

o-Ánizsamid-származékok előállítására
és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

K I V O N A T K Ö Z Z É T É T E L I P É L D Á N Y

A találmány tárgya (1) általános képletű o-ánizsamid-származékok és addíciós sói olyan anyagcsere betegségek megelőzésére és/vagy gyógyítására, mint amilyen a hiperlipidémia és a diabétesz, melyek során intranukleáris receptorként peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor (PPAR), különösen humán PPAR vesz részt agonista gyógyszerként, és a találmány tárgya a vegyületek előállítása is.

Az (1) általános képletben R jelentése karboxil-, karboximetil- vagy CH_2CHXCOY csoport, ahol X jelentése merkaptó- vagy S(O)Me csoport – ahol n értéke 0, 1 vagy 2, és Y jelentése amino- vagy hidroxicsoprot. A találmány kiterjed a vegyület gyógyászati lag elfogadható sóira, hidrátjaira, valamint a vegyületek előállítására szolgáló eljárásra.

FK

P 0 2 0 2 7 3 1



Képviselő:

A2

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

o-Ánizsamid-származékok eljárás az előállításukra
és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány tárgya o-ánizsamid-származékok, amelyek metabolikus betegségek, pl. hiperlipidémia és diabétesz kezelésére és/vagy megelőzésére hatnak, ahol peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor (PPAR), amely egy intranukleáris receptor, különösen humán PPAR vesz részt az ilyen betegségekre ható gyógyszerként, továbbá addíciós sók, eljárások a vegyületek előállítására és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények.

A peroxiszóma proliferátorral aktivált receptor (PPAR) egy ligandum-függő transzkripciós faktor, amely a szteroid receptorhoz, retinoid receptorhoz, tiroid receptorhoz hasonlóan az intranukleáris receptor alcsaládhoz tartozik, és mindeddig három különböző szövettani disztribúciójú izoformát, az α -típusú, β - (vagy δ -) típusú és γ -típusú izoformát azonosították emberi és különböző állati fajtákon (Proc. Nat. Acad. Sci., 1992, 89, 4653). Ezek közül a PPAR α a májban, a vesében stb. oszlik el, és igen nagyfokú katabolikus kapacitás jellemzi zsírsavakra, és különösen a májban nagyfokú expressziót ismertünk fel (Endocrinology, 1995, 137, 354), pozitívan vagy negatívan sza-

bályozzák az anyagcserével és zsírsavak, pl. acil CoA szintetikus enzim, zsírsav-megkötő protein és lipoprotein lipáz, intracelluláris transzportjával kapcsolatos gének és a koleszterin és triglicerid anyagcseréjével kapcsolatos apolipoprotein (AI, AII, CIII) gének expresszióját. Ezen kívül a PPAR γ erősen expresszálódik a zsírsejtekben, és a zsírsejtek differenciálódásában vesz részt (J. Lipid Res., 1996, 37, 907) stb. Ily módon a PPAR valamennyi izoformája az egyes szervekben és szövetekben speciális funkciót tölt be.

Ezen kívül beszámoltak arról, hogy egy knock-out egérhez tartozó PPAR α hipertrigliceridémiát mutat a korosodással, és elhízottá válik, főleg a megnövekedett fehér adipociták révén (J. Biol. Chem., 1998, 273, 29577), és ennél fogva komolyan feltételezik a PPAR α aktiválása és a lipidek (koleszterin és triglicerid) szintjének a vérben történő csökkentése közötti összefüggést. Hasonlóképpen bebizonyosodott, hogy a fő intracelluláris célproteinek, mint a troglitazon, pioglitazon és roziglitazon, melyek tiazolidin-2,4-dion-származékok, vércukorcsökkentő hatást és a hiperinzulinémiára javító hatást gyakorolnak, ezek a PPAR γ -k, és ezek növelik a PPAR γ transzkripció hatását (Endocrinology, 1996, 137, 4189, Cell., 1995, 83, 803 és 813). Ezért erősen feltételezhető a PPAR γ aktiválása és a glükóz-csökkentő hatás közötti összefüggés.

Ha a PPAR-nek nevezett transzkripciós faktor ilyen működéseit vesszük figyelembe egy humán PPAR-t aktiváló vegyületnél, várható a vérben levő lipidek, azaz koleszterin és triglicerid szintjét csökkentő és/vagy a vércukor-csökkentő hatást kihasználó orvosi felhasználás.

A PPAR α iránti affinitást mutató vegyületekként a PPAR α eikozanoidok, különösen a 8-hidroxi-eikoza-tetraénsav (8-HETE) és a 8-hidroxi-eikoza-pentaénsav (8-HEPE) ligandumaiként jöhetnek szóba (Proc. Natl. Acad. Sci., 1997, 94, 312).

Ezek az endogén telítetlen zsírsavszármazékok azonban nem stabilak, és gyógyszerként nehezen használhatók fel, ugyanakkor a találmány szerinti vegyületektől eltérő szerkezetet mutatnak. Ezen kívül a PPAR α -ra gyakorolt agonista hatású vegyületekről számolnak be a WO 97/25042, WO-97/36579 sz. közzétételi iratokban, de mindezen vegyületek szerkezete eltér a találmány szerinti vegyületekétől, és ugyanakkor agonista hatásuk sem eléggé kielégítő. A PPAR γ -ra gyakorolt agonista hatású vegyületek közül ismeretes egy tiazolidin-2,4-dion-származék sorozata a nem vizsgált Sho 60-51189, Sho 61-267580, Hei 1-131169 sz. japán közzétételi iratokból. Ezeknek is eltér a szerkezete a találmány szerinti vegyületekétől.

Aláhúzzuk, hogy a hiperlipidémia és diabétesz olyan fő betegségek, amelyekkel a modern időknek meg kell birkóznia, és ugyanakkor rizikófaktoroként és kapocsként szerepelnek ateroszklerotikus betegségek esetében, különösen a koszorúér-meszesedési betegségnél. Ezért erősen kívánatos olyan anyagcsere betegségek elleni gyógyszer kifejlesztése, amely hatékony és megfelelően biztonságos új hatással rendelkezik.

Komoly tanulmányok eredményeképpen figyelmet fordítottunk a humán PPAR zsír-anyagcserére és adipocita differenciálódásra gyakorolt speciális szerepre, és igen hatékony és biztonságos új gyógyszer kidolgozását tűztük ki célul, amely al-

kalmas az anyagcsere betegségek gyógyszereként, és azt találtuk, hogy az (1) általános képletű o-ánizsamid-származékok kiváló agonista hatást mutatnak a humán PPAR-re, és anyagcsere betegségek gyógyszereként hasznosíthatók.

A találmány közelebbről az (1) általános képletű o-ánizsamid-származékokra, gyógyászatilag elfogadható sóira és hidrátjaira vonatkozik – ahol

R jelentése karboxil-, karboxi-metil- vagy CH_2CHXCOY csoport, ahol

X jelentése merkaptocsoport vagy $\text{S(O)}_n\text{Me}$, ahol
n értéke 0, 1 vagy 2, és

Y jelentése amino- vagy hidroxilcsoport.

Az (1) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói lehetnek fémsók, pl. alkálifémsók, nátrium-, káliumsók stb., alkáliföldfémsók, pl. kalcium-, magnéziumsók stb., és alumíniumsók.

Ezen kívül ha R jelentése CH_2CHXCOY az (1) képletben, akkor a találmány kiterjed az aszimmetrikus szénatomon alapuló, optikailag aktív anyagokra is, továbbá ha X jelentése SOMe csoport, akkor a három dimenzió alapuló sztereoizomerek is idetartoznak, de a találmányhoz tartozik valamennyi izomer és ezek elegye is.

A találmány szerint az (1) általános képletű vegyületeket az 1. reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő.

Az (1-a) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk kondenzálással, a karboxilcsoportot úgy hagyjuk vagy utólag átalkítjuk reakcióképes származékká a reakcióvázlat szerinti szokásos eljárással.

Ha a reakciót úgy hajtjuk végre, hogy a karbonsavat meg-hagyjuk, a reakciót végezhetjük inert oldószerben, pl. metilén-kloridban, kloroformban, dioxánban vagy N,N-dimetil-formamidban kondenzáló szer jelenlétében, bázis jelenlétében vagy anélkül, továbbá adalék jelenlétében vagy anélkül. Kon-denzáló szerként használhatunk pl. diciklohexil-karbodiimidet, 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot, dietil-ciano-foszfónátot, difenil-foszfóril-azidot, karbonil-diimidazolt stb. Bázisként használhatunk például alkálifém-hidroxidot, pl. nátrium-hidroxidot, alkálifém-karbonátot, pl. kálium-karbonátot, vagy szerves bázist, pl. piridint vagy trietil-amint. Adalékként használható N-hidroxi-benzotriazol, N-hidroxi-szukcinimid, 3,4-dihidro-3-hidroxi-4-oxo-1,2,3-benzo-triazin stb.

Reakcióképes származékok alkalmazása esetén a reakciót végezhetjük inert oldószerben, pl. metilén-kloridban, kloroform-ban, dioxánban vagy N,N-dimetil-formamidban alkálifém-hidroxid, pl. nátrium-hidroxid, alkálifém-karbonát, pl. kálium-karbonát vagy szerves bázis, pl. piridin vagy trietil-amin jelen-létében vagy anélkül. Reakcióképes származékként használha-tunk savkloridot, savbromidot vagy savanhidridet, karbonil-imidazolt stb. A reakciót végezhetjük $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -tól $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ig, elő-nyösen $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -tól szobahőmérsékletig.

Az (I-b) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk a szo-kásos oxidálószerekkel történő oxidációval, majd szükség ese-tén hidrolízissel. Ha R^1 formilcsoportot jelent, akkor a reakciót a szokásos oxidálószerek, pl. krómoxid, kálium-permanganát, ezüstoxid vagy peroxid alkalmazásával végezhetjük, de előnyös,

ha oxidáláskor a krómsavat felhasználó Jones reagenst alkalmazzuk. A reakció hőmérséklete előnyösen szobahőmérséklet, amelyet jeges hűtéssel érünk el. Ha R^1 ciano-metil-csoportot jelent, akkor a reakciót peroxiddal, savval és bázissal végezhetjük, de előnyös, ha savat, pl. koncentrált kénsavat vagy koncentrált sósavat, hidrogén-peroxidot stb. használunk a karbamoil-metil-csoport átalakítására, majd a hidrolízishez bázist, pl. nátrium-hidroxidot vagy kálium-hidroxidot használhatunk. A reakciót 50 °C-os reakcióhőmérséklettől az oldószer refluxáló hőmérsékletéig hajthatjuk végre oldószerben, amely alkohol-víz rendszer (metanol, etanol stb.).

Az (1-d) képletű vegyületben X_2 helyén metil-tio-csoportot tartalmazó vegyületet, és az (1-e) képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, ha az (1-a) képletű vegyületben R^1 helyén nitrocsoportot tartalmazó csoportot aminocsoporttá redukáljuk [(1-c) képlet] szerves oldószerben, pl. etanolban, etil-acetátban vagy N,N-dimetil-formamidban szobahőmérséklettől melegítésig, atmoszférikus nyomástól 329 kPa-ig katalizátor, pl. palládium-csontszén jelenlétében, majd Meerwein-féle arilezési reakció, majd NaSMe-vel történő reakció következik. A Meerwein-féle arilezést végezhetjük például úgy, hogy a nitrittel, pl. nátrium-nitrittel szerves oldószerben, pl. alkoholban, pl. metanolban vagy etanolban, ketonban, pl. acetonban vagy metil-etil-ketonban, vízben vagy ezek elegyében végzett redukcióval kapott amino-formát hidrogén-halogenid, pl. sósav vagy hidrogén-bromid jelenlétében diazotálunk, majd katalitikus mennyiségű rézsóval, pl. rézoxiddal vagy rézkloriddal reagáltatjuk akril-amid vagy akrilészter (metil-, etil- vagy benzilészter) jelenlétében.

Ezen kívül a metil-tio-csoport átalakítását úgy végezhetjük, hogy a melegítést a szerves oldószer reflux hőmérsékletéig végezzük, pl. alkoholos oldószerben, pl. metanolban vagy etanolban, NaSMe jelenlétében. Ezen kívül az észter-formájú (1-e) képletű vegyületet a megfelelő karbonsavvá alakítjuk hidrolízis segítségével szobahőmérséklettől reflux hőmérsékletig, bázis, pl. lítium-hidroxid, nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid, vagy sav, pl. sósav vagy kénsav jelenlétében. Ezen kívül, ha X_2 acetyl-tio-csoport az (1-d) képletben, akkor ez úgy állítható elő, hogy az (1-c) képletű amino-formát Meerwein-féle arilezési reakciónak vetjük alá, majd kálium-tio-acetáttal reagáltatjuk. A reakciót végezhetjük szobahőmérséklettől 50 °C-ig szerves oldószerben, pl. tetrahidrofuránban, dioxánban stb.

Az X_3 helyén metil-szulfonil- vagy metil-szulfonil-csoportot tartalmazó (1-f) képletű vegyületeket és az (1-g) képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy ha a megfelelő (1-d) és (1-e) képletű vegyületekben levő X_2 helyén a metil-tio-csoportot peroxiddal oxidáljuk, és szükség esetén hidrolizáljuk. Peroxidként használhatunk vizes hidrogén-peroxidot, perbenzoesavat, perecetsavat, m-klór-perbenzoesavat (mCPBA) stb. A reakciót végezhetjük jeges hűtés közben szobahőmérsékleten szerves oldószerben, pl. metilén-kloridban, kloroformban, etil-acetátban stb. Ezen kívül a szulfonil-formát ($n=2$) állíthatjuk elő közvetlenül peroxid felesleg alkalmazásával, de előállíthatjuk úgy is, ha a szulfonil-formát, ahol $n=1$, ennek előállítását követően tovább oxidáljuk. Ezen kívül az észter-formát a megfelelő karbonsav-formává alakíthatjuk, azaz (1-g) képletű vegyületté, ha szobahőmérséklettől refluxig hidrolizáljuk bázis, pl. lítium-hidroxid,



nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid vagy sav, pl. sósav vagy kénsav jelenlétében. Hasonlóképpen, ha X_3 jelentése merkaptocsoport az (1-f) képletben, akkor a megfelelő merkaptocsoportot állíthatjuk elő az (1-d) képletben X_2 helyén acetil-tio-csoportot tartalmazó vegyület hidrolizálásával jeges hűtéstől szobahőmérsékletig, bázis, pl. lítium-hidroxid, nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid vagy ammónia, vagy sav, pl. sósav vagy kénsav jelenlétében.

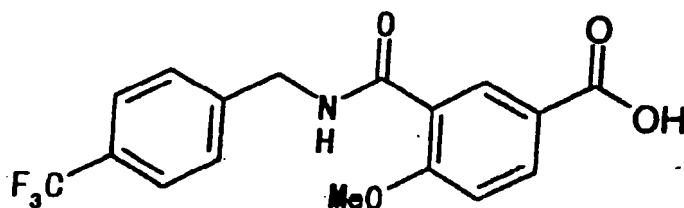
Ezen kívül előállíthatjuk aszimmetrikus oxidációval is az (1-f) képletű vegyület szulfinil-formájában ($n=1$) látható sztereoizomert, például sztereoszelektív oxidációval optikailag aktív ligandum, pl. Davis reagens (J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 1428) vagy salen: N,N'-bisz-szalicilidén-etilén-diamin komplex segítségével.

A találmány szerinti vegyületek adagolási formáit tekintve említhető az orális adagolás például tabletta, kapszula, granulátum, por, inhaláló szer, szirup formájában, vagy a parenterális adagolás például injekció, kúp stb. formájában.

A találmány további részleteit a következő példákkal illusztráljuk.

1. példa

4-Metoxi-3-[N-(4-trifluor-metil-benzil)-karbamoil]-benzoesav



1,00 g 5-formil-2-metoxi-benzoésav 50 ml metilén-kloridos szuszpenziójához 1,00 ml trietil-amint és 0,60 ml etil-klórkarbonátot adunk, és az elegyet 15 percig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután hozzáadjuk 1,17 g 4-trifluor-metil-benzil-amin 10 ml metilén-kloridos oldatát, és az elegyet szobahőmérsékleten még 3 órát keverjük. Vízzel mossuk, majd az elegyet vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, hexán és etil-acetát 1:1 arányú elegyével eluáljuk, majd dietil-éter, etil-acetát és hexán oldószer-elegyből átkristályosítva 1,46 g 5-formil-2-metoxi-N-(4-trifluor-metil-benzil)-benzamidot kapunk színtelen kristályok formájában, op. 116-117 °C.

Analízis a $C_{17}H_{14}F_3NO_3$ képlet alapján:

számított: C, 60,54; H, 4,18; N, 4,15;

talált: C, 60,80; H, 4,09; N, 4,28.

500 mg 5-formil-2-metoxi-N-(4-trifluor-metil-benzil)-benzamidhoz 20 ml acetont és 0,5 ml Jones reagenst adagolunk jeges hűtés közben, és az elegyet 25 percig keverjük, majd hozzáadunk 0,2 ml Jones reagenst és 35 percig keverjük. Az elegyhez adunk 100 ml vizet, majd 2x100 ml metilén-kloriddal extraháljuk, kis mennyiségű acetont adunk hozzá. 50 ml telített konyhasóoldattal mossuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. Metilén-klorid és metanol 100:1 arányú elegyével eluáljuk, miközben a metanol mennyiségét fokozatosan növeljük, majd hexán és aceton elegyből átkristályosítva

270 mg cím szerinti terméket kapunk fehér kristályok formájában, amelyek olvadáspontja 235,5-236,5 °C, tömeganalízis m/z 353 (M^+).

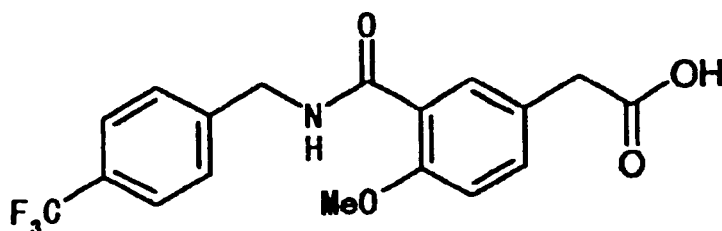
Analízis a $C_{17}H_{14}F_3NO_4$ képlet alapján:

számított: C, 57,79; H, 3,99; N, 3,96;

talált: C, 57,99; H, 3,95; N, 4,01.

2. példa

4-Metoxi-3-[N-(4-trifluor-metil-benzil)-karbamoil-fenil]-ecetsav



2,55 g ismert 5-ciano-metil-2-metoxi-benzoecsavhoz 50 ml dimetil-formamidot, 2,57 g 4-trifluor-metil-benzil-amint, 2,66 g dietil-ciano-foszfónátot és 2,00 ml trietil-amint adunk, majd az elegyet jeges hűtés közben 20 percig, és szobahőmérsékleten 6 órát keverjük. A reakcióelegyet vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Vízrel mossuk, majd telített konyhasóoldattal mossuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot hexán és dietil-éter elegyből kristályosítjuk, leszűrjük, 4,44 g 5-ciano-metil-2-metoxi-N-(4-trifluor-metil-benzil)-benzamidot kapunk színtelen kristályok formájában, op. 124-125 °C.

Analízis a $C_{18}H_{15}F_3N_2O_2$ képlet alapján:

számított: C, 62,07; H, 4,34; N, 8,04;

talált: C, 62,03; H, 4,27; N, 7,99.

484 mg 5-ciano-metil-2-metoxi-N-(4-trifluor-metil-benzil)-benzamidhoz 10 ml etanolt, 0,6 ml 30 %-os vizes hidrogén-peroxidot és 5 ml 0,1 mól/l nátrium-hidroxidot adagolunk, és az elegyet 50 °C-on 1 órát keverjük. Ezután hozzáadunk 0,6 ml 30 %-os vizes hidrogén-peroxidot és 5 ml 0,1 mól/l nátrium-hidroxidot, és az elegyet 50 °C-on 30 percig keverjük. Az elegyet vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd telített nátrium-klorid oldattal egymást követően mossuk, majd a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a kapott maradékot szilikagél oszlop-kromatográfiásan tisztítjuk, metilén-klorid és metanol 100:1 – 50:1 arányú elegyével eluálva 318 mg 5-karbamoil-metil-2-metoxi-N-(4-trifluor-metil-benzil)-benzamidot kapunk színtelen kristályok formájában, op. 192-193 °C.

Analízis a $C_{18}H_{17}F_3N_2O_3$ képlet alapján:

számított: C, 59,02; H, 4,68; N, 7,65;

talált: C, 58,87; H, 4,56; N, 7,63.

700 mg 5-karbamoil-metil-2-metoxi-N-(4-trifluor-metil-benzil)-benzamidhoz 21 ml etanolt, 7 ml 1 mól/l vizes nátrium-hidroxidot adunk, és az elegyet 18 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Az elegyet vízbe öntjük, etil-acetáttal mossuk, majd a vizes fázist 2 mól/l sósav hozzáadásával pH 1-2-re állítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített konyhasóoldattal egymás után mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett újra szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a kapott maradékot dietil-

éterrel szuszpendáljuk, a kristályokat szűréssel izoláljuk. A kapott kristályokat metilén-kloridból átkristályosítva 435 mg cím szerinti terméket kapunk színtelen kristályok formájában, op. 167-168 °C.

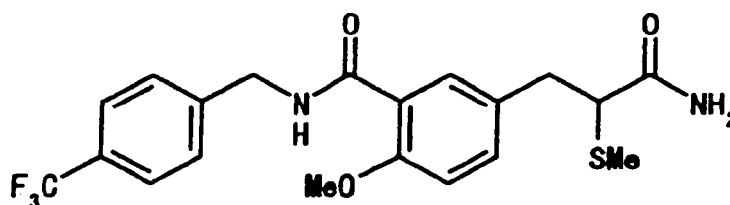
Analízis a $C_{18}H_{16}F_3NO_4$ képlet alapján:

számított: C, 58,86; H, 4,39; N, 3,81;

talált: C, 58,72; H, 4,34; N, 3,86.

3. példa

5-[2-Karbamoil-2-(metil-tio)-etil]-2-metoxi-N-(4-trifluor-metil-benzil)-benzamid



17,2 g 2-metoxi-5-nitro-benzoésav 35 ml metilén-kloridos szuszpenziójához 35 ml oxalil-kloridot és 1 csepp dimetil-formamidot adunk, majd az elegyet 1 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékhoz 150 ml dimetil-formamidot, 15 ml trietil-amint és 16,9 g 4-trifluor-metil-benzil-amint adagolunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet vízbe öntjük és 3x150 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített konyhasóoldattal egymást követően mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a kapott maradékot hexán és etil-acetát 3:1 arányú elegyből kristályosítjuk. A kristályokat leszűrve 26,6 g 2-metoxi-5-nitro-N-(4-trifluor-

metil-benzil)-benzamidot kapunk halványsárga kristályok formájában, op. 108-109 °C.

Analízis a $C_{16}H_{13}F_3N_2O_4$ képlet alapján:

számított: C, 54,24; H, 3,70; N, 7,91;

talált: C, 54,27; H, 3,73; N, 7,98.

26,6 g 2-metoxi-5-nitro-N-(4-trifluor-metil-benzil)-benzamidhoz 270 ml etil-acetátot és 2,6 g 10 %-os palládium-csontszenet adagolunk argonatmoszférában, majd az argon helyett hidrogéngázt alkalmazunk, és az elegyet szobahőmérsékleten hidrogéngáz atmoszférában 8 órát keverjük. A katalizátort celiten, azaz Hyflo Super-cel-en keresztül leszűrjük, majd az izolált anyagot etil-acetáttal jól átmossuk, a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, etil-acetáttal eluálva 24,5 g 5-amino-2-metoxi-N-(4-trifluor-metil-benzil)-benzamidot kapunk színtelen kristályok formájában, op. 115-117 °C.

Analízis a $C_{16}H_{15}F_3N_2O_2$ képlet alapján:

számított: C, 59,26; H, 4,66; N, 8,64;

talált: C, 58,96; H, 4,57; N, 8,68.

2,26 g 5-amino-2-metoxi-N-(4-trifluor-metil-benzil)-benzamid 27 ml acetonnal és 11 ml metanollal képezett oldatához 5,6 ml 47 %-os hidrogén-bromid oldatot, 540 mg nátrium-nitritet és 2 ml vizet adagolunk jeges hűtés közben, és az elegyet 10 percig keverjük. A reakcióelegyhez 3,00 g akril-amidot adagolunk, majd felmelegítjük 30 °C-ra, és kis részletekben 135 mg rézoxidot adagolunk hozzá, és az elegyet további 2 órát 30 °C-on keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékhoz 25 %-os vizes ammóniát adagolunk, etil-

acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített konyhasóoldattal egymás után mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a kapott maradékot hexán és etil-acetát 1:1 arányú elegyből kristályosítjuk, majd a kristályokat leszűrve 1,55 g 5-(2-bróm-2-karbamoil-etil)-2-metoxi-N-(4-trifluor-metil-benzil)-benzamidot kapunk színtelen kristályok formájában, op. 192-193 °C.

Analízis a $C_{19}H_{18}BrF_3N_2O_3$ képlet alapján:

számított: C, 49,69; H, 3,95; N, 6,10;

talált: C, 49,65; H, 3,82; N, 6,11.

1,00 g 5-(2-bróm-2-karbamoil-etil)-2-metoxi-N-(4-trifluor-metil-benzil)-benzamidhoz 60 ml etanolt és 200 mg NaSMe-t adunk, és 3 órát visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd hagyjuk egész éjjel az elegyet állni. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékhoz vizet adunk, ezt metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist telített konyhasóoldattal mossuk és vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, hexán és etil-acetát 1:1 arányú elegyével eluálva 865 mg cím szerinti terméket kapunk színtelen kristályok formájában, op. 152,5-153,5 °C.

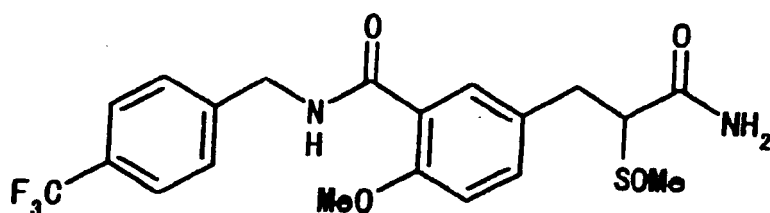
Analízis a $C_{20}H_{21}F_3N_2O_3S$ képlet alapján:

számított: C, 56,33; H, 4,96; N, 6,57;

talált: C, 56,42; H, 4,97; N, 6,55.

4. példa

5-[2-Karbamoil-2-(metil-szulfenil)-etil]-2-metoxi-N-(4-trifluor-metil-benzil)-benzamid



639 mg 5-[2-karbamoil-2-(metil-tio)-etil]-2-metoxi-N-(4-trifluor-metil-benzil)-benzamidhoz 70 ml metilén-kloridot és 368 mg mCPBA-t adagolunk jeges hűtés közben, és az elegyet 3 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített konyhasóoldattal egymást követően mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószerzt csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a kapott maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk. Metilén-klorid és metanol 50:1 – 20: 1 arányú elegyével eluálva 486 mg cím szerinti terméket kapunk színtelen kristályok formájában, op. 170-171 °C.

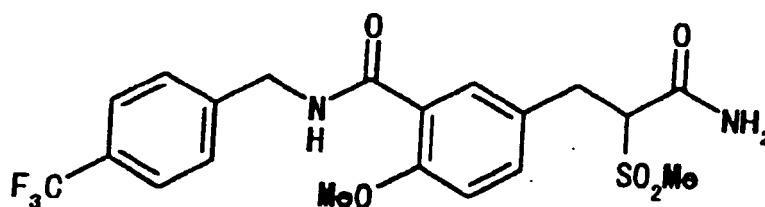
Analízis a $C_{20}H_{21}F_3N_2O_4S$ képlet alapján:

számított: C, 54,29; H, 4,78; N, 6,33;

talált: C, 54,11; H, 4,72; N, 6,40.

5. példa

5-[2-Karbamoil-2-(metil-szulfonil)-etil]-2-metoxi-N-(4-trifluor-metil-benzil)-benzamid



274 mg 5-[2-karbamoil-2-(metil-szulfonil)-etil]-2-metoxi-N-(4-trifluor-metil-benzil)-benzamidhoz 100 ml metilén-kloridot és

155 mg mCPBA-t adagolunk, és az elegyet 3 óra hosszat keverjük. Telített vizes nátrium-hidrogén-karbonátot adagolunk a reakcióelegyhez, majd az oldhatatlan részeket leszűrjük. A szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített konyhasóoldattal egymást követően mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a kapott maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk. Metilén-klorid és metanol 50:1 – 20:1 arányú elegyével eluáljuk, 201 mg cím szerinti terméket kapunk színtelen kristályok formájában, amelyek olvadáspontja 219-220 °C.

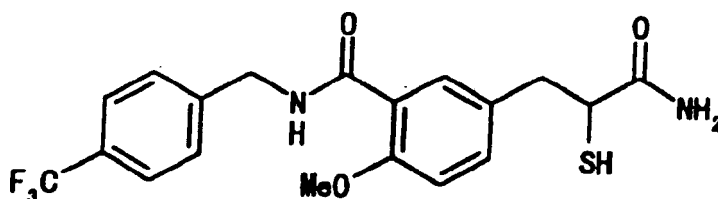
Analízis a $C_{20}H_{21}F_3N_2O_5S$ képlet alapján:

számított: C, 52,40; H, 4,62; N, 6,11;

talált: C, 52,24; H, 4,52; N, 6,09.

6. példa

5-(2-Karbamoil-2-merkaptó-etil)-2-metoxi-N-(4-trifluor-metil-benzil)-benzamid



1,00 g 5-(2-bróm-2-karbamoil-etil)-2-metoxi-N-(4-trifluor-metil-benzil)-benzamidhoz 80 ml tetrahidrofuránt és 368 mg kálium-tio-acetátot adagolunk argonatmoszférában, és az elegyet szobahőmérsékleten 6 órát keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékhoz etil-acetátot adunk,



amelyet vízzel és telített konyhasóoldattal mosunk egymás után, és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a kapott maradékot hexán és etil-acetát elegyéből átkristályosítjuk, majd a kristályokat leszűrve 904 mg 5-(2-acetil-tio-2-karbamoil-etil)-2-metoxi-N-(4-trifluor-metil-benzil)-benzamidot kapunk világosbarna kristályok formájában, op. 159-161 °C.

Analízis a $C_{21}H_{21}F_3N_2O_4S$ képlet alapján:

számított: C, 55,50; H, 4,66; N, 6,16;

talált: C, 55,32; H, 4,58; N, 6,18.

300 mg 5-(2-acetil-tio-2-karbamoil-etil)-2-metoxi-N-(4-trifluor-metil-benzil)-benzamidhoz 30 ml telített ammóniás metanolt adagolunk argonatmoszférában, és az elegyet szobahőmérsékleten 3 órát keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a kapott maradékot hexán és etil-acetát elegyéből átkristályosítva 195 mg cím szerinti terméket kapunk színtelen kristályok formájában, op. 159-161 °C.

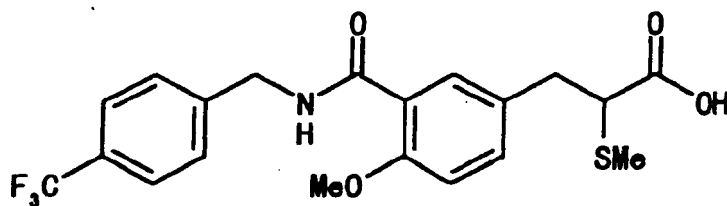
Analízis a $C_{19}H_{19}F_3N_2O_3S$ képlet alapján:

számított: C, 55,33; H, 4,64; N, 6,79;

talált: C, 55,08; H, 4,63; N, 6,82.

7. példa

3-[4-Metoxi-3-[N-(4-trifluor-metil-benzil)]-karbamoil-fenil]-2-(metil-tio)-propionsav



17,3 g 5-amino-2-metoxi-N-(4-trifluor-metil-benzil)-benzamid 170 ml acetonos és 85 ml metanolos oldatához 43 ml 47 %-os hidrogén-bromidot 4,15 g nátrium-nitrit 17 ml vizes oldatát adjuk hozzá jeges sóval hűtve, és az elegyet 10 percig keverjük. A reakcióelegyhez 26 ml metil-akrilátot adagolunk, majd 30 °C-ra melegítjük és hozzáadunk kis részletekben 1,04 g rézoxidot, és az elegyet még egy óra hosszat 40-50 °C-on keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékhoz 25 %-os vizes ammóniát adunk, amelyet etil-acetáttal extrahálunk. A szerves fázist vízzel és telített konyhasóoldattal egymás után mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a kapott maradékot hexán és etil-acetát elegyből kristályosítjuk, majd a kristályokat leszűrve 10,3 g metil-2-bróm-3-[4-metoxi-3-[N-(4-trifluor-metil-benzil)]-karbamoil-fenil]-propionátot kapunk világosbarna kristályok formájában, amely 110-111 °C-on olvad.

Analízis a $C_{20}H_{19}BrF_3NO_4$ képlet alapján:

számított: C, 50,65; H, 4,04; N, 2,95;

talált: C, 50,74; H, 3,86; N, 3,05.

2,00 g metil-2-bróm-3-[4-metoxi-3-[N-(4-trifluor-metil-benzil)]-karbamoil-fenil]-propionáthoz 100 ml vízmentes metanolt és 380 mg nátrium-tio-metanolátot adunk, és az elegyet 6 órát visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékhoz vizet adunk, melyet metilén-kloriddal extrahálunk. A szerves fázist telített konyhasóoldattal mossuk és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a kapott

maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk. Hexán és etil-acetát 1:1 arányú elegyével eluálva 1,23 g metil-3-[4-metoxi-3-[N-(4-trifluor-metil-benzil)]-karbamoil-fenil]-2-(metil-tio)-propionátot kapunk színtelen kristályok formájában, op. 127-128 °C.

Analízis a $C_{21}H_{22}F_3NO_4S$ képlet alapján:

számított: C, 57,13; H, 5,02; N, 3,17;

talált: C, 57,01; H, 4,91; N, 3,19.

300 mg metil-3-[4-metoxi-3-[N-(4-trifluor-metil-benzil)]-karbamoil-fenil]-2-(metil-tio)-propionáthoz 7 ml metanolt és 33 mg lítium-hidroxid 3 ml vizes oldatát adagoljuk, majd az elegyet 1 órát szobahőmérsékleten keverjük, majd még 5 órát visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, vizet adunk a maradékhoz, melyet dietil-éterrel mostunk. A vizes fázist 2 mól/l sósavval pH 1-2-re állítjuk és dietil-éterrel extraháljuk. Vízzel mossuk, majd a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a kapott maradékot hexán és acetonelegyből átkristályosítva 239 mg cím szerinti terméket kapunk színtelen kristályok formájában, op. 170-171 °C.

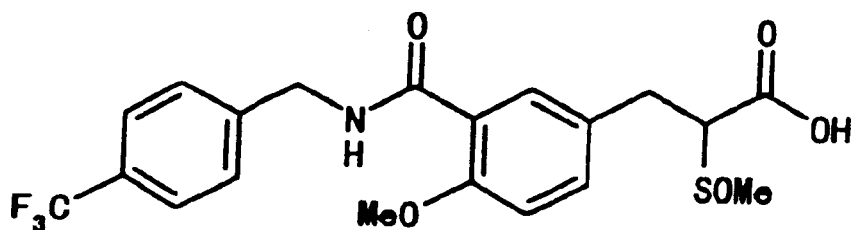
Analízis a $C_{20}H_{20}F_3NO_4S$ képlet alapján:

számított: C, 56,20; H, 4,72; N, 3,28;

talált: C, 56,14; H, 4,56; N, 3,20.

8. példa

3-[4-Metoxi-3-[N-(4-trifluor-metil-benzil)]-karbamoil-fenil]-2-(metil-szulfenil)-propionsav (nagy polaritású és alacsony polaritású forma)



1,00 g 3-[4-metoxi-3-[N-(4-trifluor-metil-benzil)]-karamoil-fenil]-2-(metil-tio)-propionsavhoz 20 ml acetont, 600 mg benzil-bromidot és 490 mg kálium-karbonátot adagolunk, és az elegyet 1 órát melegítjük visszafolyató hűtő alatt. Ezután vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített konyhasóoldattal egymást követően mossuk és vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, hexán és dietil-éter 5:1 arányú elegyével eluáljuk. Hexán és dietil-éter elegyből átkristályosítva, a kristályokat leszűrve 1,13 g benzil-3-[4-metoxi-3-[N-(4-trifluor-metil-benzil)]-karamoil-fenil]-2-(metil-tio)-propionátot kapunk színtelen kristályok formájában, op. 77-79 °C.

Analízis a $C_{27}H_{26}F_3NO_4S$ képlet alapján:

számított: C, 62,66; H, 5,06; N, 2,71;

talált: C, 62,72; H, 5,06; N, 2,76.

1,00 g benzil-3-[4-metoxi-3-[N-(4-trifluor-metil-benzil)]-karamoil-fenil]-2-(metil-tio)-propionát 20 ml metilén-kloridos oldatához jeges hűtés közben 429 mg mCPBA-t adunk, és az elegyet 30 percig keverjük. A reakcióelegyet telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített konyhasóoldattal mossuk egymás után, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a kapott maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, metilén-klorid és metanol 100:1 arányú elegyével eluálva 915 mg

benzil-3-[4-metoxi-3-[N-(4-trifluor-metil-benzil)]-karbamoil-fenil]-2-(metil-szulfinil)-propionát diaszteromer elegyét kapjuk színtelen olaj termék formájában. Ezt a diasztereomer elegyet nagy teljesítményű folyadékkromatográfián szétválasztjuk (oszlop: Inertsil ODS-2, oszlop hőmérséklet: 25 °C, mobil fázis: acetonitril:hígított foszforsav (1→1000)=1:1, 7,5 ml/perc, mérési hullámhossz: 240 nm), és az eluátumot metilén-kloriddal extraháljuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a kapott maradékot szilikagél oszlopon kromatográfián tisztítjuk, metilén-klorid és metanol 100:1 arányú elegyével eluálva 383 mg nagy polaritású benzilészter formát és 514 mg alacsony polaritású benzilészter formát kapunk.

Nagy polaritású benzilészter forma: 400 MHz, ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,55 (1H, s, SOMe), 3,32 (2H, d, J = 8 Hz, CH₂CHS), 3,79 (1H, t, J = 8 Hz, CH₂CHS), 3,93 (3H, s, OMe), 4,73 (2H, d, J = 6 Hz, CH₂N), 5,15 (1H, d, J = 12 Hz, OCH₂Ar), 5,22 (1H, d, J = 12 Hz, OCH₂Ar), 6,87 (1H, d, J = 8,4 Hz, ArH), 7,26-7,34 (6H, m, ArH), 7,47 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 7,60 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 8,12 (1H, d, J = 2,4 Hz, ArH), 8,27 (1H, t, J = 6 Hz, CONH).

Nagy felbontású tömegspektrum analízis a C₂₇H₂₇F₃NO₅S (M+1) képlet alapján:

számított: 534,1562;

talált: 534,1592.

Alacsony polaritású benzilészter forma: 400 MHz, ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,60 (1H, s, SOMe), 3,26 (1H, dd, J = 10,4, 14 Hz, CH₂CHS), 3,35 (2H, dd, J = 4,4, 14 Hz, CH₂CHS), 3,79 (1H, dd,

$J = 4,4, 10,4$ Hz, CH_2CHS), 3,93 (3H, s, OMe), 4,74 (2H, d, $J = 6$ Hz, CH_2N), 5,13 (2H, s, OCH_2Ar), 6,86 (1H, d, $J = 8,8$ Hz, ArH), 7,22-7,32 (6H, m, ArH), 7,47 (2H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 7,60 (2H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 8,11 (1H, d, $J = 3,2$ Hz, ArH), 8,26 (1H, t, $J = 6$ Hz, CONH).

Nagy felbontású tömegspektrum analízis a $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$ (M+1) képlet alapján:

számított: 534,1562;

talált: 534,1562.

370 mg benzil-3-[4-metoxi-3-[N-(4-trifluor-metil-benzil)]-karbamoil-fenil]-2-(metil-szulfinitil)-propionáthoz (melyet nagy polaritású benzilészter formájában kapunk elválasztással) hozzáadunk 20 ml etanolt és 100 mg 7,5 %-os kén-toleráns palládium-csontszenet argongáz atmoszférában, majd az argongázt hidrogéngázzal helyettesítjük, és az elegyet szobahőmérsékleten hidrogéngáz atmoszférában 2 órát keverjük. Ezen kívül hozzáadunk 100 mg kén-toleráns 7,5 %-os palládium-csontszenet, és az elegyet még 2 órát és 1 órát keverjük hidrogénatmoszférában, a reakció befejezéséig. A katalizátort leszűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson lepároljuk. A kapott maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, metilén-klorid és etil-acetát 50:1 – metilén-klorid, metanol és ecetsav 50:1:1 arányú elegyével eluáljuk, majd dietil-éter és acetonelegyből átkristályosítva 176 mg 3-[4-metoxi-3-[N-(4-trifluor-metil-benzil)]-karbamoil-fenil]-2-(metil-szulfinitil)-propionsavat kapunk nagy polaritású formájú színtelen kristályok formájában, op. 135-137 °C.



A tisztaság vizsgálatát nagy teljesítményű folyadékkromatográfiásan végezzük: 99 % de (mérési körülmények, Inertsil ODS-3 oszlop, 4,6x250 mm-es oszlop, mérési hullámhossz 240 nm, áramlási sebesség 1,0 ml/perc, mobil fázis acetonitril:hígított vizes foszforsav (1→1000) = 45:55, oszlophőmérséklet 30 °C).

Analízis a $C_{20}H_{20}F_3NO_5S$ képlet alapján:

számított: C, 54,17; H, 4,55; N, 3,16;

talált: C, 53,94; H, 4,51; N, 3,13.

400 MHz, 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2,66 (1H, s, SOMe), 3,05 (1H, dd, $J = 5,5, 14$ Hz, CH_2CHS), 3,10 (1H, dd, $J = 10, 14$ Hz, CH_2CHS), 3,85-3,93 (4H, m, CH_2CHS , OMe), 4,57 (2H, d, $J = 6$ Hz, CH_2N), 7,10 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, ArH), 7,37 (1H, dd, $J = 2,4, 8,5$ Hz, ArH), 7,54 (2H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 7,66 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, ArH), 7,70 (2H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 8,82 (1H, t, $J = 6$ Hz, CONH), 13,10 (1H, széles s, COOH).

Hasonlóképpen, 480 mg benzil-3-[4-metoxi-3-[N-(4-trifluor-metil-benzil)]-karbamoil-fenil]-2-(metil-szulfinil)-propionátot (alacsony polaritású benzilészter formában), melyet elválasztással állítunk elő, redukálva debenzilezünk, és így 270 mg 3-[4-metoxi-3-[N-(4-trifluor-metil-benzil)]-karbamoil-fenil]-2-(metil-szulfinil)-propionsavat kapunk alacsony polaritású formában, szintelen kristályok formájában, op. 127-128 °C.

Nagy felbontású tömegspektrum analízis a $C_{20}H_{21}F_3NO_5S$ képlet alapján ($M+1$):

számított: C, 444,1093;

talált: C, 444,1090.

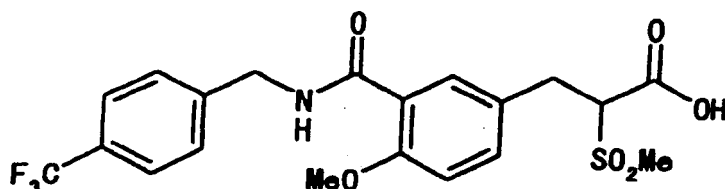


400 MHz, ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2,68 (1H, s, SOMe), 3,02 (1H, dd, $J = 10, 13,8$ Hz, CH_2CHS), 3,11 (1H, dd, $J = 4, 13,8$ Hz, CH_2CHS), 3,86-3,91 (4H, m, CH_2CHS , OMe), 4,57 (2H, d, $J = 6$ Hz, CH_2N), 7,11 (1H, d, $J = 8,8$ Hz, ArH), 7,38 (1H, dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, ArH), 7,54 (2H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 7,66 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, ArH), 7,70 (2H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 8,82 (1H, t, $J = 6$ Hz, CONH), 13,22 (1H, széles s, COH).

A tisztaságot nagy teljesítményű folyadékkromatográfiásan teszteljük: 98 % de (mérési körülmények: oszlop Inertsil ODS-3, 4,6x250 mm átmérő, mérési hullámhossz: 240 nm, áramlási sebesség: 1,0 ml/perc, mobil fázis acetonitril:hígított vizes foszforsav (1 $\rightarrow$ 1000)=45:55, oszlop hőmérséklet 30 °C).

9. példa

3-[4-Metoxi-3-[N-(4-trifluor-metil-benzil)]-karbamoil-fenil]-2-(metil-szulfonil)-propionsav



1,50 g metil-3-[4-metoxi-3-[N-(4-trifluor-metil-benzil)]-karbamoil-fenil]-2-(metil-tio)-propionát 30 ml metilén-kloridos oldatához jeges hűtés közben 800 mg mCPBA-t adagolunk, és az elegyet 30 percig keverjük. A reakcióelegyet telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített konyhasóoldattal egymást követően mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, a kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, meti-

lén-klorid és metanol 100:1 – 50:1 arányú elegyével eluálva 1,22 g metil-3-[4-metoxi-3-[N-(4-trifluor-metil-benzil)]-karbamoil-fenil]-2-(metil-szulfinil)-propionátot kapunk színtelen kristályok formájában. 1,02 g kapott metil-3-[4-metoxi-3-[N-(4-trifluor-metil-benzil)]-karbamoil-fenil]-2-(metil-szulfinil)-propionát 20 ml metilén-kloridos oldatához 550 mg mCPBA-t adagolunk jeges hűtés közben, és az elegyet szobahőmérsékleten 7 órát keverjük. Ezután telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített konyhasóoldattal egymást követően mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a kapott kristályokat hexán és etil-acetát elegyéből átkristályosítva 750 mg metil-3-[4-metoxi-3-[N-(4-trifluor-metil-benzil)]-karbamoil-fenil]-2-(metil-szulfonil)-propionátot kapunk színtelen kristályok formájában, op. 144-145 °C.

Analízis a $C_{21}H_{22}F_3NO_6S$ képlet alapján:

számított: C, 53,27; H, 4,68; N, 2,96;

talált: C, 53,12; H, 4,48; N, 3,00.

6 ml metanolban feloldunk 300 mg metil-3-[4-metoxi-3-[N-(4-trifluor-metil-benzil)]-karbamoil-fenil]-2-(metil-szulfonil)-propionátot, hozzáadunk 0,7 ml, 1 mól/l vizes nátrium-hidroxid oldatot, és az elegyet 50 °C-on 1 órát keverjük. Vízbe öntjük, dietil-éterrel mossuk. A vizes fázist 2 mól/l vizes sósavoldattal pH 1-2-re állítjuk, az oldatot metilén-kloriddal extraháltuk. A szerves fázist vízzel és telített konyhasóoldattal egymás után mossuk és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a kapott kristályokat

dietil-éter és etil-acetát elegyéből átkristályosítva 218 mg színtelen kristályokat kapunk, op. 158-159 °C.

Analízis a $C_{20}H_{20}F_3NO_6S$ képlet alapján:

számított: C, 52,29; H, 4,39; N, 3,05;

talált: C, 52,11; H, 4,20; N, 3,05.

1. teszt példa

Peroxiszóma proliferátor-aktivált α és γ receptorokon végzett transzkripció aktiválási teszt

A Ham-féle F-12-es tápközegben 10 % magzati borjúsérum jelenlétében tenyésztett CHO-sejteket lipofektamin alkalmazásával a következő plazmidokkal kotranszfektáltuk: GAL4 (az élesztő transzkripció faktora) DNS-kötő doménjéből és emberi α - és γ -PPAR ligandkötő doménjéből álló fúziós fehérjét expresszáló receptorplazmiddal [Biochemistry, 32, 5598 (1993)], GAL4 által aktiválható szentjánosbogár-luciferázt kódoló riporterplazmiddal (Promega Corp.), és – belső standardként – tengeri shiitake gombából származó luciferázt kódoló plazmiddal (Promega Corp.). Ezt követően a tesztelt vegyületet feloldjuk dimetil-szulfoxidban, melynek végső koncentrációja 0,1 %, és a kontroll gyógyszert 10 % zsírmentes magzati borjúsérumot tartalmazó Ham-féle F-12 tápközeggel a tenyészethez igazítjuk. 24 óra múlva megmérjük a luciferáz aktivitást. Az eredményeket a táblázat mutatja.

Táblázat

	Transzkripciós aktivitás
Példa	PPAR α
	EC ₅₀ (μ mól/l)
3	2,1
7	1,2
(8S)-HETE	1,3

Az eredményekből látszik, hogy a találmány szerinti vegyületek humán peroxiszóma proliferátor-aktivált receptorra transzkripciós aktivitást mutatnak.

A fenti eredményekből világossá válik, hogy a találmány szerinti új o-ánizsamid-származékok kiváló humán PPAR transzkripciós hatásúak. A vegyületeket olyan anyagcsere betegségek megelőzésére és gyógyítására használhatjuk, mint például a hiperlipidémia és diabétesz, ahol PPAR csapódik ki, és a gyógyszer agonista hatású a humán PPAR-re.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (1) általános képletű o-ánizsamid-származékok – ahol R jelentése karboxil-, karboxi-metil- vagy CH_2CHXCOY csoport, ahol

X jelentése merkaptocsoport vagy $\text{S}(\text{O})_n\text{Me}$, ahol n értéke 0, 1 vagy 2;

és

Y jelentése amino- vagy hidroxilcsoport -, valamint a vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói és hidrátjai.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület: 4-metoxi-3-[N-(4-trifluor-metil-benzil)]-karbamoil-benzoészav.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyület: 4-metoxi-3-[N-(4-trifluor-metil-benzil)]-karbamoil-fenil-ecetsav.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyület: 5-[2-karbamoil-2-(metil-tio)-etil]-2-metoxi-N-(4-trifluor-metil-benzil)-benzamid.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyület: 5-[2-karbamoil-2-(metil-szulfonil)-etil]-2-metoxi-N-(4-trifluor-metil-benzil)-benzamid.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyület: 5-[2-karbamoil-2-(metil-szulfonil)-etil]-2-metoxi-N-(4-trifluor-metil-benzil)-benzamid.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyület: 5-[2-karbamoil-2-(merkaptó)-etil]-2-metoxi-N-(4-trifluor-metil-benzil)-benzamid.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyület: 3-[4-metoxi-3-[N-(4-trifluor-metil-benzil)]-karbamoil-fenil]-2-(metil-tio)-propionsav.



9. Az 1. igénypont szerinti vegyület: 3-[4-metoxi-3-[N-(4-trifluor-metil-benzil)]-karbamoil-fenil]-2-(metil-szulfonil)-propionsav.

10. Az 1. igénypont szerinti vegyület: 3-[4-metoxi-3-[N-(4-trifluor-metil-benzil)]-karbamoil-fenil]-2-(metil-szulfonil)-propionsav.

11. Humán peroxiszóma proliferátor-aktivált receptorra (PPAR) ható agonista gyógyszer, amely legalább egy (1) általános képletű, egy vagy többfajta o-ánizsamid-származékot, ahol R jelentése karboxil-, karboxi-metil- vagy CH_2CHXCOY csoport, ahol

X jelentése merkaptocsoport vagy $\text{S(O)}_n\text{Me}$, ahol n értéke 0, 1 vagy 2;

és

Y jelentése amino- vagy hidroxilcsoport -, vagy gyógyászatilag elfogadható sóját vagy hidrátját tartalmazza hatóanyagként.

Kyorin Pharmaceutical Co. Ltd.

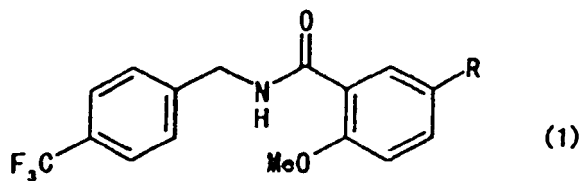
helyett a meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Kerény Judit
szabadalmi ügyvivő

1 oldal rajzzal



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1. reakcióvázlat

