuk, vízmentes magnézium-



-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. Barna olaj formájában és 11 g mennyiségben (70 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,85 (dietil-éter).

2. intermedier

Dibenzil-2-[3-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)- -propil]-malonát

5,7 g dibenzil-malonát 200 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához hozzáadtunk 3,1 g 60 tömeg%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperziót. A keveréket nitrogénatmoszféra alatt szobahőmérsékletre melegítettük és 30 percen keresztül kevertettük, ezt követően hozzáadtuk 6,2 g 1. intermedier 100 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát, majd 12 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraltuk. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtöttük, szűrtük, majd a szűrletet vákuumban bepároltuk. A maradékot megosztottuk 200 ml etil-acetát és 150 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldat között. A szerves réteget 100 ml vízzel és 100 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd a szűrletet vákuumban bepároltuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 20:80 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Színtelen olaj formájában és 7,1 g mennyiségben (80 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,53 (dietil-éter).

3. intermediér

2-Metilén-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)- -pentánsav

10 g 2. intermediér 200 ml dioxánnal készített oldatához hozzáadtunk 1,7 g 10 tömeg%-os palládium/szén katalizátort, majd a keveréket a hidrogénfelvétel befejeződéséig atmoszférikus nyomás alatt hidrogéneztek. Ezt követően a katalizátort Celite® rétegen kiszűrtük, a szűrlethez pedig szobahőmérsékleten hozzáadtunk 3,2 g piperidint. A reakciókeveréket 30 percen keresztül kevertettük, majd hozzáadtunk 15 ml 27 tömeg%-os vizes formaldehidoldatot. Az így nyert keveréket előbb 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd 2 órán át 80 °C-on melegítettük. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtöttük, az oldószert vákuumban eltávolítottuk, a maradékot pedig megosztottuk 200 ml etil-acetát és 100 ml 10 tömeg%-os vizes citromsavoldat között. A szerves fázist 100 ml vízzel és 100 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd a szűrletet vákuumban bepároltuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 40:60 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerelegyet alkalmaztunk. Szintelen olaj formájában és 5,40 g mennyiségben (95 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,4 (etil-acetát).

4. intermediér



2-Metilén-3-metil-vajsav

60,1 g izopropil-malonsav 300 ml víz és 47 ml ecetsav elegyével készített oldatához hozzáadtunk 39,4 g morfolint. A reakciókeveréket 20 percen keresztül kevertettük, majd hozzáadtunk 18,54 g 37 tömeg%-os vizes formaldehidoldatot. A reakciókeveréket egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően 2 órán át 80 °C-on melegítettük, majd visszahűtöttük szobahőmérsékletre és szűrtük. A szűrletet nátrium-hidrogén-karbonáttal meglúgosítottuk, majd 100 ml metilén-dikloriddal mostuk. Híg sósavoldattal a pH-t 4-re állítottuk be, majd a keveréket háromszor 200 ml metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd bepároltuk. Színtelen olaj formájában 32 g címvegyületet nyertünk.

VRK: R_f 0,45 (etil-acetát).

5. intermediér

2-(Bróm-metil)-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-
-pentánsav

5,4 g 3. intermediért 3 órán keresztül 50 ml 45 tömeg%-os ecetsavas hidrogén-bromid-oldattal reagáltattunk. Ezt követően a reakciókeveréket 300 ml vízre öntöttük, majd a keveréket háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, 100 ml vízzel és 100 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd a szűrletet vákuumban bepároltuk. A



maradékot kétszer 10 ml toluollal azeotrop desztillálva szárítottuk. Viszkózus olaj formájában és 4,0 g mennyiségben (56 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,35 (etil-acetát).

6. intermediér

2-(Bróm-metil)-3-metil-vajsav

32 g 4. intermediérből színtelen folyadék formájában 52,3 g címvegyületet nyertünk.

VRK: R_f 0,43 (etil-acetát).

7. intermediér

Metil-2-(bróm-metil)-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valerát

200 ml jéghideg metanolhoz 20 perc alatt cseppenként hozzáadtunk 15 ml acetil-kloridot, majd az így nyert keverékhez hozzáadtuk 3,5 g 5. intermediér 20 ml metanollal készített oldatát. A reakciókeveréket 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd vákuumban bepároltuk. A maradékot feloldottuk 100 ml metilén-dikloridban, az oldatot telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, majd szárítottuk és bepároltuk. Halványsárga olaj formájában 2,05 g címvegyületet nyertünk.

VRK: R_f 0,65 (diethyl-éter).

8. intermediér

terc-Butil-2-(bróm-metil)-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-



-imidazolidinil)-valerát

Egy nyomásálló Parr-reaktorban 110 ml metilén-dikloridban feloldottunk 36,1 g 5. intermediert és 1,2 ml kénsavat, az oldatot -78 °C-ra hűtöttük, hozzáadtunk 100 ml izobutilént, majd a reaktort lezártuk. A reakciókeveréket 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd -5 °C-ra hűtöttük, az oldatot eltávolítottuk, majd telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. Színtelen olaj formájában 35,9 g címvegyületet nyertünk.

VRK: R_f 0,73 (dietil-éter).

Hasonló módon állítottuk elő a 9. intermediert.

9. intermediér

terc-Butil-2-(bróm-metil)-3-metil-butirát

52,3 g 6. intermediérből színtelen folyadék formájában 64,0 g címvegyületet nyertünk.

VRK: R_f 0,72 (etil-acetát).

10. intermediér

Metil-2-[(acetil-tio)-metil]-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-
-imidazolidinil)-valerát

1,5 g 7. intermediér 20 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készített szobahőmérsékletű oldatához hozzáadtunk 1,2 g kálium-tioacetátot. A reakciókeveréket 3 órán keresztül 100 °C-on melegítettük, majd vízre öntöttük. A vizes keveréket háromszor 50 ml dietil-éterrel extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük,



telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd bepároltuk. A maradéként kapott barna olajat szilikagélen oszlopkromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként dietil-étert alkalmaztunk. Borostyánsárga olaj formájában 1,2 g címvegyületet nyertünk.

VRK: R_f 0,55 (dietil-éter).

Hasonló módon állítottuk elő a 11. és 12. intermediert.

11. intermediér

terc-Butil-2-[(acetyl-tio)-metil]-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valerát

35,9 g 8. intermediérből sárga olaj formájában 34,5 g címvegyületet nyertünk.

VRK: R_f 0,66 (dietil-éter).

12. intermediér

terc-Butil-2-[(acetyl-tio)-metil]-3-metil-butirát

64 g 9. intermediérből színtelen olaj formájában 55,7 g címvegyületet nyertünk.

VRK: R_f 0,68 (etil-acetát).

13. intermediér

Metil-2-[(klór-szulfonil)-metil]-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valerát

1,2 g 10. intermediér 5 térfogat%-os vizes ecetsavoldattal

készített és 0 °C-ra hűtött szuszpenziójába 20 percen keresztül klórgázt buborékolattunk. A szuszpenziót 20 percen keresztül kevertettük, majd a klór feleslegének eltávolítása érdekében 5 percre vákuum alá helyeztük. Ezt követően a szuszpenziót kétszer 50 ml metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. Halványsárga olaj formájában 1,10 g címvegyületet nyertünk. A termék állás közben lassan kristályosodott.

VRK: R_f 0,45 (dietil-éter).

Hasonló módon állítottuk elő a 14. és 15. intermediert.

14. intermediér

terc-Butil-2-[(klór-szulfonil)-metil]-5-(3,4,4-trimetil-2,5-
-dioxo-1-imidazolidinil)-valerát

1,04 g 11. intermediérből viszkózus, halványsárga olaj formájában 0,86 g címvegyületet nyertünk.

VRK: R_f 0,48 (dietil-éter).

15. intermediér

terc-Butil-2-[(klór-szulfonil)-metil]-3-metil-butirát

50 g 12. intermediérből halványsárga olaj formájában 49,9 g címvegyületet nyertünk.

VRK: R_f 0,54 (etil-acetát).

16. intermediér

N-(2-Fenoxi-etil)-N-metil-amin

A címvegyületet 1,00 g (2-fenoxi-etil)-aminból ismert eljárással [Grieco and Bahsas, J. ORG. CHEM., 52, 5747-5749 (1987)] állítottuk elő. Csaknem színtelen olaj formájában és 0,88 g mennyiségben (81 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

VRK: R_f 0,32 (94:5:1 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol/ammónium-hidroxid).

17. intermedier

2-(Hidroxi-metil)-benzofurán

2,50 g 2-benzofuránkarbonsav nitrogénatmoszféra alatt 50 ml tetrahidrofuránnal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához keverés közben hozzáadtunk 7,7 ml 1,0 M tetrahidrofurános lítium-alumínium-hidrid-oldatot. A reakciókeveréket 2 órán keresztül 0 °C-on kevertettük, ezt követően szobahőmérsékletre melegítettük, majd meghígítottuk 50 ml dietil-éterrel. A reakciót 30 ml víz hozzáadásával leállítottuk. A vizes fázist elkülönítettük és kétszer 25 ml dietil-éterrel extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, 30 ml vízzel, 30 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal, 30 ml vízzel és 30 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd a szűrletből csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk az oldószert. Színtelen olaj formájában és 1,11 g mennyiségben (49 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,29 (2:1 térfogatarányú hexán/etil-acetát).



18. intermedier

2-(Klór-metil)-benzofurán

1,10 g 17. intermedier 50 ml metilén-dikloriddal készített szobahőmérsékletű oldatához keverés közben hozzáadtunk 646 mg piridint és 1,56 g *p*-toluolszulfonil-kloridot. A reakciókeveréket 72 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően 24 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd lehátóttuk és meghígítottuk 50 ml metilén-dikloriddal. A keveréket 25 ml 1 M sósavoldattal, kétszer 25 ml vízzel és 25 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd a szárletből csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk az oldószert. A maradékot szilikagélen oszlopkromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 5:1 térfogatarányú hexán/etil-acetát oldószer-elegyet alkalmaztunk. Színtelen olaj formájában és 337 mg mennyiségben (27 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,49 (2:1 hexán/etil-acetát).

19. intermedier

N-[(2-Benzofuranil)-metil]-*N*-metil-amin

A címvegyületet 330 mg 18. intermedierből ismert eljárással [Butera et al., J. MED. CHEM., 34, 3212-3228 (1991)] állítottuk elő. Csaknem színtelen olaj formájában és 883 mg mennyiségben (8 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

VRK: R_f 0,30 (9:1 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol).



20. intermedier

4,4-Bisz(etoxi-karbonil)-tetrahidropirán

32,0 g dietil-malonátot hozzáadtunk 1 ekvivalens etanolos nátrium-etanolát-oldathoz. Az oldatot 30 percen keresztül kevertettük, ezt követően hozzáadtunk 46,0 bisz(2-bróm-etil)-étert, majd a reakciókeveréket 3 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraltuk. Lehűtés után a keveréket vákuumban bepároltuk, a maradékot pedig megosztottuk víz és metilén-diklorid között. A szerves fázist elkülönítettük, vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, majd vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot szilikagéloszlopon gyorskromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 4:1 térfogatarányú hexán/dietil-éter oldószerkeletet alkalmaztunk. Színtelen folyadék formájában 28,0 g címvegyületet nyertünk.

VRK: R_f 0,33 (4:1 térfogatarányú hexán/dietil-éter).

21. intermedier

4-(Etoxi-karbonil)-4-(hidroximetil)-tetrahidropirán

9,5 g 20. intermedier toluollal készített és $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtött oldatához 30 perc alatt hozzáadtunk 82 mmol toluolos diizobutil-alumínium-hidrid-oldatot. A reakciókeveréket egy órán keresztül kevertettük, majd 30 perc alatt cseppenként hozzáadtunk 100 ml etanolt. Az így nyert keverékhez 20 perc alatt kis részletekben hozzáadtunk 2,0 g nátrium-[tetrahidrido-borát](1-) reagenst, ezt követően a reakciókeveréket egy órán keresztül kevertettük, majd előbb cseppenként 100 ml telített, vizes ná-



rium-szulfát-oldatot, ezt követően pedig 200 ml etil-acetátot adtunk hozzá. A keveréket egy órán keresztül erőteljesen kevertettük, ezt követően Celite[®] rétegen szűrtük, majd a szűrletet bepároltuk. Színtelen folyadék formájában 5,6 g címvegyületet nyertünk.

VRK: R_f 0,60 (etil-acetát).

22. intermedier

4-(Etoxi-karbonil)-4-[(mezil-oxi)-metil]-tetrahidropirán

11,0 g 21. intermedier 30 ml metilén-dikloriddal készített oldatához hozzáadtunk előbb 4,6 ml mezil-kloridot, majd 8,0 ml trietil-amint. A reakciókeveréket egy órán keresztül kevertettük, majd 30 ml 5 tömeg%-os vizes citromsavoldattal, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mostuk. A szerves fázist elkülönítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. Színtelen olaj formájában 15,2 g címvegyületet nyertünk.

VRK: R_f 0,65 (diethyl-éter).

23. intermedier

4-[(Acetil-tio)-metil]-4-(etoxi-karbonil)-tetrahidropirán

16,0 g 22. intermedier, 0,2 g nátrium-jodid és 12,0 g kálium-tioacetát 100 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készített oldatát 6 órán keresztül 80 °C-on melegítettük. Az így nyert fekete, viszkózus keveréket 300 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatra öntöttük, majd a vizes keveréket diethyl-éterrel extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízzel és



telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot szilikagéloszlopon gyorskromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 1:1 térfogatarányú dietil-éter/hexán oldószer-elegyet alkalmaztunk. Halványsárga olaj formájában 6,5 g címvegyületet nyertünk.

VRK: R_f 0,45 (1:1 térfogatarányú dietil-éter/hexán).

24. intermedier

4-(Etoxi-karbonil)-4-[(klór-szulfonil)-metil]-tetrahidropirán

3,2 g 23. intermedier 100 ml víz és 5 ml ectesav elegyével készített és 0 °C-ra hűtött szuszpenziójába 30 percen keresztül klórgázt buborékolattunk. A sárga szuszpenziót 0 °C-on 30 percen keresztül kevertettük, majd vákuumban részlegesen betöménnyítettük. A vizes maradékot 100 ml metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, jéghideg vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. Színtelen, szilárd anyag formájában 3,3 g címvegyületet nyertünk.

VRK: R_f 0,45 (dietil-éter).

25. intermedier

[2-(4-Klór-fenoxi)-2,2-dimetil-propionil]-klorid

5,00 g 2-(4-klór-fenoxi)-2,2-dimetil-propionsav 100 ml metilén-dikloriddal és 2 csepp *N,N*-dimetil-formamiddal készített oldatát nitrogénatmoszféra alatt 0 °C-ra hűtöttük, majd keverés közben hozzáadtunk 14,8 g oxalil-dikloridot. A reakciókeveréket



egy éjszakán keresztül kevertettük, miközben hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezt követően a reakciókeveréket csökkentett nyomás alatt szárazra pároltuk, amelynek eredményeként barna folyadék formájában és 5,26 g mennyiségben (97 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,65 (5:1 térfogatarányú hexán/etil-acetát).

26. intermediér

N-Metil-2-(4-klór-fenoxi)-2,2-dimetil-propionsavamid

20 ml 40 tömeg/térfogat% vizes metil-amin-oldatot 0 °C-ra hűtöttünk, majd keverés közben hozzáadtunk 1,00 g 25. intermediert. A reakciókeveréket 30 percen keresztül kevertettük, majd a képződött csapadékot kiszűrtük és vákuumban szárítottuk. Fehér, szilárd anyag formájában és 576 mg mennyiségben (59 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,47 (2:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán).

27. intermediér

N-[2-(4-Klór-fenoxi)-2,2-dimetil-propil]-N-metil-amin

300 mg 26. intermediér 10 ml tetrahidrofuránnal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához nitrogénatmoszféra alatt keverés közben hozzáadtunk 1 ml 2 M tetrahidrofurános borán/dimetil-szulfid komplexet. A reakciókeveréket 4 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraltuk, majd lehűtöttük és meghígítottuk 30 ml vízzel. A vizes keveréket háromszor 20 ml metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, kétszer 20 ml vízzel és 20 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal



mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd a szűrletből csökkentett nyomás alatt lepároltuk az oldószert. A maradékként kapott színtelen olajhoz hozzáadtunk 20 ml metanolt, majd az oldathoz keverés közben 3 ml tömény sósavat adtunk. A reakciókeveréket 2,5 órán keresztül kevertettük, Ezt követően meghígítottuk 80 ml vízzel, majd kétszer 20 ml hexánnal mostuk. A vizes fázist 2 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal pH 12-ig meglúgosítottuk, majd ötször 20 ml metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, kétszer 20 ml vízzel és 20 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd a szűrletből vákuumban eltávolítottuk az oldószert. Színtelen olaj formájában és 146 mg mennyiségben (58 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,32 (94:5:1 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol/ammónium-hidroxid).

28. intermedier

N-(terc-Butoxi-karbonil)-4-hidroxi-piperidin

A címvegyületet ismert eljárással [K. M. Wells et al., TETRAHEDRON LETTERS, 37 (36), 6439-6442 (1996)] állítottuk elő. Halványsárga, szilárd anyag formájában és 46,5 g mennyiségben (99 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

VRK: R_f 0,67 (etil-acetát).

29. intermedier

4-[(4-Piperidil)-oxi]-piridin-bisz(trifluor-acetát)



3,4 g 28. intermediert 15 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készített és jégben hűtött oldatához nitrogénatmoszféra alatt hozzáadtunk 1,8 g nátrium-hidridet. A szuszpenziót ezt követően egy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd hozzáadtunk 2,7 g 4-klór-piridin-hidrokloridot. A reakciókeveréket 2 órán keresztül 100 °C-on melegítettük, majd lehűtöttük és megosztottuk 100 ml dietil-éter és 100 ml víz között. A szerves fázist 20 ml vízzel és 20 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban szárazra pároltuk. A bézsszínű, szilárd anyagot dietil-éterből átkristályosítva kristályos, halványbarna, szilárd anyag formájában és 4,24 g mennyiségben az intermediert étert nyertük. Az átkristályosított szilárd anyagot feloldottuk 80 ml metilén-dikloridban, az oldathoz hozzáadtunk 20 ml trifluor-ecetsavat, ezt követően a reakciókeveréket 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd csökkentett nyomás alatt betöményítettük. A maradékot 20 ml 1:1 térfogatarányú metilén-diklorid/hexán oldószerkeleggyel ismételten bepároltuk. Bézs-színű, szilárd anyag formájában és 4,8 g mennyiségben (70 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,11 (nyomnyi trietil-amint tartalmazó 8:92 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid).

Hasonló módon állítottuk elő a 30. intermediert.

30. intermediert

4-(4-Ciano-fenoxi)-piperidin-(trifluor-acetát)

3,0 g 28. intermediertből és 1,95 4-fluor-benzonitrilből



szintelen szilárd anyag formájában és 1,34 g mennyiségben (28 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,1 (50:50:0,1 térfogatarányú etil-acetát/hexán/-ecetsav).

31. intermedier

4-(4-Klór-fenoxi)-piperidin-hidroklorid

10,0 g 28. intermedier 200 ml vízmentes dimetil-szulfoxiddal készített oldatához hozzáadtunk 2,11 g 60 tömeg%-os ásványolajod nátrium-hidrid-diszperziót. A keveréket nitrogénatmoszféra alatt 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően hozzáadtunk előbb 8,46 g kálium-benzoátot, majd 20 perccel később 6,90 g 1-klór-4-fluor-benzolt. A reakciókeveréket 2 órán keresztül 60 °C-on melegítettük, ezt követően szobahőmérsékletre hűtöttük, meghígítottuk 600 ml vízzel, majd a pH-t 5-re állítottuk be. Az oldatot 100 ml hexánnal mostuk, pH 11-ig meglúgosítottuk, majd háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháltuk. Az etil-acetátos oldatokat egyesítettük, 50 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot hexánból kristályosítottuk. Az így nyert kristályos anyagot feloldottuk 150 ml 1:1 térfogatarányú etanol/dioxán oldószerkelegyenben, majd az oldatot 2 órán keresztül szobahőmérsékleten hidrogén-klorid-gázzal telítettük. Ezt követően az oldatot nitrogénárammal átöblítettük, majd csökkentett nyomás alatt betöményítettük. A maradékot feloldottuk minimális Egy másik találmány szerinti megoldás értelmében metanolban, majd az oldatot



dietil-éterrel meghígítottuk. A képződött csapadékot kiszűrtük és szárítottuk. Színtelen, szilárd anyag formájában és 5,36 g mennyiségben (41 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,35 (8:92 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid).

32. intermediér

N-(terc-Butoxi-karbonil)-4-piperidon

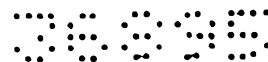
A címvegyületet ismert eljárással [I. M. Labouta et al., EUR. J. MED. CHEM. CHIM. THER., 17, 531-535 (1982)] állítottuk elő. Színtelen, szilárd anyag formájában és 9,72 g mennyiségben (98 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

33. intermediér

1-(terc-Butoxi-karbonil)-4-(hidroxí-imino)-piperidin

2,95 g hidroxil-amin-hidroklorid, 3,80 g nátrium-acetát, 7,70 g 32. intermediér és 40 ml etanol keverékét 72 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeverékhez hozzáadtunk 100 ml vizet, majd a vizes keveréket kétszer 50 ml dietil-éterrel extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, kétszer 30 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 30 ml vízzel és 30 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. Halványsárga, szilárd anyag formájában és 7,94 g mennyiségben (96 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,30 (nyomnyi mennyiségű trietil-amint tartalmazó



2:98 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid).

34. intermediér

1-(terc-Butoxi-karbonil)-4-[(4-ciano-fenoxi)-imino]-piperidin

0,50 g 33. intermediér 30 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához nitrogénatmoszféra alatt hozzáadtunk 0,103 g 60 tömeg%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperziót. A keveréket 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően hozzáadtuk 4-fluor-benzonitril 3 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát, majd a reakciókeveréket további 24 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően az oldószert vákuumban eltávolítottuk, majd a maradékot toluollal kétszer azeotrop desztilláltuk. Az így kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 2:98 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid oldószerelegyet alkalmaztunk. Halványsárga, szilárd anyag formájában és 0,57 g mennyiségben (78 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,63 (nyomnyi trietil-amint tartalmazó 2:98 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid).

Hasonló módon állítottuk elő a 35. intermediert.

35. intermediér

1-(terc-Butoxi-karbonil)-4-[(4-klór-benzil)-oxi]-imino}-
-piperidin

0,80 g 33. intermediérből és (4-klór-benzil)-kloridból állítottuk elő a címvegyületet. A nyers terméket szilikagélen oszlopkromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként



7:93 térfogatarányú dietil-éter/metilén-diklorid oldószerel-
gyet alkalmaztunk. Ennek eredményeként színtelen, szilárd anyag
formájában és 0,54 g mennyiségben (43 %-os kitermeléssel) izo-
láltuk a kívánt terméket.

VRK: R_f 0,50 (7:93 térfogatarányú dietil-éter/metilén-di-
klorid).

36. intermediér

4-[(4-Ciano-fenoxi)-imino]-piperidin-(trifluor-acetát) só

0,56 g 34. intermediér 9 ml metilén-dikloriddal készített
oldatához hozzáadtunk 1 ml trifluor-ecetsavat. A reakciókeve-
réket 6 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd az
oldószeret vákuumban eltávolítottuk. A maradékot feloldottuk 1
ml metilén-dikloridban, majd a kristályodás megindításához az
oldatot meghígítottuk dietil-éterrel. A keveréket lehűtöttük,
szűrtük, majd a kiszűrt anyagot dietil-éterrel mostuk. Szürkés-
fehér, szilárd anyag formájában és 0,56 g mennyiségben (96 %-os
kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,28 (nyomnyi trietil-amint tartalmazó 8:92 térfo-
gatarányú metanol/metilén-diklorid).

Hasonló módon állítottuk elő a 37. intermediert is.

37. intermediér

4-[[[(4-Klór-benzil)-oxi]-imino]-piperidin-(trifluor-acetát) só

0,54 g 35. intermediérből fehér, szilárd anyag formájában
és 0,49 g mennyiségben (87 %-os kitermeléssel) nyertük a címve-
gyületet.



VRK: R_f 0,15 (nyomnyi trietil-amint tartalmazó 3:97 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid).

1. példa

Metil-2-[(2-fenoxi-etil)-szulfamoil]-metil}-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valerát

500 mg 13. intermediert 25 ml metilén-dikloriddal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához keverés közben hozzáadtunk 186 mg (2-fenoxi-etil)-amint és 137 mg trietil-amint. A reakciókeveréket 18 órán keresztül kevertettük, miközben a reakciókeveréket hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezt követően a keveréket meghígítottuk 50 ml metilén-dikloriddal, majd kétszer 20 ml vízzel, 20 ml 1 M sósavoldattal, 20 ml vízzel és 20 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük és a szűrletet vákuumban bepároltuk. Színtelen olaj formájában és 581 mg mennyiségben (91 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,31 (3:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán).

MS 467 (M^+).

Hasonló módon állítottuk elő a 2., 3. és 4. példa szerinti címvegyületet is.

2. példa

Metil-2-[N-(2-fenoxi-etil)-N-metil-szulfamoil]-metil}-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valerát

328 mg 16. intermedierből és 800 mg 13. intermedierből színtelen olaj formájában és 874 mg mennyiségben (83 %-os ki-



termeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,27 (3:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán).

MS 484 (M^+).

3. példa

Metil-2-[{N-[2-(4-klór-fenoxi)-etil]-N-metil-szulfamoil}-
-metil]-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valerát

416 mg N-[2-(4-klór-fenoxi)-etil]-N-metil-aminból és 827 mg 13. intermediérből szintelen olaj formájában és 955 mg mennyiségben (82 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,35 (3:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán).

MS 518 (M^+).

4. példa

terc-Butil-2-[{N-[(2-benzofuranil)-metil]-N-metil-szulfamoil}-
-metil]-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valerát

180 mg 19. intermediérből és 459 mg 14. intermediérből szintelen olaj formájában és 589 mg mennyiségben (98 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,44 (2:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán).

MS 536 (M^+).

5. példa

4-(Etoxi-karbonil)-4-[[4-(4-klór-fenil)-1-piperazinil]-
-szulfonil]-metil]-tetrahidropirán

7,3 g 4-(4-klór-fenil)-piperazin-dihidroklorid, 12 ml trietil-amin és metilén-diklorid keverékét 10 percen keresztül ke-



vertettük, ezt követően jégfürdőbe helyeztük, majd 10 perc alatt cseppenként hozzáadtuk 6,9 g 24. intermedier metilén-dikloriddal készített oldatát. A reakciókeveréket 3 órán keresztül 0 °C-on kevertettük, majd 2 tömeg%-os vizes citromsavoldattal, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként etil-acetátot alkalmaztunk. Bézsszínű, szilárd anyag formájában és 8,60 g címvegyületet nyertünk.

VRK: R_f 0,29 (dietyl-éter).

MS 430 (M^+).

Hasonló módon állítottuk elő 6., 7., 8. és 9. példa szerinti terméket is.

6. példa

4-(Etoxi-karbonil)-4-[[[4-[(4-piridil)-oxi]-1-piperidil]-szulfonil]-metil]-tetrahidropirán

1,0 g 24. intermedierből és 1,6 g 29. intermedierből színtelen, szilárd anyag formájában 1,45 g címvegyületet nyertünk.

VRK: R_f 0,37 (6:94:1 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid/ammónium-hidroxid).

MS 412 (M^+).

7. példa

4-(Etoxi-karbonil)-4-[[[4-(4-ciano-fenoxi)-1-piperidil]-szulfonil]-metil]-tetrahidropirán

1,0 g 24. intermedierből és 1,24 g 30. intermedierből bézsszínű, szilárd anyag formájában 1,20 g címvegyületet nyertünk.

VRK: R_f 0,32 (dietil-éter).

MS 436 (M^+).

8. példa

4-(Etoxi-karbonil)-4-[[N-[2-(4-klór-fenoxi)-etil]-N-metil-szulfonil]-metil]-tetrahidropirán

685 mg 24. intermedierből és 500 mg N-[2-(4-klór-fenoxi)-etil]-N-metil-aminból színtelen olaj formájában és 944 mg mennyiségben (84 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,50 (2:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán).

M^+ 420.

9. példa

4-(Etoxi-karbonil)-4-[[4-(4-klór-fenoxi)-1-piperidil]-szulfonil]-metil]-tetrahidropirán

3,28 g 24. intermedierből és 3,01 g 31. intermedierből barna, szilárd anyag formájában és 4,47 g mennyiségben (83 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,40 (dietil-éter).

10. példa

terc-Butil-2-[[N-[2-(4-klór-fenoxi)-etil]-N-metil-szulfonil]-metil]-3-metil-butirát

438 mg 15. intermediér és 1,2 ml trietil-amin 50 ml meti-



lén-dikloriddal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához keverés közben hozzáadtunk 300 mg *N*-[2-(4-klór-fenoxi)-etil]-*N*-metil-amint. A reakciókeveréket 2 órán keresztül képletű vegyület, majd 50 ml 5 tömeg%-os vizes citromsavoldattal, 50 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. Színtelen olaj formájában és 469 mg mennyiségben (69 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,43 (2:1 térfogatarányú hexán/etil-acetát).

MS 420 (M^+).

Hasonló módon állítottuk elő a 11. példa szerinti címvegyületet is.

11. példa

terc-Butil-2-[(*N*-[2-(4-klór-fenoxi)-2,2-dimetil-etil]-*N*-metil-szulfonil]-metil]-3-metil-butirát

366 mg 27. intermediérből és 464 mg 15. intermediérből színtelen olaj formájában és 464 mg mennyiségben (61 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,66 (2:2 térfogatarányú hexán/etil-acetát).

MS 448 (M^+).

12. példa

terc-Butil-2-[[4-[(4-ciano-fenoxi)-imino]-1-piperidil]-szulfonil]-metil]-5-(3,3,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valerát

0,437 g 14. intermediér és 0,350 g 36. intermediér 20 ml vízmentes metilén-dikloriddal készített és jégfürdőben hűtött oldatához nitrogénatmoszféra alatt fecskendővel hozzáadtunk 0,30 ml trietil-amint. A reakciókeveréket nitrogénatmoszféra alatt 3 napon keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd csökkentett nyomás alatt bepároltuk. A maradékot feloldottuk 40 ml dietil-éterben, majd az oldatot kétszer 10 ml 2,5 tömeg%-os vizes citromsavoldattal, 10 ml vízzel, 10 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 10 ml vízzel és 10 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. Fehér, szilárd anyag formájában és 0,434 g mennyiségben (69 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,34 (dietil-éter).

Hasonló módon állítottuk elő a 13. és 14. példa szerinti címvegyületet is.

13. példa

terc-Butil-2-{{4-[(4-ciano-fenoxi)-imino]-1-piperidil}-
-szulfonil}-metil}-3-metil-butirát

0,193 g 36. intermediérből és 0,181 g 15. intermediérből szintelen gumi formájában és 0,087 g mennyiségben (34 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,40 (2:98 térfogatarányú dietil-éter/metilén-diklorid).

14. példa

**terc-Butil-2-[[[4-[(4-klór-benzil)-oxi]-imino]-1-piperidil]-
-szulfonil]-metil]-3-metil-butirát**

0,48 g 37. intermediérből és 0,39 g 15. intermediérből szalmasárga gumi formájában és 0,60 g mennyiségben (92 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,40 (2:98 térfogatarányú dietil-éter/metilén-diklorid).

MS 472 (MH^+).

15. példa

**2-[[(2-Fenoxi-etil)-szulfamoil]-metil]-5-(3,4,4-trimetil-2,5-
-dioxo-1-imidazolidinil)-valeriánsav**

555 mg 1. példa szerinti termék 25 ml dioxánnal készített és sózott jégfürdőben hűtött oldatához keverés közben hozzáadtuk 149 mg lítium-hidroxid 10 ml vízzel készített oldatát. A reakciókeveréket 5 órán keresztül kevertettük, ezt követően meghígítottuk 50 ml vízzel, majd a keveréket kétszer 25 ml dietil-éterrel extraháltuk. A vizes fázist citromsavval pH 4-ig megsavanyítottuk, majd ötször 30 ml etil-acetáttal extraháltuk. Az etil-acetátos oldatokat egyesítettük, kétszer 20 ml vízzel és 20 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd a szűrletből vákuumban lepároltuk az oldószert. Fehér hab formájában és 443 mg mennyiségben (82 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,39 (3:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán).

MS 455 (M^+).



Hasonló módon állítottuk elő a 16. és 17. példa szerinti címvegyületet is.

16. példa

2-([N-(2-Fenoxi-etil)-N-metil-szulfamoil]-metil)-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valeriánsav

950 mg 2. példa szerinti termékből színtelen olaj formájában és 642 mg mennyiségben (78 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f (2:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán).

MS 470 (M^+).

17. példa

2-([N-[2-(4-Klór-fenoxi)-etil]-N-metil-szulfamoil]-metil)-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valeriánsav

947 mg 3. példa szerinti termékből színtelen olaj formájában és 772 mg mennyiségben (84 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,26 (3:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán).

MS 504 (M^+).

18. példa

2-([N-[(2-Benzofuranil)-metil]-N-metil-szulfamoil]-metil)-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valeriánsav

575 mg 4. példa szerinti termék 18 ml metilén-dikloriddal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához hozzáadtunk 2 ml trifluor-ecetsavat. A reakciókeveréket 16 órán keresztül kevertettük,



miközben hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezt követően az oldószert vákuumban eltávolítottuk, a maradékot pedig kétszer 50 ml toluollal azeotrop desztilláltuk. Színtelen olaj formájában és 515 mg mennyiségben (100 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,17 (2:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán).

MS 480 (M^+).

19. példa

4-[[[4-(4-Klór-fenil)-1-piperazinil]-szulfonil]-metil]-4- -tetrahidropiránkarbonsav

8,6 g 5. példa szerinti termék 150 ml metanol és 100 ml víz elegyével készített oldatához hozzáadtunk 6 g lítium-hidroxidot. A reakciókeveréket 4 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd szobahőmérsékletre hűtöttük és csökkentett nyomás alatt féltérfogatra töményítettük. Az oldatot di-etil-éterrel mostuk, majd a vizes fázist citromsavval pH 5-ig megsavanyítottuk. A vizes oldatot négyszer 100 ml metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. Bézsszínű, szilárd anyag formájában és 5,60 g mennyiségben (70 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 02,0 (etil-acetát).

MS 402 (M^+).

Hasonló módon állítottuk elő a 20., 21., 22. és 23. példa szerinti címvegyületet is.



20. példa

4-[[[4-[(4-Piridil)-oxi]-1-piperidil]-szulfonil]-metil]-4-
-tetrahidropiránkarbonsav

1,45 g 6. példa szerinti termékből bézsszínű, szilárd anyag formájában 0,20 g címvegyületet nyertünk.

VRK: R_f 0,20 (10:90:1 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid/ecetsav).

MS 384 (M^+).

21. példa

4-[[[4-(4-Ciano-fenoxi)-1-piperidil]-szulfonil]-metil]-4-
-tetrahidropiránkarbonsav

1,20 g 7. példa szerinti termékből színtelen, szilárd anyag formájában 0,25 g címvegyületet nyertünk.

VRK: R_f 0,54 (1:99 térfogatarányú ecetsav/etil-acetát).

MS 408 (M^+).

22. példa

4-[{N-[2-(4-Klór-fenoxi)-etil]-N-metil-szulfonil}-metil]-4-
-tetrahidropiránkarbonsav

930 mg 8. példa szerinti termékből színtelen, szilárd anyag formájában és 688 mg mennyiségben (79 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,30 (2:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán).

MS 392 (M^+).



23. példa

4-[[4-(4-Klór-fenoxi)-1-piperidil]-szulfonil]-metil]- -tetrahidropiránkarbonsav

3,1 g 9. példa szerinti termékből szintelen, szilárd anyag formájában és 2,6 g mennyiségben (90 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,40 (dietyl-éter).

MS 416 (M-1).

24. példa

2-[[N-[2-(4-Klór-fenoxi)-etil]-N-metil-szulfonil]-metil]-3- -metil-vajsav

465 mg 10. példa szerinti terméket feloldottunk 50 ml 30 tömeg%-os metilén-dikloridos trifluor-ecetsav-oldatban. A reakciókeveréket 2 órán keresztül kevertettük, majd csökkentett nyomás alatt bepároltuk. A maradékot háromszor 100 ml metilén-diklorid/hexán oldószerkeleggyel azeotrop desztillálva szárazra pároltuk. A maradékot feloldottuk 50 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatban, majd az oldatot dietyl-éterrel mostuk. A vizes fázist citromsavval megsavanyítottuk, majd kétszer 100 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. Szintelen olaj formájában és 403 mg mennyiségben (100 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,55 (2:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán).

MS 363 (M^+).

Hasonló módon állítottuk elő a 25. példa szerinti címve-



gyületet is.

25. példa

2-[[N-[2-(4-Klór-fenoxi)-2,2-dimetil-etil]-N-metil-szulfonil]- -metil]-3-metil-vajsav

450 mg 11. példa szerinti termékből színtelen olaj formájában és 379 mg mennyiségben (97 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,68 (2:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán).

MS 392 (M^+).

26. példa

2-[[[4-[(4-Ciano-fenoxi)-imino]-1-piperidil]-szulfonil]-metil]- -5-(3,3,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valeriánsav

0,434 g 12. példa szerinti termék 18 ml metilén-dikloriddal készített oldatához hozzáadtunk 2 ml trifluor-ecetsavat. A reakciókeveréket 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd csökkentett nyomás alatt bepároltuk. A maradékot toluollal kétszer azeotrop desztilláltuk, majd az így nyert olajat szilikagélen oszlopkromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 4:96 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid oldószerkeletet alkalmaztunk. Halványsárga gumi formájában és 0,232 g mennyiségben (59 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,22 (4:96 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid).

MS 534 (MH^+).

Hasonló módon állítottuk elő a 27. és 28. példa szerinti címvegyületet is.



27. példa

2-[[[4-[(4-Ciano-fenoxi)-imino]-1-piperidil]-szulfonil]-metil]- -3-metil-vajsav

0,087 g 13. példa szerinti termékből szintelen, szilárd anyag formájában és 0,085 g mennyiségben (100 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,49 (3:97 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid).

MS 394 (MH^+).

28. példa

2-[[[4-[[4-Klór-benzil)-oxi]-imino]-1-piperidil]-szulfonil]- -metil]-3-metil-vajsav

0,60 g 14. példa szerinti termékből fehér, szilárd anyag formájában és 0,42 g mennyiségben (80 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,50 (5:95 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid).

MS 417 (MH^+).

29. példa

N-Hidroxi-2-[[2-fenoxi-etil)-szulfamoil]-metil]-5-(3,4,4- -trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valeramid

440 mg 15. példa szerinti termék 20 ml metilén-dikloriddal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához keverés közben hozzáadtunk 189 mg 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimidet



és 141 mg *O*-(*terc*-butil-dimetil-szilil)-hidroxil-amint. A reakciókeveréket 5 órán keresztül kevertettük, miközben hagytuk szobahőmérsékletre melegedni, majd meghígítottuk meghígítottuk 50 ml metilén-dikloriddal. A keveréket háromszor 20 ml vízzel és 20 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd csökkentett nyomás alatt lepároltuk az oldószert. A maradékként kapott színtelen olajat feloldottuk 15 ml metilén-dikloridban, majd az oldathoz hozzáadtunk 3,0 ml 1 M dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot. A reakciókeveréket egy órán keresztül kevertettük, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot szilikagélen oszlopkromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 3:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Fehér, szilárd anyag formájában és 264 mg mennyiségben (57 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,32 (3:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán).

MS 471 (M^+).

Hasonló módon állítottuk elő a 30., 31., 32., 33. és 34. példa szerinti címvegyületet is.

30. példa

N-Hidroxi-2- $\{[N$ -(2-fenoxi-etil)-*N*-metil-szulfamoil]-metil}-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valeramid

500 mg 16. példa szerinti termékből fehér, szilárd anyag formájában és 175 mg mennyiségben (34 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,16 (etil-acetát).



MS 485 (M^+).

31. példa

N-Hidroxi-2-[{N-[2-(4-klór-fenoxi)-etil]-N-metil-szulfamoil}-metil]-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valeramid

750 mg 17. példa szerinti termékből fehér, szilárd anyag formájában és 332 mg mennyiségben (43 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,18 (etil-acetát).

MS 519 (M^+).

32. példa

N-Hidroxi-2-[{N-[(2-benzofuranil)-metil]-N-metil-szulfamoil}-metil]-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valeramid

250 mg 18. példa szerinti termékből fehér, szilárd anyag formájában és 98 mg mennyiségben (38 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,10 (9:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán).

MS 495 (M^+).

33. példa

N-Hidroxi-2-[{N-[2-(4-klór-fenoxi)-etil]-N-metil-szulfonil}-metil]-3-metil-vajsavamid

400 mg 24. példa szerinti termékből fehér hab formájában és 386 mg mennyiségben (96 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,46 (3:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán).

M^+ 379.



34. példa

***N*-Hidroxi-2-[(*N*-[2-(4-klór-fenoxi)-2,2-dimetil-etil]-*N*-metil-szulfonil]-metil]-3-metil-vajsavamid**

370 mg 25. példa szerinti termékből fehér, szilárd anyag formájában és 141 mg mennyiségben (37 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,32 (3:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán).

M^+ 407.

35. példa

4-(Hidroxi-karbamoil)-4-[[4-(4-klór-fenil)-1-piperazinil]-szulfonil]-metil]-tetrahidropirán-hidroklorid

5,6 g 19. példa szerinti termék és 100 ml metilén-diklorid 0 °C-ra hűtött szuszpenziójához hozzáadtunk előbb 4 ml oxalil-dikloridot, majd 1 csepp *N,N*-dimetil-formamidot. A reakciókeveréket egy órán keresztül kevertettük, majd vákuumban bepároltuk. A maradékot háromszor 100 ml metilén-diklorid/hexán oldószereleggyel azeotrop desztilláltuk. A nyers terméket feloldottuk 50 ml metilén-dikloridban, majd hozzáadtunk 5,80 ml trietil-amint és 2,24 g *O*-(*terc*-butil-dimetil-szilil)-hidroxil-amint. A reakciókeveréket 3 órán keresztül kevertettük, majd vízzel, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, szárítottuk és bepároltuk. A nyers terméket feloldottuk 100 ml vízmentes metilén-dikloridban, majd az oldathoz cseppenként hozzáadtunk 50 ml 1 M dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot. A reakciókeveréket



30 percen keresztül erőteljesen kevertettük, majd a terméket kiszűrtük és kétszer 100 ml dietil-éterrel mostuk. Színtelen por formájában 5,0 g címvegyületet nyertünk.

VRK: R_f 0,53 (10:90:1 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid/ammónium-hidroxid).

MS 418 (M^+).

Hasonló módon állítottuk elő a 36., 37., 38. és 39. példa szerinti címvegyületeket.

36. példa

4-(Hidroxi-karbamoil)-4-[[[4-[(4-piridil)-oxi]-1-piperidil]- -szulfonil]-metil]-tetrahidropirán

0,19 g 20. példa szerinti termékből fehér, szilárd anyag formájában 0,12 g címvegyületet nyertünk.

VRK: R_f 0,25 (7:93:1 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid/ammónium-hidroxid).

MS 400 (M^+).

37. példa

4-(Hidroxi-karbamoil)-4-[[[4-(4-ciano-fenoxi)-1-piperidil]- -szulfonil]-metil]-tetrahidropirán

0,25 g 21. példa szerinti termékből fehér, szilárd anyag formájában 5,5 mg címvegyületet nyertünk.

VRK: R_f 0,32 (5:95 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid).

MS 423 (M^+).



38. példa

4-(Hidroxi-karbamoil)-4-[[N-[2-(4-klór-fenoxi)-etil]-N-
-metil-szulfonil]-metil]-tetrahidropirán

650 mg 22. példa szerinti termékből színtelen, szilárd anyag formájában és 412 mg mennyiségben (74 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,4 (etil-acetát).

M^+ 407.

39. példa

4-(Hidroxi-karbamoil)-4-[[[4-(4-klór-fenoxi)-1-piperidil]-
-szulfonil]-metil]-tetrahidropirán

2,69 g 23. példa szerinti termékből színtelen szilárd anyag formájában és 2,40 g mennyiségben (86 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,22 (5:95 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid).

MS 431 (M-1).

40. példa

N-Hidroxi-2-[[[4-[(4-ciano-fenoxi)-imino]-1-piperidil]-
-szulfonil]-metil]-5-(3,3,4-trimetil-2,5-dioxo-1-
-imidazolidinil)-valeramid

0,066 g O-(terc-butyl-dimetil-szilil)-hidroxil-amin és 0,218 g 26. példa szerinti termék 20 ml metilén-dikloriddal készített szuszpenziójához keverés közben hozzáadtunk 0,102 g 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimidet (EDC). A reak-



ciókeveréket 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd csökkentett nyomás alatt lepároltuk az oldószert. A maradékot feloldottuk 50 ml etil-acetátban, az oldatot kétszer 10 ml vízzel, 20 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 10 ml vízzel és 10 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd a szerves oldatot vákuumban bepároltuk. A maradékot feloldottuk 5 ml tetrahydrofuránban, az oldatot jégfürdőbe helyeztük, majd hozzáadtunk 0,45 ml 1,0 M tetrahydrofurános (tetra-butyl-ammónium)-fluorid-oldatot. Tíz perccel később a reakciót 0,5 ml ecetsav hozzáadásával leállítottuk, majd a keveréket megosztottuk 30 ml víz és 20 ml hexán között. A hexános fázist dekantáltuk, a vizes réteget pedig 20 ml hexánnal ismét összeráztuk. Ezt követően a vizes réteget kétszer 20 ml etil-acetáttal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, majd 15 ml 1:1:1 térfogatarányú víz/(telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat)/(telített, vizes nátrium-klorid-oldat) eleggyel mostuk. Ezt követően a szerves fázist még 15 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, majd vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és csökkentett nyomás alatt bepároltuk. Fehér, szilárd anyag formájában és 0,185 g mennyiségben (82 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,16 (5:95 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid).

MS 549 (MH^+).

Hasonló módon állítottuk elő a 41. példa szerinti címvegyületet is.



41. példa

**N-Hidroxi-2-[[[4-[(4-ciano-fenoxi)-imino]-1-piperidil]-
-szulfonil]-metil]-3-metil-vajsavamid**

0,085 g 27. példa szerinti termékből fehér, szilárd anyag formájában és 0,017 g mennyiségben (22 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,13 (3:97 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid).

MS 409 (MH^+).

42. példa

**N-Hidroxi-2-[[[4-[(4-klór-benzil)-oxi]-imino]-1-piperidil]-
-szulfonil]-metil]-3-metil-vajsavamid**

0,148 g *O*-(*terc*-butil-dimetil-szilil)-hidroxil-amin és 0,42 g 26. példa szerinti termék 40 ml metilén-dikloriddal készített oldatához keverés közben hozzáadtunk 0,251 g 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimidet (EDC). A reakciókeveréket 4 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd csökkentett nyomás alatt lepároltuk az oldószert. A maradékot feloldottuk 60 ml etil-acetátban, az oldatot 20 ml 1 tömeg%-os vizes citromsavoldattal, 20 ml vízzel, 20 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 10 ml vízzel és 15 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd a szerves oldatot vákuumban bepároltuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatografálva tisztítottuk, amelynek során az oszlopot előzetesen 4:5:91 tér-

fogatarányú metanol/trietil-amin/metilén-diklorid eleggyel mos-tuk, majd eluensként 4:96 térfogatarányú metanol/metilén-diklo-rid oldószerelegyet alkalmaztunk. Az így nyert fehér, szilárd anyagot feloldottuk 20 ml metilén-dikloridban, majd az oldathoz hozzáadtunk 3,0 ml 1,0 M dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot. A reakciókeveréket 20 percen keresztül szobahőmérsékleten ke-vertettük, majd az oldószert eltávolítottuk. A maradékot meti-lén-diklorid és dietil-éter elegyével eldörzsöltük, amelynek eredményeként színtelen, szilárd anyag formájában és 0,294 g mennyiségben (67 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

VRK: R_f 0,14 (5:95 térfogatarányú metanol/metilén-diklo-rid).

MS 432 (MH^+).

HPLC-MS körülmények

Az alábbi kísérletekben említett HPLC-MS vizsgálatokat az alábbi körülmények között hajtottuk végre: Hewlet Packard 1100 LC, Phenomenex Luna C18, 50 × 2,1 mm kolonna, 35 °C-on; futta-tószer: A. oldószer/B. oldószer 95:5 → 35:65 gradiens 4,70 perc alatt, és 0 → 100 gradiens 1,50 perc alatt; áramlási se-besség 0,90 ml/perc; A. oldószer: 0,1 térfogat% hangyasavat tartalmazó 95:5 térfogatarányú víz/acetonitril; B. oldószer: 0,1 térfogat% hangyasavat tartalmazó 5:95 térfogatarányú víz/-acetonitril. MS spektrumok: Micropass Quattro (hármás kvadrupó-lus) berendezés; 30 V.

43. példa

N-Hidroxi-2-([N-etil-N-(2-metoxi-etil)-szulfamoil]-metil)-5-
-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valeramid

Egy szcintillációs fiolában 0,1 mol 15. intermedier és 1,1 ekvivalens 4-metil-morfolin 1 ml metilén-dikloriddal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához hozzáadtunk 0,1 mmol N-etil-N-(2-metoxi-etil)-amint. A reakciókeveréket egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően 1 ml 0,2 M sósav-oldattal és telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, majd szárazra pároltuk. A maradékot feloldottuk 1 ml 50 térfogat%-os metilén-dikloridos trifluor-ecetsav-oldatban, az oldatot egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően szárazra pároltuk, majd a maradékot toluollal azeotrop desztilláltuk. A nyers savat feloldottuk metilén-dikloridban, majd az oldathoz 1-1 ekvivalens 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimidet, hidroxil-amin-hidrokloridot és 4-metil-morfolint adtunk. A reakciókeveréket 18 órán keresztül kevertettük, ezt követően vízzel és telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, majd bepároltuk. A maradék-ként kapott nyers terméket preparatív HPLC-vel tisztítottuk, amelynek eredményeként szintelen hab formájában 10,8 mg címvegyületet nyertünk.

HPLC: $R_T = 5,32$ perc.

MS 436 (M^+).

Hasonló módon állítottuk elő a 44-54. példa szerinti címvegyületeket is.



N-Hidroxi-2-[[(3,3-difenil-propil)-szulfamoil]-metil]-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valeramid

A 15. intermedierből és (3,3-difenil-propil)-aminból fehér, szilárd anyag formájában 14,3 mg címvegyületet nyertünk.

HPLC: $R_T = 6,70$ perc.

MS 544 (M^+).

45. példa

N-Hidroxi-2-[[(ciklohexil-metil)-szulfamoil]-metil]-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valeramid

A 15. intermedierből és (ciklohexil-metil)-aminból bézs-színű, szilárd anyag formájában 5,5 mg címvegyületet nyertünk.

HPLC: $R_T = 5,58$ perc.

MS 446 (M^+).

46. példa

N-Hidroxi-2-[[(3-fenil-1-metil-propil)-szulfamoil]-metil]-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valeramid

A 15. intermedierből és (3-fenil-1-metil-propil)-aminból fehér, szilárd anyag formájában 24,7 mg címvegyületet nyertünk.

HPLC: $R_T = 5,88$ perc.

MS 482 (M^+).

47. példa

N-Hidroxi-2-[[(3-fenil-propil)-szulfamoil]-metil]-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valeramid

A 15. intermedierből és (3-fenil-propil)-aminból bézsszí-



nű, szilárd anyag formájában 34,1 mg címvegyületet nyertünk.

HPLC: $R_T = 5,61$ perc.

MS 468 (M^+).

48. példa

N-Hidroxi-[(*N*-metil-*N*-oktil-szulfamoil)-metil]-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valeramid

A 15. intermedierből és *N*-metil-*N*-oktil-aminból színtelen, szilárd anyag formájában 19,1 mg címvegyületet nyertünk.

HPLC: $R_T = 7,42$ perc.

MS 476 (M^+).

49. példa

N-Hidroxi-2-{[*N*-(2-ciano-etil)-*N*-oktil-szulfamoil]-metil}-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valeramid

A 15. intermedierből és *N*-(2-ciano-etil)-*N*-oktil-aminból bészszínű, szilárd anyag formájában 3,1 mg címvegyületet nyertünk.

HPLC: $R_T = 7,23$ perc.

MS 515 (M^+).

50. példa

N-Hidroxi-2-[[*N*-(2-(4-klór-fenoxi)-1-metil-etil)-*N*-metil-szulfamoil]-metil]-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valeramid

A 15. intermedierből és *N*-[2-(4-klór-fenoxi)-1-metil-etil]-*N*-metil-aminból bészszínű, szilárd anyag formájában 7,3



mg címvegyületet nyertünk.

HPLC: $R_T = 6,46$ perc.

MS 532 (M^+).

51. példa

N-Hidroxi-[(N-fenetil-N-metil-szulfamoil)-metil]-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valeramid

A 15. intermediérből és *N*-fenetil-*N*-metil-aminból fehér, szilárd anyag formájában 13,2 mg címvegyületet nyertünk.

HPLC: $R_T = 5,22$ perc.

MS 468 (M^+).

52. példa

N-Hidroxi-2-[(N-[2-(2-klór-fenoxi)-etil]-N-metil-szulfamoil)-metil]-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valeramid

A 15. intermediérből és *N*-[2-(2-klór-fenoxi)-etil]-*N*-metil-aminból barna, szilárd anyag formájában 5,5 mg címvegyületet nyertünk.

HPLC: $R_T = 5,68$ perc.

MS 518 (M^+).

53. példa

N-Hidroxi-[(N-etil-N-fenil-szulfamoil)-metil]-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valeramid

A 15. intermediérből és *N*-etil-anilinból színtelen, szilárd anyag formájában 9,0 mg címvegyületet nyertünk.

HPLC: $R_T = 5,89$ perc.



MS 454 (M^+).

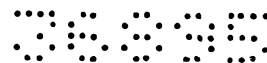
54. példa

N-Hidroxi-2-([*N*-(4-klór-fenil)-*N*-metil-szulfamoil]-metil)-5-
- (3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valeramid

A 15. intermediérből és *N*-(4-klór-fenil)-*N*-metil-aminból
fehér, szilárd anyag formájában 3,2 mg címvegyületet nyertünk.

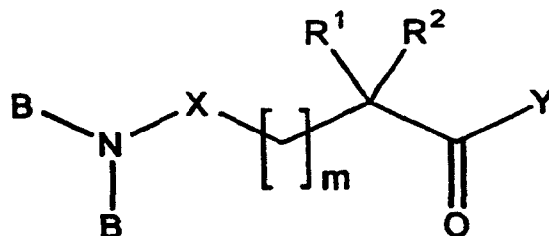
HPLC: $R_T = 5,69$ perc.

MS 474 (M^+).



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Gyógyászati felhasználásra szolgáló (I) általános képletű vegyületek



(I)

— amelyek képletében

m értéke 0, 1 vagy 2;

X jelentése $-S(O)_{1-2}-$ általános képletű csoport;

Y jelentése hidroxil- vagy hidroxil-amino-csoport;

R^1 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, arilcsoport, aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, heteroarilcsoport, heteroaril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, heterocikloalkilcsoport, heterocikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, cikloalkilcsoport vagy cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol az előbbi csoportok mindegyike adott esetben R^7 csoporttal szubsztituált lehet, és

R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;
vagy

R^1 és R^2 a közös szénatommal cikloalkán- vagy heterocikloalkán-gyűrűt képez, amelyek mindegyike adott esetben R^7 csoporttal vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, arilcsoporttal,



aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal, heteroarilcsoporttal vagy heteroaril-(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal szubsztituált lehet, ahol az utóbbi csoportok mindegyike adott esetben R^7 csoporttal szubsztituált lehet;

B mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, cikloalkilcsoport, cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, cikloalkenil-, heterocikloalkenilcsoport, heteroaril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, heterocikloalkilcsoport, heterocikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, aril- vagy heteroarilcsoport, amely csoportok bármelyike adott esetben egy, a következők közül kiválasztott szubsztituenst hordozhat: $-R^3$, R^3 -(1-6 szénatomos alkil)-, R^3 -(2-6 szénatomos alkenil)-csoport, adott esetben R^3 csoporttal szubsztituált arilcsoport, $[R^3$ -(1-6 szénatomos alkil)]-aril-csoport, adott esetben R^3 csoporttal szubsztituált aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, adott esetben R^3 csoporttal szubsztituált heteroaril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, $[R^5$ -(2-6 szénatomos alkenil)]-aril-csoport, adott esetben R^3 csoporttal szubsztituált heteroarilcsoport, $[R^3$ -(1-6 szénatomos alkil)]-heteroarilcsoport, adott esetben R^3 csoporttal szubsztituált cikloalkilcsoport vagy adott esetben R^3 csoporttal szubsztituált heterocikloalkilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy $-NB_2$ jelentése aminocsoporttól eltérő, vagy

B-N-B jelentése oxocsoporttal vagy $=NOR^4$ általános képletű csoporttal szubsztituált heterocikloalkilcsoport, vagy ha R^1



és R^2 mindegyikének jelentése hidrogénatomtól eltérő, adott esetben R^3 csoporttal, R^3 -(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal, R^3 -(2-6 szénatomos alkenil)-csoporttal, adott esetben R^3 csoporttal szubsztituált arilcsoporttal, [R^3 -(1-6 szénatomos alkil)]-aril-csoporttal, adott esetben R^3 csoporttal szubsztituált aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal, adott esetben R^3 csoporttal szubsztituált heteroaril-(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal, [R^5 -(2-6 szénatomos alkenil)]-aril-csoporttal, adott esetben R^3 csoporttal szubsztituált heteroarilcsoporttal, [R^3 -(1-6 szénatomos alkil)]-heteroaril-csoporttal, adott esetben R^3 csoporttal szubsztituált cikloalkilcsoporttal vagy adott esetben R^3 csoporttal szubsztituált heterocikloalkilcsoporttal szubsztituált heterocikloalkil- vagy heterocikloalkenilcsoport;

R^3 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, R^5 -(2-6 szénatomos alkenil)-csoport, halogénatom, ciano-, nitrocsoport, $-N(R^4)_2$, $-OR^4$, $-C(=NOR^6)R^4$, $-CON(R^4)_2$, $-COR^4$, $-CO_2R^8$, $-NR^4R^5$, $-S(O)_{0-2}R^6$ vagy $-SO_2N(R^4)_2$ általános képletű csoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, arilcsoport, aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, heteroarilcsoport, heteroaril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, cikloalkilcsoport, cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, heterocikloalkilcsoport vagy heterocikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol az előbbi csoportok mindegyike adott esetben $-R^6$, $-COR^6$, $-SO_{0-2}R^6$, $-CO_2R^6$, $-OR^6$, $-CONR^8R^6$,



- NR⁸R⁶ általános képletű csoporttal, halogénatommal, cianocsoporttal, -SO₂NR⁸R⁶ általános képletű csoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált lehet, és valamennyi -N(R⁴)₂ általános képletű csoport esetén az R⁴ csoportok azonosak vagy egymástól eltérőek lehetnek, vagy -N(R⁴)₂ jelentése adott esetben -R⁶, -COR⁶, -SO₀₋₂R⁶, -CO₂R⁶, -OR⁶, -CONR⁸R⁶, -NR⁸R⁶ általános képletű csoporttal, halogénatommal, cianocsoporttal, -SO₂NR⁸R⁶ általános képletű csoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált heterocikloalkilcsoport;
- R⁵ jelentése -COR⁴, -CON(R⁴)₂, -CO₂R⁶ vagy -SO₂R⁶ általános képletű csoport;
- R⁶ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, arilcsoport, aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, heteroarilcsoport vagy heteroaril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport; és
- R⁷ jelentése -OR⁴, -COR⁴, -CO₂R⁸, -CON(R⁴)₂, -NR⁴R⁵, -S(O)₀₋₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂ általános képletű csoport, halogénatom, cianocsoport vagy adott esetben R⁸ csoporttal szubsztituált cikloimidilcsoport; és
- R⁸ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport — valamint sóik, szolvátjaik, hidrátjaik, N-oxidjaik, védett amino-, védett karboxi- és védett hidroxil-amino-származékaik.

2. Egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, felhasználásától függetlenül, amelyben Y jelentése hidroxicsoporthoz, azzal a megkötéssel, hogy CR¹R² jelentése metilén-csoporttól eltérő és/vagy NB₂ jelentése amino-, anilino-, (N-fenil-N-metil-amino)-, (N-ciklohexil-N-metil-amino)- vagy bisz(4-metoxi-benzil)-amino-csoporttól eltérő.



3. Egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, felhasználásától függetlenül, amelyben Y jelentése hidroxiamino-csoport.

4. Egy 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelyben X jelentése szulfonilcsoport.

5. Egy 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelyben R^3 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, R^5 -(2-6 szénatomos alkenil)-csoport, halogénatom, ciano-, nitrocsoport, $-N(R^4)_2$, $-OR^4$, $-COR^4$, $-NR^4R^5$, $-S(O)_{0-2}R^6$ vagy $-SO_2N(R^4)_2$ általános képletű csoport.

6. Egy 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelyben R^7 jelentése $-CON(R^4)_2$, $-NR^4R^5$, $-SO_2N(R^4)_2$ általános képletű csoport vagy cikloimidilcsoport.

7. Egy 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelyben R^1 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, heteroaril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport vagy heterocikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, amely csoportok mindegyike adott esetben szubsztituált lehet.

8. Egy 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelyben CR^1R^2 jelentése adott esetben szubsztituált cikloalkán- vagy heterocikloalkángyűrű.

9. Egy 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelyben B mindegyikének jelentése adott esetben szubsztituált alkil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril-(1-6 szénatomos alkil)- vagy heteroaril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport.

10. Egy 1-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelyben B-N-B jelentése adott esetben $=NOR^4$ általános képletű

csoporttal szubsztituált, adott esetben szubsztituált heterocikloalkilcsoport.

11. Egy 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület a következők közül kiválasztva:

metil-2-{{(2-fenoxi-etil)-szulfamoil}-metil}-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valerát;

metil-2-{{N-(2-fenoxi-etil)-N-metil-szulfamoil}-metil}-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valerát;

metil-2-{{N-[2-(4-klór-fenoxi)-etil]-N-metil-szulfamoil}-metil}-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valerát;

terc-butil-2-{{N-[(2-benzofuranil)-metil]-N-metil-szulfamoil}-metil}-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valerát;

2-{{(2-fenoxi-etil)-szulfamoil}-metil}-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valeriánsav;

2-{{N-(2-fenoxi-etil)-N-metil-szulfamoil}-metil}-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valeriánsav;

2-{{N-[2-(4-klór-fenoxi)-etil]-N-metil-szulfamoil}-metil}-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valeriánsav;

2-{{N-[(2-benzofuranil)-metil]-N-metil-szulfamoil}-metil}-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valeriánsav;

N-hidroxi-2-{{(2-fenoxi-etil)-szulfamoil}-metil}-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valeramid;

N-hidroxi-2-{{N-(2-fenoxi-etil)-N-metil-szulfamoil}-metil}-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valeramid;

N-hidroxi-2-{{N-[2-(4-klór-fenoxi)-etil]-N-metil-

-szulfamoil)-metil]-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valeramid; vagy

N-hidroxi-2-[[*N*-(2-benzofuranil)-metil]-*N*-metil-szulfamoil)-metil]-5-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-valeramid.

12. Egy 1-5. igénypontok bármelyike szerinti, az előállítási példákban szereplő, de a 11. igénypontban fel nem sorolt vegyület.

13. Egy 1-12. igénypontok bármelyike szerinti vegyület egyedi enantiomer vagy egyedi diasztereomer formában.

14. Gyógyszerkészítmény gyógyászati felhasználásra, amely egy 1-13. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és gyógyászatilag elfogadható hígítót vagy hordozót tartalmaz.

15. Egy 1-13. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása mátrix metalloproteinázokkal kapcsolatos, vagy TNF α vagy az L-szelektin, CD23, a TNF receptorok, IL-6 receptorok vagy IL-1 receptor leválásában szerepet játszó enzimek által mediált állapotok kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

16. A 15. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben az állapot a következők egyike: rák, gyulladás és gyulladásos betegségek, szövetdegeneráció, periodontális betegség, szemészeti betegségek, dermatológiai rendellenességek, láz, cardiovascularis betegségek, haemorrhagia, koaguláció, akut fázisú válaszreakció, cachexia, anorexia, akut fertőzések, HIV fertőzések, sokkos állapotok, graft versus host reakciók, autoimmun betegségek, reperfüziós sérülés, migrén, meningitis és aszpirin-in-

dependens antithrombosis.

17. A 15. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben az állapot a következők egyike: tumornövekedés, angiogenesis, tumorinvázió és -szóródás, metasztázisok, rosszindulatú ascites és rosszindulatú pleuralis effúzió.

18. A 15. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben az állapot a következők egyike: cerebralis ischaemia, ischaemiás szívbetegség, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, osteoporosis, asztma, sclerosis multiplex, neurodegeneráció, Alzheimer-betegség, atherosclerosis, stroke, vasculitis, Crohn-féle betegség és colitis ulcerosa.

19. A 15. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az állapot a következők valamelyike: cornealis ulceratio, retinopathia és műtéti sebgyógyulás.

20. A 15. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az állapot a következők valamelyike: psoriasis, atopic dermatitis, krónikus fekélyek és epidermolysis bullosa.

21. A 15. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az állapot a következők valamelyike: periodontitis és gingivitis.

22. A 15. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az állapot a következők valamelyike: rhinitis, allergiás kötőhártyagyulladás, ekcéma és anaphylaxis.

23. A 15. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az állapot a következők valamelyike: restenosis, congestiv szívbénulás, endometriosis, atherosclerosis és endosclerosis.

24. A 15. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az állapot a következők valamelyike: pelvicus gyulladásos betegség (PID),



életkorral kapcsolatos macularis deneratio és rák indukált csontreszorpció.

25. A 15. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az állapot egy tüdőbetegség.

26. A 25. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az állapot a következők valamelyike: cysticus fibrosis, felnőtt respiratoricus dystress szindróma (ARDS), emphysema, bronchitis obliterans organisatiós pneumonia (BOOP), idiopathicus pulmonalis fibrosis (PIF), diffúz alveoláris károsodás, pulmonalis Langerhans-sejt granulamatositis, pulmonalis lymphangioleiomyomatosis (LAM) és krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD).

rajz nélkül

2001. 08. 24

R

A meghatalmazott:

Décsi Katalin
szabadalmi ügyvéd
az S. J. G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-325