

17 14/02

27333

KÖZZÉTÉTELI
PELDANY

73.235/BE

K I V O N A T

~~Dihetero-~~szubsztituált ~~metalloproteáz-inhibitorok~~ *heterociklusos vegyületek és az ezeket tartalmazó gyűrűkészítmények*

A találmány szerinti ~~metalloproteáz-inhibitorok~~ *vegyületek* (I) általános képletében a ~~helyettesítések~~ *főbb jelentései*

- X hidroxil- vagy hidroxil-amid-csoport vagy esetleges kovalens kötés J-vel gyűrűt alkotva,
- W kénatom, oxigénatom, azocsoport, adott esetben szubsztituált -N-, -C=C- vagy -N=C-,
- R¹ hidrogén-, halogénatom, hidroxil-, alkoxi-, alkil-, alkenil-, alkinil-, halogén-alkil-, cikloalkil-, aril-, aralkil-, hetero(ciklo)alkil-, heteroaril- vagy heteroaril-alkil-csoport,
- R² hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, halogén-alkil-, hetero(ciklo)alkil-, heteroaril-, aralkil- vagy heteroaril-alkil-csoport,
- T $-(CR^8R^8')_p-A-(CR^8R^8'')_qR^9$ általános képletű csoport, amelyben p és q 0-4, és R⁸-R^{8'''} hidrogén-, halogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, halogén-alkil-, cikloalkil-, aril-, hetero(ciklo)alkil- vagy heteroarilcsoport, R⁹ hidrogén-, halogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, halogén-alkil-, cikloalkil-, aril-, hetero(ciklo)alkil- vagy heteroarilcsoport, A kovalens kötés vagy szubsztituált nitrogénatom vagy R⁹-el (hetero)gyűrűt alkot,

R^3 hidrogén-, halogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, halogén-alkil-, aril-, cikloalkil-, hetero(ciklo)alkil- vagy heteroarilcsoport,

R^4 és $R^{4'}$ hidrogén-, halogénatom, hidroxil-, alkil-, alkenil-, alkinil-, halogén-alkil-, alkoxi-, cikloalkil-, aril-, hetero(ciklo)alkil- vagy heteroarilcsoport,

R^5 $-(CR^{11}R^{11'})_sR^{12}$ általános képletű csoport,

J $-D-(CR^{14}R^{14'})_tR^{15}$ általános képletű csoport,

R^6 és $R^{6'}$ hidrogén-, halogénatom, hidroxil-, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, cikloalkil-, halogén-alkil-, alkoxi-, hetero(ciklo)alkil- vagy heteroarilcsoport,

R^7 $-(CR^{17}R^{17'})_vR^{18}$ általános képletű csoport,

M $-E-(CR^{19}R^{19'})_wR^{20}$ általános képletű csoport,

Q $-G'-(CR^{22}R^{22'})_yR^{23}$ általános képletű csoport,

Z cikloalkil- vagy heterocikloalkil-csoport, $-D'-(CR^{25}R^{25'})_aR^{26}$ vagy $-NR^{28}R^{28'}$ általános képletű csoport,

és a megadott általános képletű csoportokban az R és R' fent jelezett helyettesítők alapvetően hidrogén-, halogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, halogén-alkil-, aril-, cikloalkil-, hetero(ciklo)alkil- vagy arilcsoport vagy ezek szubsztituált származékai, és az alsó indexek értéke 0-4.

A találmány részét képező vegyületek metalloproteáz inhibitor hatóanyagok.

jellemző d'bra (1)

Gál Melinda

P0201714

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

heterociklusos vegyületek és

~~Dihetero~~(szubsztituált) metalloproteáz inhibitorok
az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány tárgyát a metalloproteáz aktivitással, különösen cink-metalloproteáz aktivitással kapcsolatos betegségek kezelésére alkalmazható vegyületek képezik. A találmány tárgyát képezik a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények, valamint eljárások a metalloproteázzal kapcsolatos betegségeknek a vegyületek vagy a gyógyszerkészítmény alkalmazásával való kezelésére.

Számos szerkezetileg hasonló metalloproteáz befolyásolja a strukturális fehérjék lebontását. Ezek a metalloproteázok gyakran a sejten belüli mátrixra hatnak, és így részt vesznek a szövetlebontásban és újjáalakításban. Az ilyen fehérjéket metalloproteázoknak vagy MP-knek nevezzük.

Az MP-knek a szakirodalomban közölt, szekvencia homológiával osztályozott néhány különböző családja van. Ezek az MP-k mátrix-metalloproteázok (MMP-k); cink-metalloproteázok; a membránon kötött metalloproteázok közül sok; TNF-konvertáló enzimek; angio-tenzin-konvertáló enzimek (ACE-k); dezintegrinek anyagok, beleértve az ADAM-okat [lásd Wolfsberg et al., J. Cell Bio. 131, 275-78 (1995. október)] és enkefalinázokat. Az MP-k közé tartoznak például az emberi bőr fibroblast kollagenáz, emberi bőr fibroblast zselatináz, emberi köpet kollagenáz, aggreganáz és zselatináz, és az emberi stromelizin. A kollagenázok, stromelizin, aggreganáz és rokon enzimekről úgy vélik, hogy számos betegség kórisme orvoslásában fontosak.

Az MP inhibitorok potenciális terápiás indikációit a szakirodalomban tárgyalják. Lásd például az U.S.P. 5,506,242 és

U.S.P. 5,403,952 számú szabadalmi iratokat; a következő nyilvánosságra hozott nemzetközi szabadalmi bejelentéseket: WO 96/06074; WO 96/00214; WO 95/35275; WO 95/35276; WO 95/33731; WO 95/33709; WO 95/32944; WO 95/26989; WO 95/29892; WO 95/24921; WO 95/23790; WO 95/22966; WO 95/19965; WO 95/19956; WO 95/19957; WO 95/19961; WO 95/13289; WO 95/12603; WO 95/09633; WO 95/09620; WO 95/04033; WO 94/25434; WO 94/25435; WO 93/14112; WO 94/0019; WO 93/21942; WO 92/22523; WO 94/10990; WO 93/09090 nemzetközi közzétételi számú szabadalmi iratokat és a GB 2282598 és GB 2268934 számú nagy-britanniai szabadalmi iratokat; az EP 95/684240; EP 574758 és EP 575844 számú nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentéseket; a JP 08053403 és JP 7304770 számú nyilvánosságra hozott japán szabadalmi bejelentéseket; és Bird et al., J. Med. Chem. 37, 158-69. (1994)-ben közöltek.

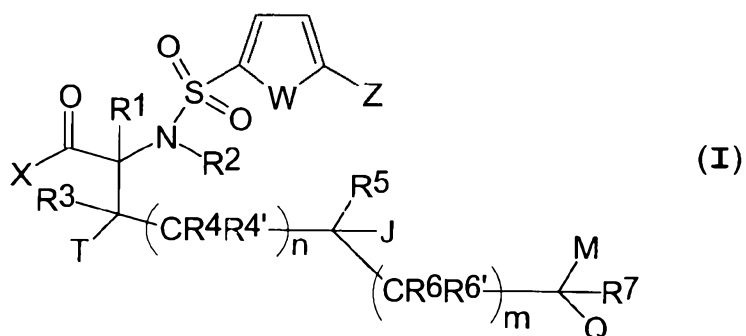
Az MP inhibitorok potenciális terápiás alkalmazásai például a reumás ízületi gyulladás [Mullins, D. E. et al., Biochem. Biophys. Acta 695, 117-214 (1983)]; csontizületi gyulladás [Henderson, B. et al., Drugs of the Future 15, 495-508 (1990)]; rák [Yu, A. E. et al., Drugs & Aging, 11(3), 229-244 (1997 szeptember), Chambers, A. F. and Matrisian, L.M., J. of the Nat'l Cancer Inst., 89(17), 1260-1270 (1997 szeptember), Bramhall, S. R., Internat'l J. of Pncreatology, 4, 1101-1109 (1998 május), Nemunaitis, J. et al., Clin. Cancer Res., 4, 1101-1109 (1998 május) és Rasmussen, H. S. and McCann, P. P., Pharmacol. Ther., 75(1), 69-75 (1997)]; daganatsejtek anyagcseréje [ibid. Broadhurst, M. J. et al., 276 436 számú (1987-ben nyilvánosságra hozott) európai szabadalmi bejelentés, Reich, R. et al., Cancer

Res. 48, 3307-3312 (1988)]; szklerózis multiplex [Gijbels et al., J. Clin. Invest., 94, 2177-2182 (1994)] és különféle fekélyesedések vagy szövetek fekélyesedést okozó állapotai. Fekélyesedést okozó állapotok keletkezhetnek például alkáliás égetés eredményeként vagy *Pseudomonas aeruginosa*, *Acanthamoeba*; *Herpes simplex* és *vaccinia* vírusok általi fertőzés eredményeként a szaruhártyában. Nemkívánatos metalloproteáz aktivitással jellemzett egyéb betegségek például a periodontális (fog körüli) betegség, epidermolysis bullosa, láz, gyulladás és scleritis [például az 1995. november 9-én nyilvánosságra hozott WO 95/29892 számú nemzetközi szabadalmi leírás).

Mivel az ilyen metalloproteázoknak számos betegségi állapotban érintettek, megkísérelték ezen enzimek inhibitorainak előállítását. A szakirodalomban számos ilyen inhibitort közölnek. Például az U.S.P. 5,183,900; U.S.P. 4,996,358; U.S.P. 4,711,038; U.S.P. 4,743,587 számú szabadalmi leírások; az 575,844 számú, 1993. december 29-én nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentés; a WO 93/09090 nemzetközi közzétételi számú, 1993. május 13-án nyilvánosságra hozott szabadalmi leírás; a 92/17460 számú, 1992. október 15-én nyilvánosságra hozott világszabadalmi bejelentés; és a 498,665 számú, 1992. augusztus 12-én nyilvánosságra hozott európai szabadalmi leírás.

A nemkívánatos metalloproteáz aktivitással kapcsolatos betegségek kezelésénél előnyös lenne ezen metalloproteázok működésének gátlása. Bár sokféle inhibitort előállítottak már, folyamatos igény áll fenn a metalloproteáz aktivitással kapcsolatos betegségek kezelésében alkalmazható potenciális mátrix metalloproteáz inhibitorokra.

A találmány olyan vegyületeket biztosít, amelyek a metalloproteázok potenciális inhibitorai, és hatékonyak az ezen enzimek túlzott aktivitásával jellemzett állapotok kezelésében. A találmány tárgyát különösen az



általános képletű vegyületek képezik – amelyben képletben J, M, Q, T, W, X, Z, R¹, R², R³, R⁴, R^{4'}, R⁵, R⁶, R^{6'}, R⁷, m és n jelentését a következő részletes leírási részben közöljük.

A találmány szerinti vegyületeket alkalmazhatjuk a nemkívánatos metalloproteáz aktivitással jellemzett betegségek és állapotok kezelésére. Ennek megfelelően a találmány továbbá ezen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményeket biztosít. A találmány továbbá eljárásokat biztosít s metalloproteázzal kapcsolatos betegségek kezelésére.

I. Kifejezések és definíciók:

A következőkben felsoroljuk a leírásban alkalmazott kifejezések definícióit.

Az „acil” vagy „karbonil” olyan csoport, amelyet egy karbonsavból a hidroxicsoporth eltávolításával képezünk [azaz R-C(=O)- általános képletű csoport]. Előnyös acilcsoportok (például) az acetil-, formil- és propionil-csoport.

Az „alkil” egy 1-15 szénatomos, előnyösen 1-10 szénatomos, előnyösebben 1-4 szénatomos telített szénhidrogén lánc, Az „al-

kén" legalább egy (előnyösen csak egy) szén-szén kettőskötéssel rendelkező, és 2-15 szénatomos, előnyösen 2-10 szénatomos, előnyösebben 2-4 szénatomos szénhidrogén lánc. Az „alkin” legalább egy (előnyösen csak egy) szén-szén hármaskötéssel rendelkező, és 2-15 szénatomos, előnyösen 2-10 szénatomos, előnyösebben 2-4 szénatomos szénhidrogén lánc. Az alkil, alkén és alkin láncok (együttesen „szénhidrogén láncok”-nak nevezzük) egyenesek vagy elágazók, és szubsztituálatlanok vagy szubsztituáltak lehetnek. Előnyös láncok az alkil-láncok. Mindegyik alkil, alkén és alkin szénhidrogén-lánc szubsztituálatlan vagy 1-4 szubsztituenssel szubsztituált lehet; amennyiben szubsztituáltak, az előnyös láncok mono-, di- vagy triszubsztituáltak. Mindegyik alkil, alkén és alkin szénhidrogén lánc halogénatommal, hidroxil-, aril-oxi- (például fenoxi-), heteroaril-oxi-, acil-oxi (például acetoxi-), karboxi-, aril- (például fenil-), heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkil-, spirogyűrű, amino-, amid-, aril-amino-, keto-, tio-keto-, ciano-csoporttal vagy ezek bármilyen kombinációjával szubsztituált lehet. Előnyös szénhidrogéncsoportok metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, vinil-, allil-, butenil- és exometilén-csoportok.

Szintén a leírás szerinti értelemben egy „rövidebb” alkil-, alkén- vagy alkincsoport (például „rövidebb alkilcsoport”) alkilcsoport esetében 1-6, előnyösen 1-4 szénatomos, és alkén- és alkincsoport esetében 2-6, előnyösen 2-4 szénatomos.

Az „alkoxi” egy szénhidrogén lánc szubsztituenssel rendelkező oxigéncsoport (azaz -O-alkil vagy -O-alkenilcsoport). Előnyös alkoxics csoportok (például) a metoxi-, etoxi-, propoxi- és allil-

-oxi csoportok.

Az „aril” egy aromás szénhidrogéngyűrű. Az aril-gyűrűk monociklusosak vagy kondenzált biciklusos gyűrűrendszerek. A monociklusos aril-gyűrűk a gyűrűben 6 szénatomosak. A monociklusos aril-gyűrűket fenil-gyűrűknek is nevezik. A biciklusos aril-gyűrűk a gyűrűben 8-17 szénatomosak, előnyösen 9-12 szénatomosak. A biciklusos aril-gyűrűk olyan gyűrűrendszereket tartalmaznak, amelyekben az egyik gyűrű aril-, a másik pedig aril-, cikloalkil- vagy heteroalkilcsoport. Az előnyös biciklusos aril-gyűrűk egy 5-, 6- vagy 7-tagú gyűrűhöz kondenzált 5-, 6- vagy 7-tagú gyűrűt tartalmaznak. Az aril-gyűrűk szubsztituálatlanok vagy a gyűrűn 1-4 szubsztituenssel szubsztituáltak lehetnek. Az arilcsoportot halogénatommal, ciano-, nitro-, hidroxil-, karboxil-, amino-, acil-amino-, alkil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, fenil-, aril-oxil-, alkil-oxil-, heteroalkil-oxil-, karbamil-, halogén-alkil-, metiléndioxil-, heteroaril-oxil-csoporttal vagy ezek bármilyen kombinációjával szubsztituálhatjuk. Előnyös aril-gyűrűk a naftil-, tolil-, xilil- és fenil-gyűrűk. A legelőnyösebb aril-gyűrűcsoport a fenilcsoport.

Az „aril-oxil” egy aril szubsztituenssel rendelkező oxigén-csoport (azaz -O-arilcsoport). Előnyös aril-oxilcsoportok (például) fenil-oxil-, naftil-oxil-, metoxi-fenil-oxil- és metilén-dioxil-fenil-oxilcsoportok.

A „cikloalkil” telített vagy telítetlen szénhidrogén gyűrű. A cikloalkil-gyűrűk monociklusosak vagy kondenzált, spiro- vagy áthidalt biciklusos gyűrűrendszerek. A monociklusos cikloalkil-gyűrűk a gyűrűben körülbelül 3-9 szénatomosak, előnyösen 3-7

szénatomosak. A biciklusos cikloalkil-gyűrűk a gyűrűben 7-17 szénatomosak. előnyösen 7-12 szénatomosak. Az előnyös biciklusos cikloalkil-gyűrűk 5-, 6- vagy 7-tagú gyűrűkre kondenzált 4-, 5-, 6- vagy 7-tagú gyűrűk. A monociklusos cikloalkil-gyűrűk a gyűrűn 1-4 szubsztituenssel szubsztituáltak lehetnek. A cikloalkil-csoport halogénatommal, ciano-, alkil-, heteroalkil-, halogénezett alkil-, fenil-, keto-, hidroxil-, karboxil-, amino-, acil-amino-, aril-oxi-, heteroaril-oxi-csoporttal vagy ezek bármilyen kombinációjával szubsztituált lehet. Előnyös cikloalkil-gyűrűk a ciklo-propil-, ciklopentil- és ciklohexilcsoportok.

A „halo-” vagy „halogénatom” klór-, bróm-, fluor- vagy jód-atom. Előnyös halogénatomok a fluor-, klór- és brómatom; előnyösebbek jellemzően a klór- és fluoratom, különösen a fluoratom.

A „halogén-alkil” egyenes, elágazó vagy gyűrűs, egy vagy több halogén szubsztituenssel szubsztituált szénhidrogéncsoport. Előnyösek az 1-12 szénatomos halogén-alkilek; előnyösebbek az 1-6 szénatomos halogén-alkilek; még előnyösebbek az 1-3 szénatomos halogénalkilek. Előnyös halogén szubsztituensek a fluor- és klóratom. A legelőnyösebb halogén-alkilcsoport a trifluor-metilcsoport.

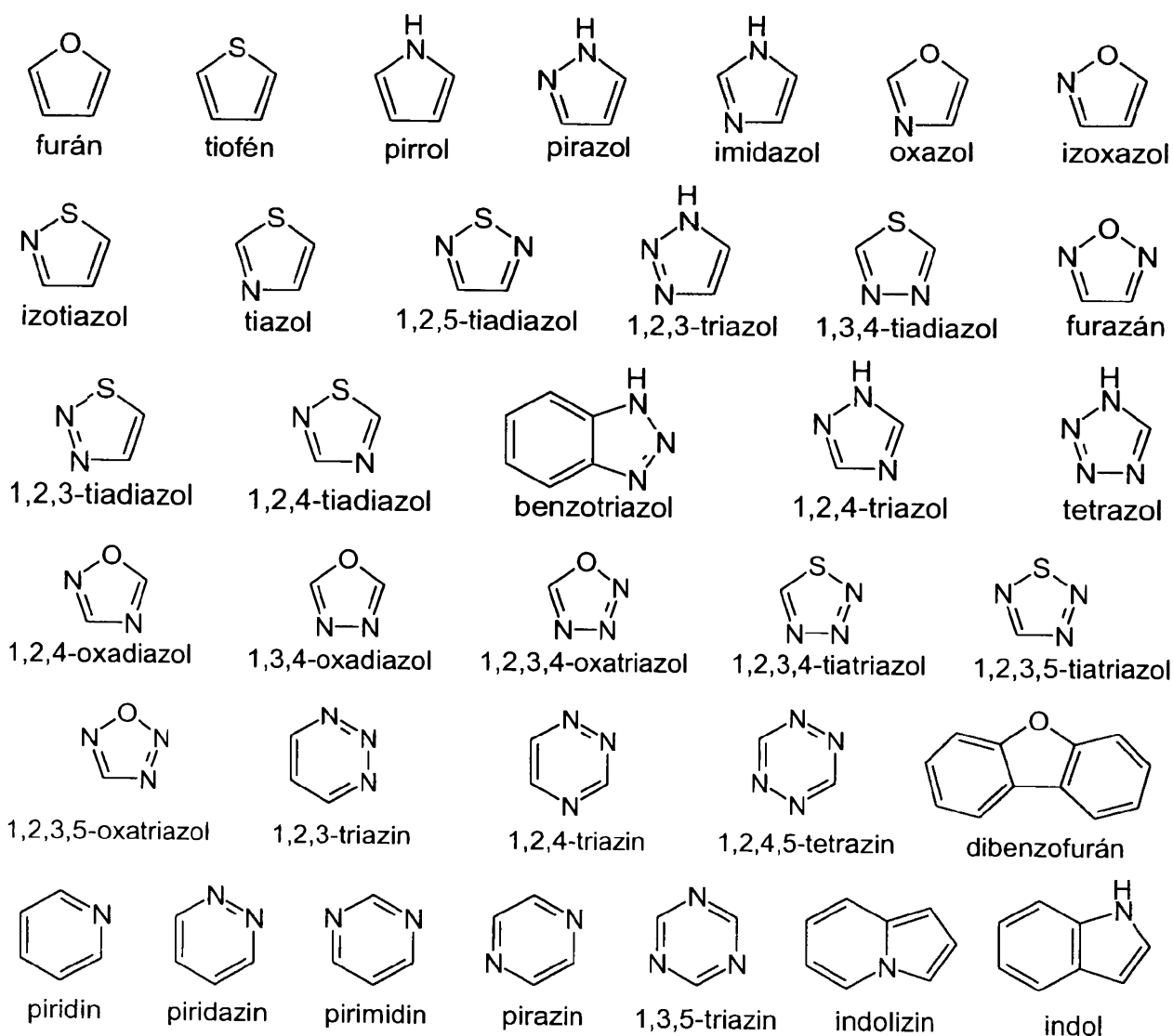
A „heteroatom” nitrogénatom, kénatom vagy oxigénatom. Az egynél több heteroatomot tartalmazó csoportok eltérő heteroatomokat tartalmazhatnak.

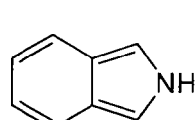
A „heteroalkil” szénatomokat és legalább egy heteroatomot tartalmazó, telített vagy telítetlen lánc, amelyben nincs két szomszédos heteroatom. A heteroalkil-láncok a láncban 2-15, előnyösen 2-10 közötti, előnyösebben 2-5 tag-atomosak (szén- és

heteroatomosak). Azt alkil-oxicsoportok (azaz az -O-alkil- vagy -O-heteroalkil-csoportok) például a heteroalkil-csoportok közé tartoznak. A heteroalkil-láncok egyenesek vagy elágazók lehetnek. Az előnyös elágazó heteroalkil-csoportok egy vagy két elágazással, előnyösen egy elágazással rendelkeznek. Az előnyös heteroalkil-csoportok telítettek. A telítetlen heteroalkil-csoportok egy vagy több szén-szén kettős kötéssel és/vagy egy vagy több szén-szén hármas kötéssel rendelkeznek. Az előnyös telítetlen heteroalkil-csoportok egy vagy két szén-szén kettős kötéssel és/vagy egy vagy több szén-szén hármas kötéssel rendelkeznek. A heteroalkil-láncok szubsztituálatlanok vagy 1-4 szubsztituenssel szubsztituáltak lehetnek. Az előnyös szubsztituált heteroalkil-csoportok mono-, di- vagy triszubsztituáltak. A heteroalkil-csoportok rövidebb alkil-, halogén-alkil-, halogén-, hidroxil-, aril-oxi-, heteroaril-oxi-, acil-oxi-, karboxi-, monociklusos aril-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkil-, spirogyűrű-, amino-, acil-amino-, amid-, keto-, tio-keto-, ciano-csoportokkal vagy ezek bármilyen kombinációjával szubsztituáltak lehetnek.

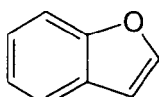
A „heteroaril” egy olyan aromás gyűrű, amely a gyűrűben szénatomokat és körülbelül 1-6 heteroatomot tartalmaz. A heteroaril-gyűrűk monociklusosak vagy kondenzált biciklusos gyűrűrendszerek. A monociklusos heteroaril-gyűrűk a gyűrűben körülbelül 5-9, előnyösen 5 vagy 6 tag-atomosak (szén- és heteroatomosak). A biciklusos heteroaril-gyűrűk a gyűrűben 8-17 tag-atomosak, előnyösen 8-12 tag-atomosak. A biciklusos heteroaril-gyűrűk olyan gyűrűrendszereket tartalmaznak, amelyekben az egyik

gyűrű heteroaril-, a másik gyűrű pedig aril-, heteroaril-, cikloalkil- vagy heterociklusos alkilcsoport. Az előnyös biciklusos heteroaril-gyűrűrendszerek 5-, 6- vagy 7-tagú gyűrűkre kondenzált 5-, 6- vagy 7-tagú gyűrűket tartalmaznak. A heteroaril-gyűrűk szubsztituálatlanok vagy a gyűrűn 1-4 szubsztituenssel szubsztituáltak lehetnek. A heteroaril-csoport halogénnal, ciano-, nitro-, hidroxil-, karboxi-, amino-, acil-amino-, alkil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, fenil-, alkil-oxi-, aril-oxi-, heteroaril-oxicsoporttal vagy ezek bármilyen kombinációjával szubsztituált lehet. Előnyös heteroaril-gyűrűk a következők:

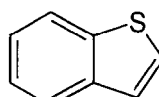




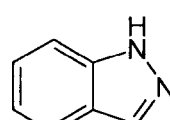
izoindol



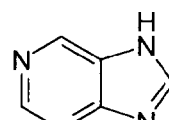
benzofurán



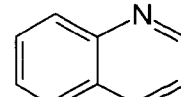
benzotiofén



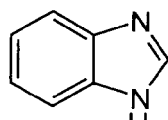
1H-indazol



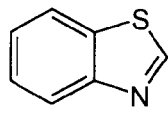
purin



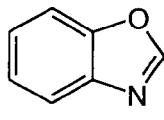
kinolin



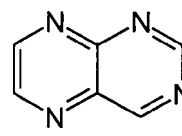
benzimidazol



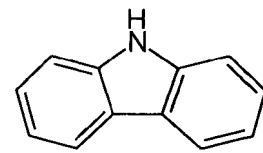
benztiazol



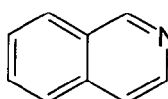
benzoxazol



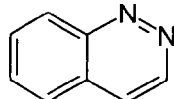
pteridin



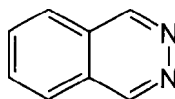
karbazol



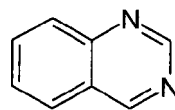
izokinolin



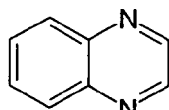
cinnolin



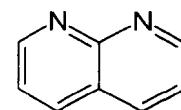
ftálazin



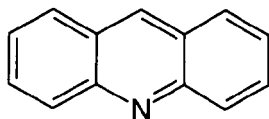
kinazolin



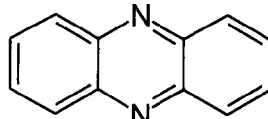
kinoxalin



1,8-naftipiridin



akridin



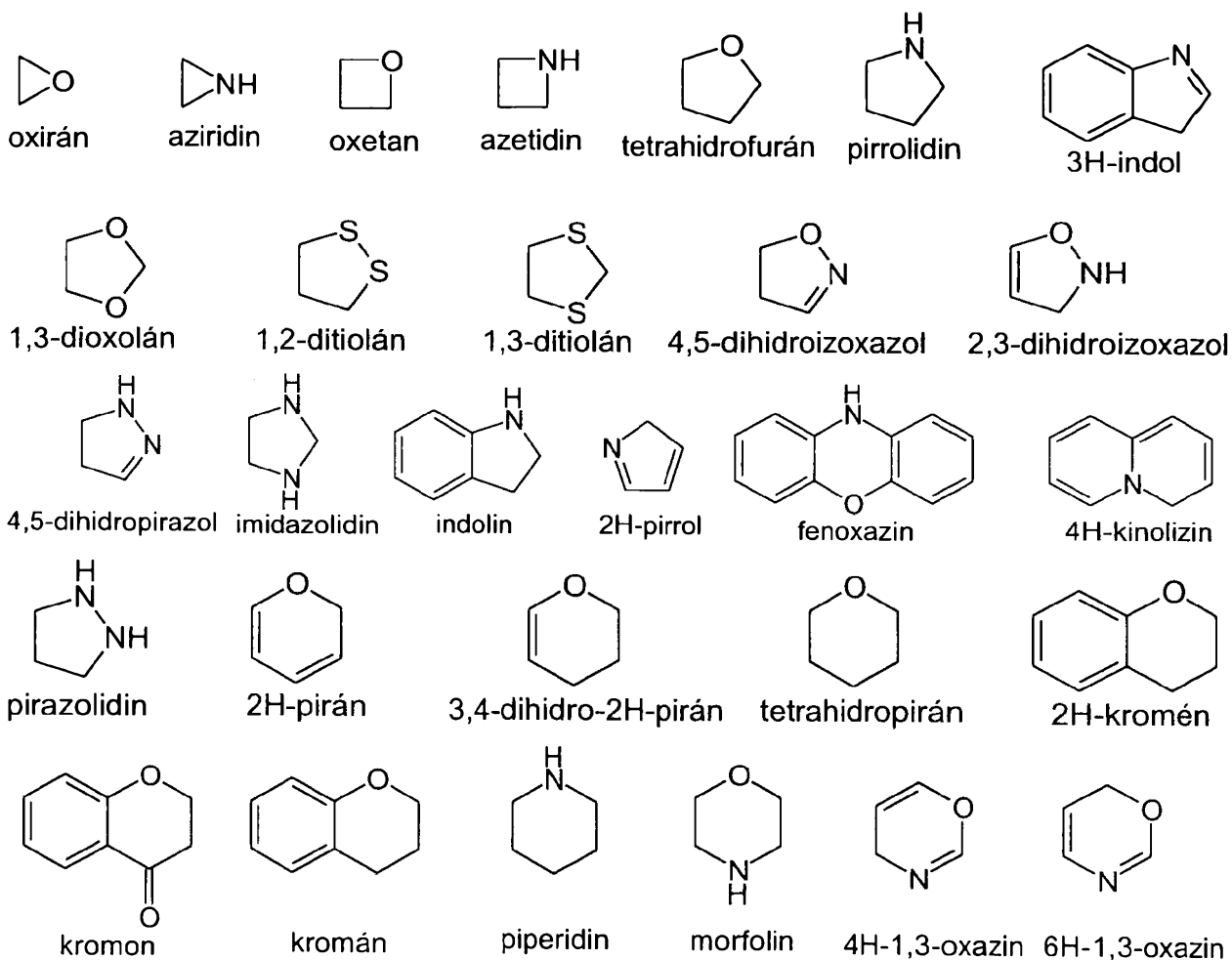
fenazin

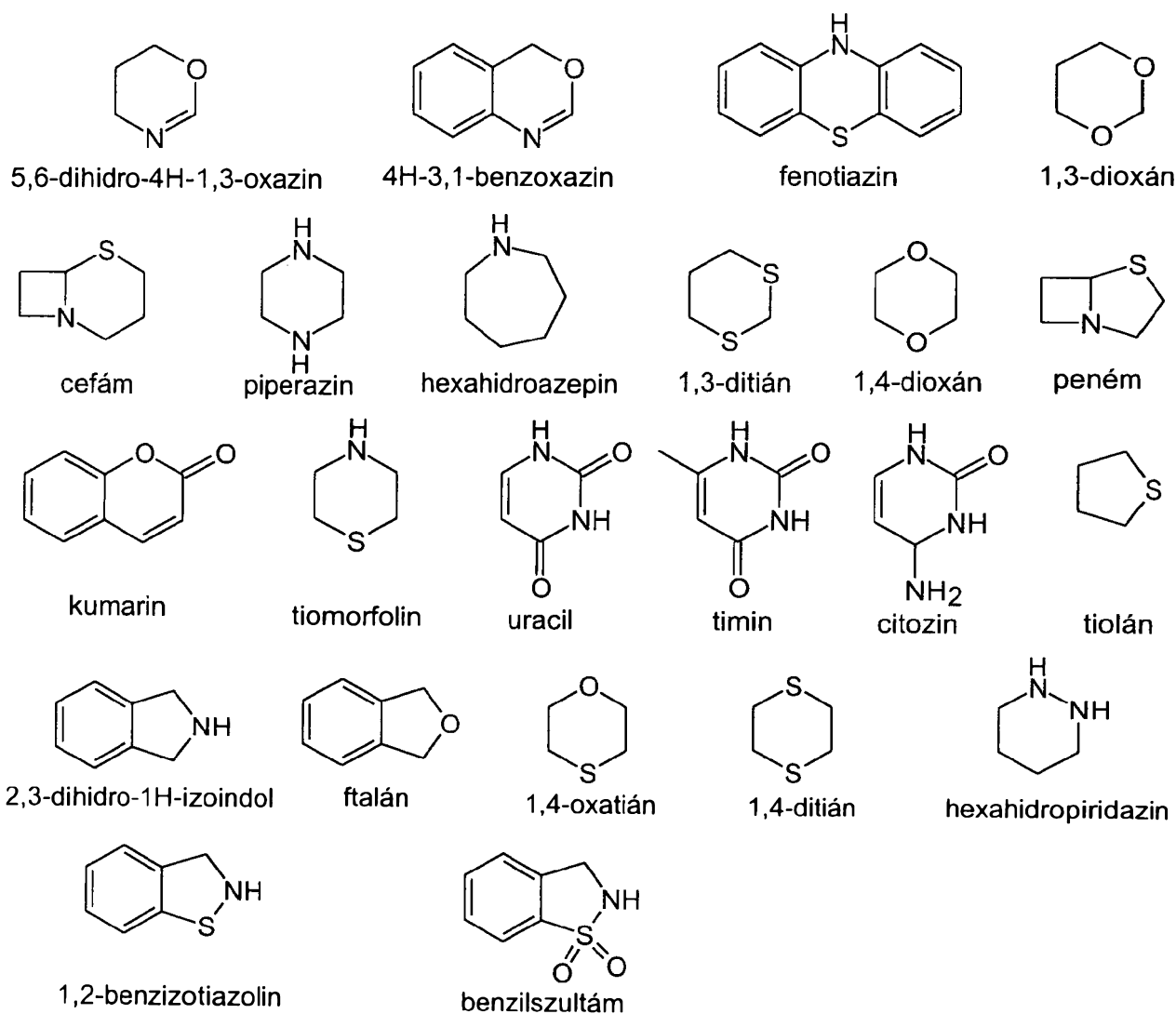
képletű gyűrűcsoportok, de nem korlátozódnak csak ezekre.

A „heteroaril-oxi” egy heteroaril-szubsztituenssel rendelkező oxigéncsoport (azaz -O-heteroarilcsoport). Előnyös heteroaril-oxicsoportok (például) piridil-oxi-, furanil-oxi-, tiofén-oxi-, oxazol-oxi-, tiazol-oxi-, izoxazol-oxi-, pirimidil-oxi-, pirazil-oxi- és benztiazol-oxicsoportok.

A „heterociklusos alkil” egy, a gyűrűben szénatomokat és körülbelül 1-4 (előnyösen 1-3) heteroatomot tartalmazó telített vagy telítetlen gyűrű. A heterociklusos alkil-gyűrűk nem aromásak. A heterociklusos alkil-gyűrűk monociklusosak vagy kondenzált, áthidalt vagy spiro biciklusos gyűrűrendszerek. A monociklusos heterociklusos alkil-gyűrűk a gyűrűben körülbelül 3-9, előnyösen 5-7 tag-atomosak (szén- és heteroatomosak). A biciklusos heterociklusos alkil-gyűrűk a gyűrűben körülbelül 7-17 tag-atomosak, előnyösen 7-12 tag-atomosak. A biciklusos hetero-

ciklusos alkil-gyűrűk kondenzált, spiro- vagy áthidalt gyűrűrendszerek lehetnek. Az előnyös biciklusos heterociklusos alkil-gyűrűk 5-, 6- vagy 7-tagú gyűrűkre kondenzált 5-, 6- vagy 7-tagú gyűrűket tartalmaznak. A heterociklusos alkil-gyűrűk szubsztituátlanok vagy a gyűrűn 1-4 szubsztituenssel szubsztituáltak lehetnek. A heterociklusos alkilcsoport halogénatommal, ciano-, hidrox-, karboxi-, keto-, tio-keto-, amino-, acil-amino-, acil-, amid-, alkil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, fenil-, alkil-oxi-, aril-oxicsoporttal vagy ezek bármilyen kombinációjával szubsztituált lehet. A heterociklusos alkilcsoporton előnyös szubsztituensek a halogénatom és halogén-alkilcsoport. Előnyös heterociklusos alkil-gyűrűk a következők:





képletű gyűrűk, de nem korlátozódnak csak ezekre.

A leírás szerinti értelemben az „emlős metalloproteáz” a leírás „szakterületi” részében közölt proteázoknak felel meg. A találmány szerinti vegyületek előnyösen hatékonyak az „emlős metalloproteáz”-okkal szemben, beleértve az állatokban, előnyösen emlősökben található bármilyen fémtartalmú (előnyösen cink-tartalmú), enzimmel szemben, amely megfelelő vizsgálati körülmények között kollagén, zselatin vagy proteoglikán lebomlásának katalizálására képes. A megfelelő vizsgálati körülményeket megtalálhatjuk például az U.S.P. 4,743,587 számú szabadalmi iratban, amely Cawston, H., et al. eljárására [Anal. Biochem. 99, 340-345

(1979)]; Weingarten H., et al. által [Biochem. Biophys. Res. Comm., 139, 1184-1187 (1984)] közölt szintetikus szubsztrát alkalmazására hivatkozik. Lásd szintén: Knight, C. G. et al., FEBS Letters, 296, 263-266 (1992). Ezen strukturális fehérjék lebomlásának analizálására természetesen bármilyen standard eljárást alkalmazhatunk. A találmány szerinti vegyületek előnyösebben aktívak a metalloproteáz enzimekkel szemben, mint a cinktartalmú proteázok, amelyek az emberi stromelisin-hez vagy bőr fibroblast kollagenázhoz szerkezetben hasonlóak. A bejelentett vegyületeknek metalloproteáz aktivitást gátló képességét természetesen vizsgálhatjuk az előzőekben közölt vizsgálatokkal. Izolált metalloproteáz enzimeket vagy egy sor szövetlebontásra képes enzimet tartalmazó nyers extraktot alkalmazhatunk a találmány szerinti vegyületek gátló aktivitásának megerősítésére.

A „spiro-gyűrű” az alkil- vagy heteroalkilcsoport alkil vagy heteroalkil kétgyökű szubsztituense, amelyben az említett két gyök geminálisan kapcsolódik, és a kétgyökű szubsztituens egy gyűrűt képez, amely gyűrű 4-8, előnyösen 5 vagy 6 tag-atomos (szén- és heteroatomos).

Bár az alkil-, heteroalkil-, cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoportok hidrox-, amino- és amidcsoportokkal szubsztituáltak lehetnek, ahogyan az előzőekben közöltük, a következőket nem vesszük figyelembe a találmányban:

1. Enolok (a hidroxics csoport egy kettőskötéssel bíró szénatomhoz kapcsolódik).
2. Egy kettőskötéssel bíró szénatomhoz kapcsolódó aminocsoportok (kivéve a vinillog-amidokat).

3. Egynél több hidroxí-, amino- vagy amidcsoport kapcsolódik egyetlen szénatomhoz (kivéve azt, ahol két nitrogénatom kapcsolódik egyetlen szénatomhoz, és mind a három atom egy heterociklusos alkil-gyűrűn belül tagatom).
4. Egy olyan szénatomhoz kapcsolódó hidroxí-, amino- vagy amidcsoportok, amelyhez egy heteroatom is kapcsolódik.
5. Egy olyan szénatomhoz kapcsolódó hidroxí-, amino- vagy amidcsoportok, amelyhez egy halogénatom is kapcsolódik.

A „gyógyászati lag elfogadható só” egy bármilyen savas (például hidroxámsav vagy karbonsav) csoporttal képzett kationos só, vagy egy bármilyen bázikus (például amin) csoporttal képzett anionos só. A szakterületen sok ilyen só ismert, ahogyan az 1987. szeptember 11-én WO 87/05297 számon nyilvánosságra hozott nemzetközi szabadalmi bejelentésben közlik, amelyet a leírásban hivatkozásként tekintünk. Előnyös kationos sók az alkálifém- (például nátrium- és kálium-) -só k és alkáliföldfém- (például magnézium- és kalcium-) -só k és a szerves só k. Előnyös anionos só k a halogenidek (például klorid só k), szulfonátok, karboxilátok, foszfátok és hasonló k.

A gyakorlott szakember az ilyen sókat jól ismeri, és akárháy, a szakterületen ismert ilyen só t képes előállítani. Elismert továbbá, hogy a gyakorlott szakember oldhatósági, stabilitási, könnyű formálhatósági és hasonló okokból előnyben részesíthet egy só t a többihez képest. Az ilyen só k meghatározása és optimalizálása a képzett szakember működési területén belüli.

A „biológiailag hidrolizálható amid” egy hidroxámsav tartalmú [azaz az (I) képletben R^1 jelentése hidroxil-amidcsoport] metalloproteáz inhibitor olyan amidja, amely nem zavarja a vegyület inhibíciós aktivitását, vagy amelyet egy állat, előnyösen emlős, előnyösebben ember *in vivo* gyorsan konvertál, aktív metalloproteáz inhibitort nyerve. Ilyen amid származékok például azok az alkil-oxi-amidok, amelyekben az (I) általános képletű hidroxámsav hidroxihidrogénatomját egy alkilcsoporttal helyettesítjük, és azok az acil-oxi-amidok, amelyekben a hidroxihidrogénatomot egy acilcsoporttal helyettesítjük [azaz $R-C(=O)-$ általános képletű csoport].

A „biológiailag hidrolizálható hidroximid” egy hidroxámsav tartalmú metalloproteáz inhibitor olyan imidje, amely nem zavarja ezen vegyületek metalloproteáz inhibíciós aktivitását, vagy amelyet egy állat, előnyösen emlős, előnyösebben ember *in vivo* gyorsan konvertál, aktív (I) általános képletű vegyületet nyerve. Ilyen imid származékok például azok, amelyekben az (I) általános képletű hidroxámsav aminhidrogénatomját egy alkilcsoporttal helyettesítjük, [azaz $R-C(=O)-$ általános képletű csoport].

A „biológiailag hidrolizálható észter” egy karbonsav tartalmú [azaz az (I) általános képletben R^1 jelentése hidroxicssoport] metalloproteáz inhibitor olyan észtere, amely nem zavarja ezeknek a vegyületeknek metalloproteáz inhibíciós aktivitását, vagy amelyet egy állat *in vivo* gyorsan konvertál, aktív metalloproteáz inhibitort nyerve. Ilyen észterek a rövidebb alkilészterek, rövidebb acil-oxi-alkilészterek (például acetoximetil-, acetoxietil-, amino-karbonil-oximetil-, pivaloil-oximetil- és pivaloil-oxietilészterek), laktonilészterek (például

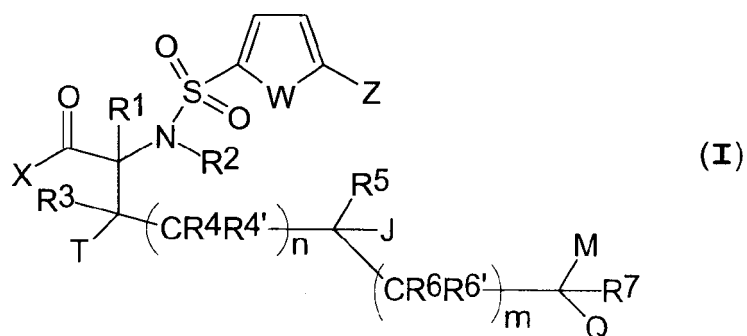
ftalidil- és tio-ftalidil-észterek), rövidebb alkil-oxi-acil-oxi-alkil-észterek (például metoxi-karbonil-oxi-metil-, etoxi-karbonil-oxi-etil és izopropoxi-karbonil-oxi-etil-észterek), alkil-oxi-alkil-észterek, kolin-észterek és alkil-acil-amino-alkil-észterek (például acetamid-metil-észterek).

A „szolvát” egy komplex, amelyet egy oldott anyag (például metalloproteáz inhibitor) és egy oldószer (például víz) elegyítésével képezünk. Lásd J. Honig et al., The Van Nostrand Chemist's Dictionary, 650 (1953). A találmány szerint alkalmazott gyógyszerilag elfogadható oldószerek azok, amelyek nem zavarják a metalloproteáz inhibitor biológiai aktivitását (például víz, etanol, ecetsav, N,N-dimetil-formamid és a gyakorlott szakemberek által ismert vagy gyorsan meghatározott egyéb oldószerek.)

Az „optikai izomer”, „sztereoizomer”, „diasztereomer” kifejezések a standard, szakterületen ismert értelmezésűek (lásd például Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 11th Ed.). A találmány szerinti vegyületek speciális védett formáinak és egyéb származékainak szemléltetését nem szánjuk korlátozásul. Egyéb alkalmazható védőcsoportok, sóformák, stb. a gyakorlott szakember képességein belül találhatóak.

II. Vegyületek

A találmány az



általános képletű vegyületekre – amelyekben

- (A) X jelentése hidroxil- és hidroxil-amidcsoport; vagy amikor J jelentése $-D-(CR^{14}R^{14'})_tR^{15}$ általános képletű csoport, amelyben D jelentése oxigénatom, ahogyan a későbbiekben definiáljuk, akkor X jelentése adott esetben meglévő kovalens kötés, amely J-vel összekapcsolódva 5-9-tagú gyűrűt képez; (X jelentése előnyösen hidroxics csoport);
- (B) W jelentése kénatom, oxigénatom, $-N(R^{32})-$, $-C(R^{32})=C(R^{32'})-$, $-N=C(R^{32})-$ és azocsoport [előnyösen kénatom vagy $-C(R^{32})=C(R^{32'})-$ általános képletű csoport], amelyben az egyes R^{32} és $R^{32'}$ csoportokat egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport közül választjuk ki (előnyösen hidrogénatom);
- (C) R^1 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, alkil-oxi-, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, cikloalkil-, heterociklusos alkil-, aril-, aril-alkil-, heteroaril-, heteroaril-alkil- és halogénatom (előnyösen hidrogénatom vagy alkilcsoport, előnyösebben hidrogénatom);
- (D) R^2 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, aril-, aril-alkil-, heteroaril-, heteroaril-alkil-, cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport (előnyösen hidrogénatom vagy alkilcsoport, előnyösebben hidrogénatom);
- (E) T jelentése $-(CR^8R^8')_p-A-(CR^{8''}R^{8'''})_qR^9$ általános képletű csoport – amelyben

(1) p értéke körülbelül 0-4 közötti (előnyösen 0 vagy 1);

- (2) q értéke körülbelül 0-4 közötti (előnyösen 0 vagy 1);
- (3) R^8 , $R^{8'}$, $R^{8''}$ és $R^{8'''}$ jelentése egyenként, egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroalkil-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkilcsoport, halogénatom és halogén-alkilcsoport (előnyösen hidrogénatom);
- (4) R^9 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, cikloalkil-, heterociklusos alkil-, aril-, heteroaril-csoport és halogénatom (előnyösen hidrogénatom, kisebb alkil- vagy arilcsoport); és
- (5) A jelentése kovalens kötés; oxigénatom; $-SO_r-$ általános képletű csoport, amelyben r értéke 0, 1 vagy 2 (előnyösen 0 vagy 2); és $-NR^{10}$ általános képletű csoport, amelyben R^{10} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport (előnyösen kisebb alkilcsoport), vagy R^{10} összekapcsolódhat R^9 csoporttal, 5-8-tagú (előnyösen 5 vagy 6-tagú), és 1-3 heteroatomot (előnyösen 1 vagy 2) heteroatomot tartalmazó gyűrűt képezve; azzal a fenntartással, hogy amikor p értéke 0, akkor A jelentése kovalens kötés;
- (F) R^3 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroalkil-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkilcsoport, halogénatom és halogén-alkilcsoport (előnyösen hidrogénatom vagy kisebb alkilcsoport);
- (G) az egyes R^4 és $R^{4'}$ csoportok jelentése egymástól függetlenül

hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroalkil-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkilcsoport, halogénatom, halogén-alkil-, hidroxil- és alkoxycsoport (előnyösen hidrogénatom); és n értéke körülbelül 0-4 közötti (előnyösen 0 vagy 1, előnyösebben 0);

(H) R^5 jelentése $-(CR^{11}R^{11'})_sR^{12}$ általános képletű csoport, amelyben

- (1) s értéke körülbelül 0-4 közötti (előnyösen 0 vagy 1);
- (2) az egyes R^{11} és $R^{11'}$ csoportok jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroalkil-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkilcsoport, halogénatom és halogén-alkilcsoport (előnyösen hidrogénatom);
- (3) R^{12} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, cikloalkil-, heterociklusos alkil-, aril-, heteroarilcsoport, halogénatom és GR^{13} általános képletű csoport, amelyben G jelentése oxigénatom vagy kénatom, és R^{13} jelentése hidrogénatom, alkil- és arilcsoport;

(I) J jelentése $-D-(CR^{14}R^{14'})_tR^{15}$ általános képletű csoport, amelyben

- (1) t értéke körülbelül 0-4 közötti (előnyösen 0 vagy 1);
- (2) D jelentése oxigénatom, $-SO_u-$ általános képletű csoport, amelyben u értéke 0-2 közötti (előnyösen 0 vagy 2); és $-NR^{16}$ általános képletű csoport, amelyben R^{16} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil- és hetero-

ciklusos alkilcsoport (előnyösen kisebb alkilcsoport), vagy R^{16} összekapcsolódhat R^{15} csoporttal, 5-8-tagú (előnyösen 5 vagy 6-tagú), és 1-3 (előnyösen 1 vagy 2) heteroatomot tartalmazó gyűrűt képezve;

- (3) az egyes R^{14} és $R^{14'}$ csoportok jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroalkil-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkilcsoport, halogénatom és halogén-alkilcsoport (előnyösen hidrogénatom); és
- (4) R^{15} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, cikloalkil-, heterociklusos alkil-, aril- és heteroarilcsoport (előnyösen hidrogénatom, kisebb alkil-, aril- és heteroarilcsoport), vagy R^{15} összekapcsolódhat R^{13} csoporttal, egy adott esetben szubsztituált 5-9 tagú, amelyek közül 2-3 heteroatom, gyűrűt képezve;
- (J) az egyes R^6 és $R^{6'}$ csoportok jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroalkil-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkilcsoport, halogénatom, halogén-alkil-, hidroxil- és alkoxycsoport (előnyösen hidrogénatom); és m értéke körülbelül 0-4 közötti (előnyösen 0 vagy 1, előnyösebben 0);
- (K) R^7 jelentése $-(CR^{17}R^{17'})_vR^{18}$ általános képletű csoport, amelyben
- (1) v értéke körülbelül 0-4 közötti (előnyösen 0 vagy 1);
 - (2) az egyes R^{17} és $R^{17'}$ csoportok jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, a-

- ril-, heteroalkil-, heteroaril-, cikloalkil-, hetero-
ciklusos alkilcsoport, halogénatom és halogén-alkil-
csoport (előnyösen hidrogénatom);
- (3) R^{18} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-,
heteroalkil-, halogén-alkil-, cikloalkil-, heterociklu-
sos alkil-, aril-, heteroarilcsoport és halogénatom
(előnyösen hidrogénatom vagy kisebb alkilcsoport);
- (L) M jelentése $-E-(CR^{19}R^{19'})_wR^{20}$ általános képletű csoport,
amelyben
- (1) w értéke körülbelül 0-4 közötti (előnyösen 0 vagy 1);
- (2) E jelentése oxigénatom, $-SO_x-$ általános képletű cso-
port, ahol x értéke 0-2 közötti (előnyösen 0 vagy 2);
és $-NR^{21}$ általános képletű csoport, amelyben R^{21} jelen-
tése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, hetero-
alkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil- és heterociklu-
sos alkilcsoport (előnyösen kisebb alkilcsoport), vagy
 R^{21} összekapcsolódhat R^{20} -szal, 5-8-tagú (előnyösen 5
vagy 6-tagú), és 1-3 (előnyösen 1 vagy 2) heteroatomot
tartalmazó gyűrűt képezve;
- (3) az egyes R^{19} és $R^{19'}$ csoportok jelentése egymástól füg-
getlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, a-
ril-, heteroalkil-, heteroaril-, cikloalkil-, hetero-
ciklusos alkilcsoport, halogénatom és halogén-alkil-
csoport (előnyösen hidrogénatom); és
- (4) R^{20} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-,
heteroalkil-, halogén-alkil-, cikloalkil-, heterociklu-
sos alkil-, aril- és heteroarilcsoport (előnyösen ki-
sebb alkil-, aril- és heteroarilcsoport);

(M) Q jelentése $-G'-(CR^{22}R^{22'})_yR^{23}$ általános képletű csoport, amelyben

- (1) y értéke körülbelül 0-4 közötti (előnyösen 0 vagy 1);
- (2) G' jelentése kovalens kötés, oxigénatom, $-SO_z-$ általános képletű csoport, ahol z értéke 0-2 közötti (előnyösen 0 vagy 2); és NR^{24} általános képletű csoport, amelyben R^{24} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport (előnyösen kisebb alkilcsoport), vagy R^{24} összekapcsolódhat R^{22} -vel, egy 5-8-tagú (előnyösen 5 vagy 6-tagú), és 1-3 (előnyösen 1 vagy 2) heteroatomot tartalmazó gyűrűt képezve;
- (3) az egyes R^{22} és $R^{22'}$ csoportok jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroalkil-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkilcsoport, halogénatom és halogén-alkilcsoport (előnyösen hidrogénatom); és
- (4) R^{23} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, cikloalkil-, heterociklusos alkil-, aril- és heteroarilcsoport (előnyösen hidrogénatom, kisebb alkil-, aril- és heteroarilcsoport), vagy R^{23} összekapcsolódhat R^{20} -szal, egy 5-8 tagú (előnyösen 5 vagy 6 tagú), 1-3 (előnyösen 1 vagy 2) heteroatomot tartalmazó gyűrűt képezve; és

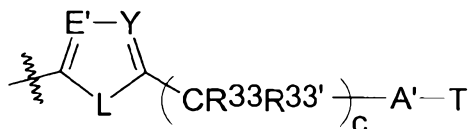
(N) Z jelentése

- (1) cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport;
- (2) $-D'-(CR^{25}R^{25'})_aR^{26}$ általános képletű csoport, amelyben

- (a) a értéke körülbelül 0-4 közötti (előnyösen 0 vagy 1);
- (b) amennyiben a értéke körülbelül 0-4 közötti, akkor D' jelentése acetilén-, metilén-csoport, oxigén-atom, kénatom, és amennyiben a értéke körülbelül 1-4 közötti, akkor D' jelentése acetilén-, etilén-, azocsoport, oxigénatom, kénatom és szulfo-nilcsoport (előnyösen acetilén-, etilén-csoport, oxigénatom vagy kénatom);
- (c) az egyes R^{25} és $R^{25'}$ csoportok jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroalkil-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkilcsoport, halogénatom, halogén-alkil-, hidroxil- és alkoxycsoport (előnyösen hidrogénatom vagy kisebb alkilcsoport); és
- (d) R^{26} jelentése hidrogénatom, aril-, heteroaril-, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, heterociklusos alkil- és cikloalkilcsoport (előnyösen aril-, heteroaril-, heterociklusos alkil- vagy cikloalkilcsoport); és amennyiben D' jelentése acetilén- vagy etilén-csoport, akkor R^{26} jelentése $-\text{CONR}^{27}\text{R}^{27'}$ általános képletű csoport is lehet, amelyben
 - (i) R^{27} és $R^{27'}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, halogén-alkil-, heteroalkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport, vagy

- (ii) az R^{27} és $R^{27'}$ általános képletű csoport az-
 zal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kö-
 tődnek, összekapcsolódnak egy 5-8 (előnyösen
 5 vagy 6) gyűrűatomos, amelyek közül 1-3
 (előnyösen 1 vagy 2) heteroatom, adott eset-
 ben szubsztituált heterociklusos gyűrű képzé-
 sére;
- (3) $-NR^{28}R^{28'}$ általános képletű csoport, amelyben
- (a) R^{28} és $R^{28'}$ jelentése egymástól függetlenül hidro-
 génatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-,
 halogén-alkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil- és
 heterociklusos alkilcsoport (előnyösen hidrogén-
 atom, alkil- vagy arilcsoport) és
 $-C(O)-Q'-(CR^{29}R^{29'})_bR^{30}$ általános képletű csoport,
 amelyben
- (i) b értéke körülbelül 0-4 közötti (előnyösen 0
 vagy 1);
- (ii) Q' jelentése kovalens kötés és $-NR^{31}-$ általá-
 nos képletű csoport (előnyösen kovalens kö-
 tés), és
- (iii) minden egyes R^{29} és $R^{29'}$ jelentése egymástól
 függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-,
 alkinil-, aril-, heteroalkil-, heteroaril-,
 cikloalkil-, heterociklusos alkil-, halogén-
 atom, halogén-alkil-, hidroxil- és alkoxi-
 csoport (előnyösen hidrogénatom vagy kisebb
 alkilcsoport), R^{30} és R^{31} jelentése (i)

(b) R^{28} és $R^{28'}$ általános képletű csoport azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kötődnek, összekapcsolódnak egy 5-8 (előnyösen 5 vagy 6) gyűrűatomos, amelyek közül 1-3 (előnyösen 1 vagy 2) heteroatom, adott esetben szubsztituált heterociklusos gyűrű képzésére; és



73.235/BE

- (4) (a) E' és Y egymástól függetlenül -CH- képletű csoport és nitrogénatom;
- (b) L jelentése kénatom, oxigénatom, $-N(R^{35})-$, $-C(R^{35})=C(R^{35})-$, $-N=(R^{35})-$ általános képletű csoport és azocsoport [előnyösen $-N=(R^{35})-$ vagy $-C(R^{35})=C(R^{35})-$ általános képletű csoport], amelyekben R^{35} és $R^{35'}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport (előnyösen hidrogénatom vagy kisebb alkilcsoport);
- (c) c értéke körülbelül 0-4 közötti (előnyösen 0 vagy 1);
- (d) minden egyes R^{33} és $R^{33'}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroalkil-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkilcsoport, halogénatom, halogén-alkil-, hidroxil- és alkoxycsoport (előnyösen hidrogénatom vagy kisebb alkilcsoport);
- (e) A' jelentése kovalens kötés, oxigénatom, $-SO_d-$ általános képletű csoport, karbonilcsoport, $-C(O)NR^{36}-$, $NR^{36}-$ és $-NR^{36}C(O)-$ általános képletű csoport [előnyösen oxigénatom, kénatom, $-SO_d-$, $-C(O)NR^{36}-$, $NR^{36}-$ és $NR^{36}C(O)-$ általános képletű csoport; előnyösebben oxigénatom]; ahol d értéke 0-2 közötti és R^{36} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroalkil-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkil-, halo-

gén-alkilcsoport (előnyösen kisebb alkil- vagy arilcsoport); és

- (f) T' jelentése $-(C R^{37}R^{37'})_e-R^{38}$ általános képletű csoport, amelyben e értéke 0-2 közötti (előnyösen 0 vagy 1); minden egyes R^{37} és $R^{37'}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroalkil-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkilcsoport, halogénatom, halogén-alkil-, hidroxil-, alkoxil- és aril-oxics csoport (előnyösen hidrogénatom vagy kisebb alkilcsoport); és R^{38} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinilcsoport, halogénatom, heteroalkil-, halogén-alkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport (előnyösen kisebb alkil- vagy arilcsoport); vagy R^{36} és R^{38} , azokkal az atomokkal együtt, amelyekhez kötődnek, egy 5-8 atomot (előnyösen 5 vagy 6 atomot), amelyek közül 1-3 (előnyösen 1 vagy 2) heteroatom, tartalmazó gyűrűt képezve összekapcsolódnak —

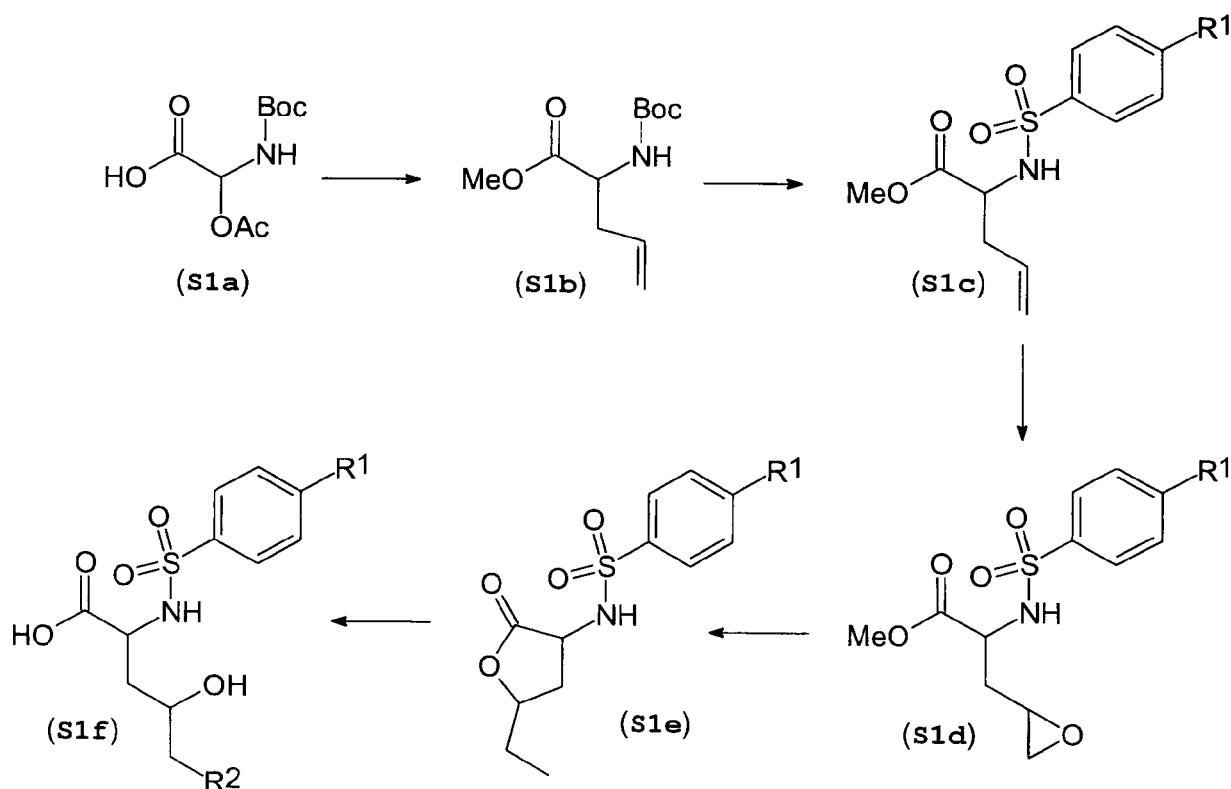
vagy az (I) általános képletű vegyületek optikai izomereire, diasztereomereire vagy enantiomereire vagy azok gyógyászati lag elfogadható sóira vagy biológiailag hidrolizálható amidjaira, észtereire vagy imidjeire vonatkozik.

III. A vegyületek előállítás:

A találmány szerinti vegyületeket több eljárás alkalmazásával is előállíthatjuk. A találmány szerinti vegyületek előállí-

tásánál alkalmazott kiindulási anyagok ismertek, ismert eljárásokkal előállíthatók, vagy beszerezhetők a kereskedelemben. A különösen előnyös szintéziseket a következő általános reakcióvázlatokban közöljük. (A reakcióvázlatokban szemléltetésként alkalmazott R csoportok nem szükségszerűen korrelálnak az (I) általános képletű vegyületek különböző vonatkozásainak közlésekor alkalmazott illetve R csoportokkal. Vagyis az (I) általános képletben levő R^1 csoport például nem azonos az itt szereplő R^1 csoporttal.) A találmány szerinti vegyületek előállításához speciális példákat a későbbiekben, a VIII. szakaszban közlünk.

1. reakcióvázlat



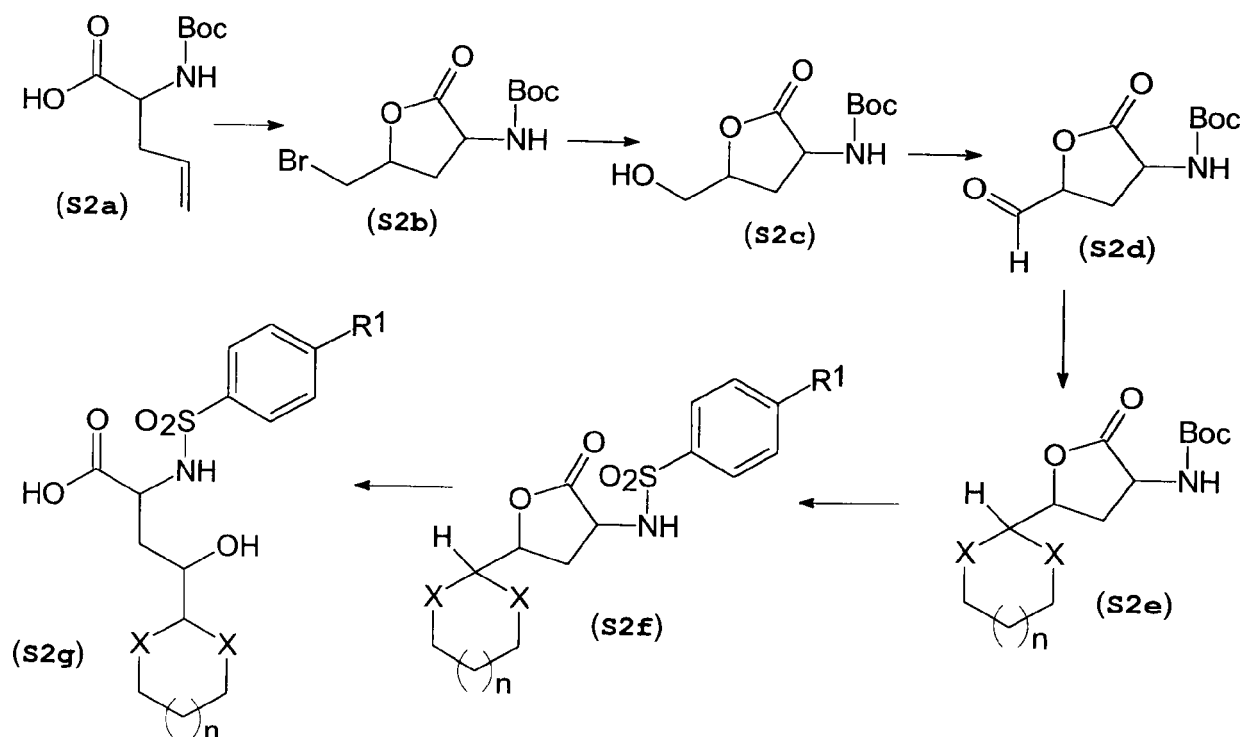
Az 1. reakcióvázlatban a kiindulási anyagként közölt **S1a** acetátot kereskedelemről beszerezhető forrásokból előállíthatjuk, és a megfelelő allil-származékká, például **S1b**-vé a Tet-

rahedron Lett. 35 (22), 3669 (1994) közleményben leírtak szerint konvertáljuk.

Az alkén további funkcionálisítását a szakember előtt jól ismert eljárások alkalmazásával végezhetjük el. Ilyen eljárást alkalmazhatunk az 1. reakcióvázlatban közölt **S1d** epoxid funkciós-csoportok széles tartományának elérésére, de nem korlátozódunk azokra. Az **S1e** laktonnak jól ismert eljárásokkal való előállítására azután az epoxid gyűrűn a nukleofil addíció néhány formája mehet végbe.

Az **S1e** típusú vegyületeknél az észter funkciós-csoportot szükség szerint átészterezhetjük, elszappanosíthatjuk savvá vagy hidroxámsav nyeréséhez bázikus hidroxil-ammal reagáltathatjuk.

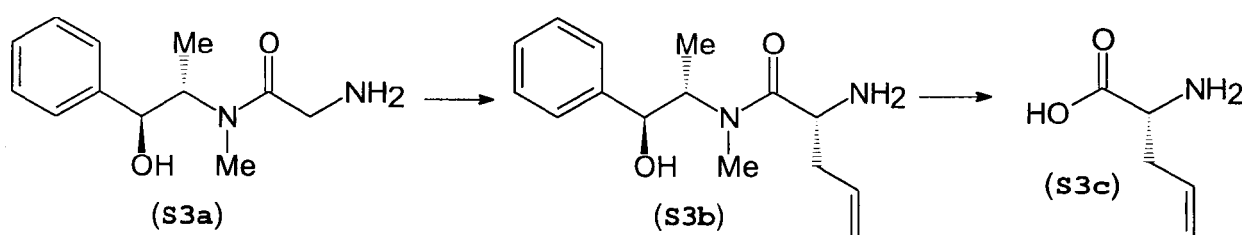
2. reakcióvázlat



A 2. reakcióvázlatban az **S2a** allil-glicint ismert eljárás alkalmazásával **S2d** aldehiddé konvertáljuk [Kurokawa et al.,

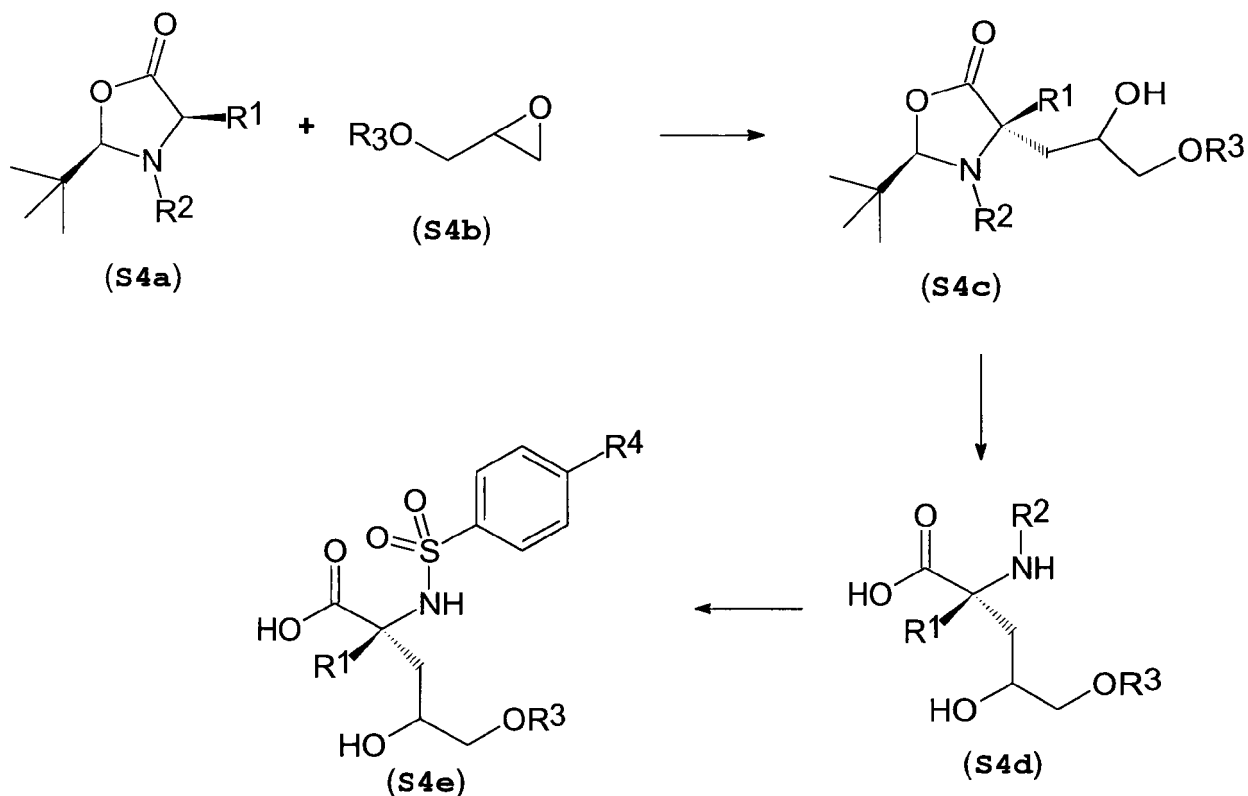
Tetrahedron, 49, 6195 (1993)]. Az aldehidet azután ismert védőcsoportos eljárásokkal a megfelelő **S2e** acetállá, aminállá vagy tio-acetállá transzformáljuk. Az amin védőcsoportot azután eltávolíthatjuk, és hozzáadhatjuk a szulfonamid-csoportot. A laktont azután az igényelt **S2g** karbonsavvá transzformáljuk.

3. reakcióvázlat



Az **S3a** aminosav kondenzátumból létrejött anionnak különböző elektrofilekre való nukleofil addíciója jól ismert eljárás az **S3c** típusú aminosavak aszimmetrikus úton való létrehozására [Myers et al., J. Am. Chem. Soc., 119, 656 (1997)]. Ezeket azután jól ismert eljárások szerint funkcionálizálhatjuk, és átvihetjük a találmány oltalmi körében levő vegyületsorozat előállítására, ahogyan az előzőekben közöltük.

4. reakcióvázlat



Az **S4a** oxazolidinont átalakíthatjuk alumínium-enoláttá, amelyet azután a megfelelő **S4b** epoxiddal reagáltathatunk az **S4c** alkoholnak ismert eljárás alkalmazásával való előállításához [Smith et al., J. Am. Chem. Soc., 117, 11113 (1995)]. Az **S4c** alkoholt azután jól ismert technikákkal tovább alakíthatjuk **S4d** aminosavvá. Az **S4e** anyag előállításához a vegyület végső átalakítását az 1. reakcióvázlatban közöltekkel azonos módon végezhetjük.

Az előző reakcióvázlatok útmutatásának alkalmazásával hasonló módon egy sor vegyületet előállíthatunk.

Megállapítható, hogy a szultám-észter képzése alatt előnyös egy védőcsoport alkalmazása bármilyen reakcióképes funkciós-csoporthoz, például karboxi-, hidroxil- és hasonló csoportokhoz. Ez a gyakorlott szakember rendes gyakorlatán jóval belül található

standard gyakorlat.

Az előző reakcióvázlatban, ahol R jelentése alkil-oxi- vagy alkil-tiocsoport, ott a megfelelő hidroxil- vagy tiol-vegyületek a végső vegyületekből egy standard dezalkilezési eljárás alkalmazásával származnak [Bhatt et al., *Syntesis*, 249-281 (1983)].

Ezeket a műveleteket változtathatjuk az kívánt termék kizárólagos előállítására. A gyakorlott szakember elismeri, hogy bármilyen sikeres szintézisnél fontos komponens a reagensek, oldószerek és hőmérsékletek hozzáértő megválasztása.

Elismert, hogy a szerves kémiában jártas szakember további utasítás nélkül könnyen kivitelezheti szerves vegyületek standard manipulációit; vagyis az ilyen manipulációk kivitelezése jóval a gyakorlott szakember hatáskörén és gyakorlatán belül található. Ezek, a karbonil-vegyületek redukálása megfelelő alkohollá, hidroxycsoportok és hasonlóak oxidálása, acilezések, mind elektrofil, mind nukleofil aromás szubsztitúciók, éterezések, észterezés és elszappanosítás és hasonlóak. Ezen manipulációkat standard szövegekben közlik, például March, *Advanced Organic Chemistry* (Wiley)-ben; Carey and Sundberg, *Advanced Organic Chemistry* (Vol. 2)-ben és egyéb szakirodalmi közleményekben, amelyeket a szakemberek ismernek.

A gyakorlott szakember azt is gyorsan felismeri, hogy bizonyos reakciókat akkor végez ki a legjobban, amikor a molekulán található egyéb potenciálisan reakcióképes funkciós-csoportokat elfedi vagy védi, így elkerül bármilyen nemkívánatos mellékreakciót és/vagy növeli a reakció kitermelését. A gyakorlott szakember gyakran alkalmaz védőcsoportokat az ilyen megnövelt kiter-

melések megvalósításához vagy a nemkívánatos reakciók elkerüléséhez. Ezek a reakciók a szakirodalomban megtalálhatók, és a gyakorlott szakember hatáskörén is jóval belül találhatók. Ezen manipulációk sok példáját megtalálhatjuk például T. Green, *Protecting Groups in Organic Synthesis*-ben. A reakcióképes oldalláncokkal rendelkező kiindulási anyagokként alkalmazott aminosavakat természetesen blokkoljuk a nemkívánatos mellékreakciók megakadályozására.

A találmány szerinti vegyületek egy vagy több királis központtal rendelkezhetnek. Ennek eredményeként az ember szelektíven előállíthat egy optikai izomert, beleértve diasztereomert és enantiomert, egy másikkal szemben, például királis kiindulási anyagokkal, katalizátorokkal vagy oldószerekkel, vagy egyszerre előállíthat mind sztereoizomereket, mind optikai izomereket, beleértve diasztereomereket és enantiomereket (racém keverék). Mivel a találmány szerinti vegyületek létezhetnek racém keverékeként, az optikai izomerek – beleértve diasztereomereket és enantiomereket – vagy sztereo-izomerek keverékeit ismert eljárások, például királis sók, királis kromatográfia és hasonló alkalmazásával szétválaszthatjuk.

Ezen kívül az is elismert, hogy az egyik optikai izomer – beleértve diasztereomer és enantiomer – vagy sztereo-izomer a másikhoz képest kedvezőbb tulajdonságokkal rendelkezhet. Így, amikor a szabadalmi leírásban közlünk és igényt jelentünk be, amikor egy racém keveréket közlünk, az világosan magában foglalja a közölt, valamint igényelt, a másiktól lényegében mentes, mind optikai izomereket – beleértve diasztereomereket és enantiomereket – mind a sztereo-izomereket.

IV. Alkalmazási eljárások

A testben található metalloproteázok (MP-k) részben a sejten kívüli fehérjéket és glükoproteineket tartalmazó sejten kívüli mátrix lebontásával működnek. A metalloproteázok inhibitorai, a legalább részben ilyen fehérjék és glükoproteinek lebomlása által okozott betegségek kezelésére alkalmazhatók. Ezek a fehérjék és glükoproteinek fontos szerepet játszanak a testben a méret, alak, a szövetszerkezet és stabilitás fenntartásában. Ennélfogva az MP-k közvetlenül érintettek a szövet újramodellezésben.

Ennek az aktivitásnak eredményeként állítjuk, hogy az MP-k sok zavarnál aktívak, amelyek érintettek akár: (1) szövetek lebontásában, beleértve a szembetegségeket; degeneratív betegségeket, például ízületi gyulladást, sclerosis multiplexet és hasonlókat; és a testben levő szövetek daganatos elváltozását vagy mobilitását; akár (2) a szövetek újra modellezésénél, beleértve a szívbetegéset, fibrózis betegséget, hegesedést (scarring), jóindulatú hyperplasia-t és hasonlókat.

A találmány szerinti vegyületek megakadályozzák vagy kezelik az MP-k nemkívánatos vagy emelt aktivitásával jellemzett zavarokat, betegségeket és/vagy nemkívánatos állapotokat. A vegyületeket például azoknak az MP-knek gátlására alkalmazhatjuk, amelyek:

1. elpusztítják a strukturális fehérjéket (azaz a szövet-stabilitást és -szerkezetet fenntartó fehérjéket);
2. zavarják az egymásközti/sejten belüli jelzéseket, beleértve a citokin felszabályozásban érintetteket és/vagy a citokin kezelést és/vagy gyulladást, a szövet lebom-

lást és egyéb betegségeket [Mohler KM, et al., Nature, 370, 218-220 (1994), Gearing AJH, et al., Nature, 370, 555-557 (1994), McGeehan GM, et al., Nature, 370, 558-561 (1994)], és/vagy

3. elősegítik a nemkívánatos folyamatokat a kezelendő betegségben, például a sperma érési folyamatokban, tojás megtermékenyítésben és hasonlóknban.

A leírás szerinti értelemben az „MP-vel kapcsolatos zavar” vagy az „MP-vel kapcsolatos betegség” olyan dolog, amely a betegség vagy zavar biológiai megnyilvánulásában; a zavarhoz vezető biológiai kaszkádban; vagy a zavar szimptomájaként nemkívánatos vagy emelt MP aktivitást foglal magában. Az MP-nek ez az „érintettsége”:

1. A nem kívánatos vagy emelt MP aktivitást, mint a zavar vagy biológiai megnyilvánulás egyik „okát”, az aktivitás akár genetikailag növelt, fertőzéssel, autoimmunitással, traumával, biomechanikai okok, életvitel (például elhízottság) akár néhány egyéb ok által kiváltott;
2. Az MP a betegség vagy zavar megfigyelhető megnyilvánulásának részét alkotja. Vagyis a betegség vagy zavar, mérhető a megnőtt MP aktivitásban kifejezve. Klinikai szempontból a nemkívánatos vagy emelt MP aktivitás jelzi a betegséget, de az MP-knek nem szükséges a betegség vagy zavar „próbájának” lenni; vagy
3. A nemkívánatos vagy emelt MP aktivitás annak a biokémiai vagy sejt kaszkádnak része, amely a betegséget vagy

zavart eredményezi vagy azzal kapcsolatos. Ebben a vonatkozásban az MP aktivitás gátlása zavarja a kaszkádot és így szabályozza a betegséget.

A „kezelés” kifejezés a leírás szerinti értelemben egy találmány szerinti vegyület olyan minimális mennyiségének beadását jelenti, amely enyhíti emlősökben vagy emberekben a nemkívánatos vagy emelt MP aktivitáshoz kapcsolódó betegséget. Így a „kezelés” kifejezés egy emlősben előforduló, MP által közvetített betegség gátlását tartalmazza, különösen akkor, amikor az emlős eleve hajlamos a betegség magkapására, de még nem diagnosztizálták a betegséget; az MP által közvetített betegség gátlását; és/vagy az MP által közvetített betegség csillapítását vagy megfordítását tartalmazza. Amennyiben a találmány szerinti eljárásokat a nemkívánatos MP aktivitással kapcsolatos betegségi állapotok megakadályozására irányulnak, érthető, hogy a „megakadályozás” kifejezés nem igényli, hogy a betegségi állapot teljesen megszűnjön. (Lásd Webster's Ninth Collegiate Dictionary-t.) A leírás szerinti értelemben a megakadályozás kifejezés inkább a szakember azon képességének felel meg, hogy azonosítja az MP-vel kapcsolatos zavarokra érzékeny népeiséget úgy, hogy a találmány szerinti vegyületek beadása megtörténhet, mielőtt a betegség kitör. A kifejezés nem foglalja magában a betegségi állapot teljes elkerülését. A csontizületi gyulladás (OA) például az 55 év feletti emberek 80%-ánál röntgennel észlelhető, némi izületi változással járó legközönségesebb reumatikus betegség. Fife, R. S., „A Short History of Osteoarthritis”, Osteoarthritis: Diagnosis and Medical/Surgical Management, R. w. Moskowitz et

al. Eds., 11-14 (1992). Az OA előfordulását növelő közönséges kockázati tényező az ízület traumás sérülése. Térdsérülés után az ízületi szegély sebészeti eltávolítása növeli a röntgennel észlelhető OA kockázatát és a kockázat idővel nő. Roos, H. et al., *Arthritis Rheum.* 41, 687-693; Roos, H. et al., *Osteoarthritis Cartilage.*, 3, 261-267 (1995). Így ezek a betegek a betegség progressziója előtt azonosíthatók és a találmány szerinti vegyületek beadásában részesülhetnek. Így az OA progressziója az ilyen egyéneknél „megakadályozható”.

Sok MP előnyösen nem egyenletesen oszlik el az egész testben. Így a különböző szövetekben kifejezett MP-k megoszlása gyakran jellemző ezekre a szövetekre. Az ízületekben levő szövetek lebomlásában érintett metalloproteázok megoszlása például nem ugyanaz, mint az egyéb szövetekben található metalloproteázok megoszlása. Így, bár az aktivitáshoz vagy hatékonysághoz nem alapvető, bizonyos betegségeket, zavarokat és nemkívánatos állapotokat előnyösen olyan vegyületekkel kezelünk, amelyek a test érintett szöveteiben vagy területein található sajátos MP-kre hatnak. Egy olyan vegyület például, amely az ízületekben található MP-hez (például kondrociták) nagyobb mértékű affinitást és gátlást mutat, előnyösebb lehet egy ott talált betegség, zavar vagy nemkívánatos állapot kezelésére, mint egyéb kevésbé specifikus vegyületek.

Ezenkívül bizonyos inhibitorok bizonyos szövetek számára biológiaiilag jobban hozzáférhetőek, mint mások. Bizonyos szövetek számára biológiaiilag jobban hozzáférhető, és az ezen szövetben található sajátos MP-kre ható MP inhibitor kiválasztása bizto-

sítja a betegség, zavar vagy nemkívánatos állapot speciális kezelését. Ezek a találmány szerinti vegyületek például eltérnek a központi idegrendszerbe való behatolási képességükben. Így a vegyületeket megválaszthatjuk úgy, hogy különösen a központi idegrendszeren kívül található MP-ken keresztül hozzanak létre összekapcsolási hatásokat.

Egy speciális MP inhibitor specifikusságának meghatározása a szakember szakismeretén belül van. Megfelelő vizsgálati körülményeket találhatunk a szakirodalomban. Speciálisan stromelizinre és kollagenázra ismertek vizsgálatok. Az U.S.P. 4,743,587 számú szabadalmi irat például Cawston et al., Anal. Biochem. 99, 340-345 (1979), eljárására hivatkozik. Lásd szintén: Knight C. G. et al., FEBS Letters, 296, 263-266 (1992)-t. Egy vizsgálatban szintetikus szubsztrát alkalmazását közlik Weingarten, H. et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 139, 1184-1187 (1984). A strukturális fehérjék MP-k általi lebontásának analizálására természetesen bármilyen standard eljárást alkalmazhatunk. A találmány szerinti vegyületeknek a metalloproteáz aktivitást gátló képességét természetesen vizsgálhatjuk a szakirodalomban található módszerekkel vagy azok változataival. Izolált metalloproteáz enzimeket vagy szövetlebontásra képes enzimek sorát tartalmazó nyers extraktokat alkalmazhatunk a találmány szerinti vegyületek gátló tevékenységének megerősítésére.

A találmány szerinti vegyületeket profilaktikus vagy akut kezelésre is alkalmazhatjuk. Ezeket beadhatjuk a gyógyítás vagy farmakológia területén járatos szakember által igényelt bármilyen módon. A szakember számára azonnal nyilvánvaló, hogy a be-

adás előnyös módozatai a kezelendő betegségi állapottól és a választott adagolási formától függenek. Szisztematikus beadáshoz előnyösek a perorális és parenterális módozatok.

A szakember azonban gyorsan felismeri, hogy sok betegségnél, zavarnál vagy nemkívánatos állapotnál előnyös az MP inhibitoroknak közvetlenül az érintett területre való beadása. Előnyös lehet például az MP inhibitorok beadása közvetlenül a betegség, zavar vagy állapot területére, például a sebészeti sérüléssel (például érsebészet) érintett területre, hegesedésnél vagy égésnél (például helyileg a bőrre) vagy szem- és periodontális indikációknál.

Mivel az MP-k érintettek a csont újraformálásában, a találmány szerinti vegyületeket alkalmazhatjuk a protézis meglazulásának megakadályozására. A szakterületen ismert, hogy idővel a protézisek meglazulnak, fájdalmassá válnak, és további csontsérülést eredményezhetnek, így helyettesítést igényelnek. Az ilyen protézis helyettesítési igény például az ízületi pótlások (például csípő, térd és váll pótlások), fog protézis, beleértve fogsorokat, hidakat és a felső állkapocshoz és/vagy alsó állkapocshoz erősített protézist.

Az MP-k aktívan részt vesznek a szív és véredény rendszer újraformálásában is (például a szívszélhűtésnél). Felmerült az elgondolás, hogy az érsebészet vártnál nagyobb hosszú távú hibaarányának (újra elzáródás idővel) egyik oka, hogy nemkívánatos az MP aktivitás vagy a megnövelt reakció, amelyet a test az edény alapmembrán „sérüléseként” ismerhet fel. Így az indikációkban, például tágtult szívizom bántalom, szívszélhűtés, atherosclerosis, vérlemezke törés, ismételt perfúziós (reperfusion) sérülés,

ischemia, krónikus obstruktív tüdőbaj, érsebészeti restenosis és aortás aneurizma esetén, az MP aktivitás szabályozása növelheti bármilyen egyéb kezelés hosszú távú sikerét vagy önmagában kezelés lehet.

Bőrápolásnál az MP-k érintettek a bőr megújításában vagy „cseréjében (turnover)”. Eredményül az MP-k szabályozása javítja a bőrbetegségek kezelését, beleértve a ráncosodás javítását, szabályozását és megakadályozását és az ultraibolya sugárzás által indukált bőrkárosodás javítását, de nem korlátozódik ezekre. Egy ilyen kezelés profilaktikus kezelést vagy a fiziológiai megnyilvánulások nyilvánvalóvá válása előtti kezelést tartalmaz. Az MP-t például alkalmazhatjuk az ultraibolya károsodás megakadályozására expozíció előtti előkezelésként és/vagy az expozíció alatt vagy után, az expozíció utáni károsodás megakadályozására vagy minimálisra csökkentésére. Az MP-k ezenkívül érintettek az abnormális szövetekkel kapcsolatos bőr zavarokban és betegségekben, amelyek abnormális bőrcseréből származnak, amely metalloproteáz aktivitást tartalmaz, például epidermolysis bullosa, pszoriázis, szklerodermia és atopikus dermatitis. A találmány szerinti vegyületeket alkalmazhatjuk a bőr „normális” sérülési következményeinek, például a szövetek égést követő hegesedésének vagy „összehúzódásának” kezelésére. Az MP inhibitorok alkalmazhatók a bőrt érintő sebészeti beavatkozásoknál is, a hegesedés megakadályozására és a normális bőrképződés serkentésére, beleértve az olyan alkalmazásokat, mint végtag visszaillesztés és nehezen gyógyuló műtéti beavatkozás (akár lézeres akár vágásos).

Ezenkívül az MP-k összefüggésben vannak egyéb szövetek, pél-

dául csont, nem szabályos megújulását tartalmazó zavarokkal, például otoszklerózis-nál és/vagy oszteoporózis-nál, vagy speciális szerveknél, például májzsugorodásnál és fibrotikus tüdőbajnál. Hasonló módon, olyan betegségeknél, mint a szklerózis multiplex, az MP-k részt vehetnek a vér agyi gátlás és/vagy az idegszövet mielin hüvelyének rendellenes megújításában. Így az MP aktivitás szabályozását az ilyen betegségek kezelésében, megelőzésében és szabályozásában stratégiaként alkalmazhatjuk.

Úgy véljük, hogy az MP-k sok fertőzésben is érintettek, beleértve a citomegalovírust [CMV], retinitiszt; HIV vírust és az általa okozott szindrómát, az AIDS-et.

Az MP-k részt vehetnek külön erezettség kialakításában, ahol a környező szövetet le kell bontani, az új véredények lehetővé tételéhez, például angiofibrománál és hemangiómánál.

Mivel az MP-k lebontják a sejten kívüli mátrixot, ezeknek az enzimeknek inhibitorait alkalmazhatjuk születésszabályozási szerekként, például ovuláció megakadályozásánál, a spermának az ovum sejten kívüli miliójébe, és azon átszivárgásának megakadályozásánál, a megtermékenyített ovum implantálásánál és a sperma érés megakadályozásánál.

Ezenkívül figyelembe vehetjük ezeket a koraszülés megakadályozásánál vagy leállításánál.

Mivel az MP-k érintettek a gyulladásos reakcióban és a citokinek termelésében, a vegyületek gyulladásgátlóként szintén alkalmazhatók olyan betegségeknél, amelyek túlnyomórészt gyulladásosak, beleértve gyulladásos bélgyulladást, Crohn-féle betegséget, fekélyesedő vastagbélgyulladást, pankreatitist, diveti-

culitist, asztmát és hasonló tüdőbetegséget, köszvényt és a Reiter-féle szindrómát.

Ahol a zavar oka az autoimmunitás, ott az immunreakció gyakran kiváltja az MP és citokin aktivitást. Az ilyen autoimmun zavarok kezelésénél az MP-k szabályozása alkalmazható kezelési stratégia. Így az MP inhibitorokat alkalmazhatjuk zavarok kezelésére, beleértve lupus erithmatosist, ankylosing spondylitist és autoimmun keratitist. Az autoimmun terápia mellékhatásai néha az MP-kkel orvosolt egyéb betegségek súlyosbodását eredményezik, itt az MP inhibitor terápia szintén hatékony, például az autoimmun terápia által indukált fibrózis-nál.

Ezenkívül egyéb fibrotikus betegségeknél alkalmazhatjuk az ilyen típusú terápiát, beleértve tüdőbajt, bronchitist, tüdő-tágulást, cisztás fibrózist, akut légzési probléma szindrómát (különösen az akut fázisreakciót).

Ahol az MP-k külső szerek által végzett nemkívánatos szövet-lebontásban érintettek, ezeket kezelhetjük MP inhibitorokkal. Ezek hatékonyak például csörgőkígyó harapás ellenszereként, *antivessicant*-ként, allergiás gyulladás, septicemia és sokk kezelésében. Ezenkívül alkalmazhatók parazita ellenes szerként (például maláriánál) és fertőzés elleni szerként. Úgy véljük, hogy alkalmazhatók például vírusfertőzés kezelésére vagy megakadályozására, beleértve a herpeszt, „megfázást” (például rhinovírus fertőzést), meningitist, hepatitiszt eredményező fertőzéseket, HIV fertőzést és AIDS-et.

Úgy véljük, hogy az MP inhibitorok Alzheimer kór, amyotrophikus lateral sclerosis (ALS), izomsorvadás, diabetes által

eredményezett vagy abból keletkező komplikációk – különösen a szövet életképességének elvesztésével, koagulálással járók, Graft vs. Host betegség, leukémia, cachexia, anorexia, proteinuria kezelésére, és talán a hajnövekedés szabályozására alkalmazhatók.

Néhány betegségnél, állapotnál vagy zavarnál az MP gátlást előnyös kezelési eljárásnak tartjuk. Ilyen betegségek, állapotok vagy zavarok az arthritis (beleértve csontizületi gyulladást és arthritis deformans), rák (különösen a daganatnövekedés és anyagcsere megakadályozása vagy megállítása), szemproblémák (különösen szaruhártya fekélyesedés, szaruhártya gyulladás hiánya, foltos degenerálódás és pterigium) és az ínybetegség (különösen a periodontális betegség és ínygyulladás).

Az arthritis (beleértve csontizületi gyulladást és arthritis deformans) kezelésére azok a vegyületek előnyösek, amelyek szelektívek a mátrix metalloproteázokra és dezintegrin metalloproteázokra, de nem korlátozódnak ezekre.

A rák (különösen a daganatnövekedés és anyagcsere megakadályozására vagy megállítására) kezelésére azok a vegyületek előnyösek, amelyek kedvezően gátolják a zselatinázokat vagy a IV típusú kollagenázokat, de nem korlátozódnak ezekre.

A szem rendellenességek (különösen a szaruhártya fekélyesedés, szaruhártya gyulladás hiánya, foltos degenerálódás és pterigium) kezelésére azok a vegyületek előnyösek, amelyek általában gátolják a metalloproteázokat, de nem korlátozódnak ezekre. Ezeket a vegyületeket előnyösen helyileg, még előnyösebben cseppként vagy gélként alkalmazzuk.

Az ínybetegségek (különösen a periodontális betegség és ínygyulladás) kezelésére azok a vegyületek előnyösek, amelyek kedvezően gátolják a kollagenázokat, de nem korlátozódnak ezekre.

V. Készítmények:

A találmány szerinti készítmények:

- (a) egy találmány szerinti vegyület biztonságos és hatékony mennyiségét; és
- (b) egy gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot tartalmaznak.

Számos betegség ismert, amelyeket a túlzott vagy nemkívánatos metalloproteáz aktivitás kapcsol össze, ahogyan az előzőekben tárgyaltuk. Ezek a tumor metastasis, csontizületi gyulladás, arthritis deformans, bőrgyulladás, fekélyesedések, különösen a szaruhártyaé, fertőzésre való reagálás, periodontitis és hasonló. A találmány szerinti vegyületeket így alkalmazhatjuk a nemkívánatos aktivitást tartalmazó állapotok terápiájában.

A találmány szerinti vegyületeket ennél fogva ezeknek az állapotoknak kezelésére vagy megelőzésére való alkalmazáshoz gyógyszerkészítményekké formálhatjuk. Standard gyógyszergyártási technikákat alkalmazunk, például a Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Eaton, Pa., legutolsó kiadásában közöltek.

Az (I) általános képletű vegyület „biztonságos és hatékony mennyisége” az a mennyiség, amely egy állatban, előnyösen emlősen, előnyösebben emberben, túlzottan kedvezőtlen mellékhatások (például toxicitás, irritáció vagy allergiás reakció) nélkül, ésszerű előny/kockázat arányokkal összemérhetően, az aktivitási

hely(ek)en, a találmány szerint alkalmazva hatékony a metalloproteázok gátlásában. A jellemző „biztonságos és hatékony mennyiség” nyilvánvalóan változik olyan tényezőkkel, mint a sajátos kezelendő állapot, a beteg fizikai állapota, a kezelés időtartama, az egyidejű terápia természete (ha van), a szándékolt sajátos adagolási forma, az alkalmazott vivőanyag, abban az (I) általános képletű vegyület oldhatósága és a készítményhez igényelt adagolási rend.

A találmány szerinti készítmények a találmány szerinti vegyületen kívül gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot tartalmaznak. A „gyógyászatilag elfogadható vivőanyag” kifejezés a leírás szerinti értelemben egy vagy több kompatibilis szilárd vagy folyékony töltő hígítószer vagy kapszulázó anyagot jelent, amelyek állatnak, előnyösen emlősnek, előnyösebben embernek beadásra alkalmasak. A „kompatibilis” kifejezés jelentése a leírás szerinti értelemben, hogy a készítmény komponensei az illető vegyülettel és egymással oly módon összekeverhetők, hogy a szokásos alkalmazási helyzetekben nincs közöttük a készítmény gyógyászati hatékonyságát lényegesen csökkentő kölcsönhatás. A gyógyászatilag elfogadható vivőanyagnak természetesen kielégítően nagy tisztaságúnak és kielégítően kis toxicitásúnak kell lennie, hogy megfelelőnek tartsuk azokat a kezelendő állatnak, előnyösen emlősnek, előnyösebben embernek való beadásra.

Néhány anyag, amelyek gyógyászatilag elfogadható vivőanyagként vagy azok komponenseiként szolgálhatnak, például a cukrok, például laktóz, glükóz és szacharóz; keményítők, például kukoricakeményítő és burgonyakeményítő; cellulóz és származékai, pél-

dául (karboxi-metil)-cellulóz-nátriumsó, etil-cellulóz és metil-cellulóz; porított tragakant; maláta; zselatin; talkum; szilárd kenőanyagok, például sztearinsav és magnézium-sztearát; kalcium-szulfát; növényi olajok, például mogyoró-olaj, gyapotmag-olaj, szezám-olaj, olívaolaj, kukoricaolaj és kakaócserje olaja; poliolok, például propilénglikol, glicerin, szorbit, mannit és polietilénglikol; alginsav; emulgeálószer, például a Tweens®; nedvesítőszer, például lauril-szulfát nátriumsó; színezőanyagok; aromaanyagok; tablettázó szer, stabilizáló szer; antioxidánsok; tartósítószer; pirogén-mentes víz; izotóniás sóoldat; és foszfát puffer oldatok.

A találmány szerinti vegyülettel együttesen alkalmazandó gyógyászati lag elfogadható vivőanyag kiválasztását alapvetően a vegyület szándékolt beadási módja határozza meg.

Ha a találmány szerinti vegyületet injekciózni szándékozzuk, akkor a gyógyászati lag elfogadható vivőanyagnak steril, fiziológias konyhasó oldatnak kell lenni, vérrel kompatibilis szuszpendáló szerrel, amelynek pH értéke körülbelül 7,4-re beállított.

Különösen szisztematikus beadáshoz való gyógyászati lag elfogadható vivőanyagok a cukrok, keményítők, cellulóz és ezek származékai, maláta, zselatin, talkum, kalcium-szulfát, növényi olajok, szintetikus olajok, poliolok, alginsav, foszfát puffer oldatok, emulgeálószer, izotóniás sóoldat és pirogén-mentes víz. Parenterális beadáshoz előnyös vivőanyagok a propilénglikol, etil-oleát, pirrolidon, etil-alkohol és szezám-olaj. A parenterális beadásra szolgáló készítményekben a gyógyászati lag elfogadható vivőanyag előnyösen legalább körülbelül 90 tömeg% a

teljes készítményre vonatkoztatva.

A találmány szerinti készítményeket előnyösen egység-adag formában biztosítjuk. A leírás szerint értelemben az „egység-adag forma” kifejezés egy olyan találmány szerinti készítmény, amely az (I) általános képletű vegyületből állatnak, előnyösen emlősnek, előnyösebben embernek egy adagban, jó orvoslási gyakorlat szerinti beadásra megfelelő mennyiséget tartalmaz. Ezek a készítmények előnyösen körülbelül 5-1000 mg, előnyösebben körülbelül 10-500 mg, még előnyösebben körülbelül 10-300 mg (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak.

A találmány szerinti készítmények számos, (például) orális, végbélen át történő, helyi, orrba, szembe vagy parenterális beadásra megfelelő forma bármelyikében lehetnek. Az igényelt beadás sajátos módjától függően alkalmazhatjuk a szakterületen jól ismert gyógyászatilag elfogadható vivőanyagok sorát. Ezek szilárd vagy folyékony töltőanyagok, hígítószerrek, hidrotropok, felületaktív anyagok és kapszulázó anyagok. Adott esetben alkalmazott gyógyászatilag hatékony anyagok lehetnek, amelyek nem zavarják az (I) általános képletű vegyület inhibitor aktivitását. Az (I) általános képletű vegyülettel kapcsolatosan alkalmazott vivőanyag mennyisége elégséges az (I) általános képletű vegyület egység-adagjának beadására szolgáló gyakorlati anyagmennyiség biztosításához. A találmány szerinti eljárásokban alkalmazható adagolási formák előállítására szolgáló technikákat és készítményeket a következő hivatkozásokban közlik, amelyek mindegyikét hivatkozásként tekintjük a leírásban: Modern Pharmaceutics, Chapter 9 and 10 (Banker & Rhodes, editors, 1979); Lieberman et

al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981); és Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2d Edition (1976).

Különféle orális adagolási formákat alkalmazhatunk, beleértve szilárd formákat, mint tablettákat, kapszulákat, szemcséket és ömlesztett porokat. Ezek az orális formák biztonságos és hatékony mennyiségű, szokásosan legalább körülbelül 5% és előnyösen körülbelül 25-50% közötti (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak. A tabletták préseltek, pasztillák, bélben oldódó bevonatosak, cukor bevonatosak, film bevonatosak vagy többszörösen préselt tabletták lehetnek, amelyek megfelelő kötőanyagokat, kenőanyagokat, hígítószereket, dezintegráló szereket, színező anyagokat, aromaanyagokat, gördülékenységet elősegítő szereket és megolvasztó szereket tartalmaznak. A folyékony orális adagolási formák vizes oldatok, emulziók, szuszpenziók, nem pezsgő szemcsékből helyreállított oldatok és/vagy szuszpenziók és pezsgő készítményekből helyreállított pezsgő készítmények, amelyek megfelelő oldószereket, tartósítószereket, emulgeálószerket, szuszpendáló szereket, hígítószereket, édesítőszereket, megolvasztó szereket, színező anyagokat és aromaanyagokat tartalmaznak.

A szakterületen jól ismert a szájon át való beadásra szolgáló egység-adagolási formák előállításánál megfelelő gyógyászati-lag elfogadható vivőanyag. A tabletták jellemzően inert hígítószerekként hagyományos gyógyászati-lag kompatibilis hatáserősítő adalékanyagokat, például kalcium-karbonátot, nátrium-karbonátot, mannitot, laktózt és cellulózt; kötőanyagokat, például keményítőt, zselatint és szacharózt; dezintegráló szereket, például keményítőt, alginsavat és kroszkarmelózt; kenőanyagokat, például

magnézium-sztearátot, sztearinsavat és talkumot tartalmaznak. A porkeverékek gördülékenységének javítására síkosító anyagokat, például szilícium-dioxidot alkalmazhatunk. Színező anyagokat, például az FD&C festékeket a külső megjelenéshez adagolhatunk. Édesítőszereket és aromaanyagokat, például aszpartamot, szacharint, mentolt, borsmentát és gyümölcsaromásokat rágható tablettákhoz alkalmazhatjuk hatást fokozó adalékanyagokként. A kapszulák jellemzően egy vagy több szilárd hígítószeret tartalmaznak az előzőekben közöltek közül. A vivőanyag komponensek kiválasztása másodlagos megfontolásoktól függ, mint íz, költség és eltarthatóság, amelyek a találmány céljaira nem kritikusak, és a szakember könnyen előállíthatja azokat.

A perorális készítmények szintén folyékony oldatokat, emulziókat, szuszpenziókat és hasonlókat tartalmaznak. Az ilyen készítmények előállításához megfelelő gyógyászatilag elfogadható vivőanyagok a szakterületen jól ismertek. A szirupokhoz, elixírekhez, emulziókhoz és szuszpenziókhoz megfelelő vivőanyagok jellemző komponensei az etanol, glicerin, propilénglikol, polietilénglikol, folyékony szacharóz, szorbit és víz. A szuszpenziókhoz jellemző szuszpendáló szerek a metil-cellulóz, karboximetil-cellulóz nátriumsó, Avicel RC-591, tragakant és nátrium-alginát; jellemző nedvesítőszerek a lecitin és polysorbate 80; és jellemző tartósítószerek a metil-parabén és nátrium-benzoát. A perorális folyékony készítmények egy vagy több előzőekben közölt komponenst, például édesítőszereket, aromaanyagokat és színezőanyagokat szintén tartalmazhatnak.

Az ilyen készítményeket hagyományos eljárásokkal, jellemzően

pH értéktől vagy időtől függő bevonatokkal be is vonhatjuk oly módon, hogy a találmány szerinti vegyületet a gyomor-bél traktusban a kívánatos helyi alkalmazás szomszédságában vagy különböző időpontokban terc-butil-oxi-karbonilátja ki, az igényelt hatás megnyújtására. Az ilyen adagolási formák jellemzően egyet vagy többet tartalmaznak cellulóz-acetát-ftalát, poli(vinil-acetát)-ftalát, (hidroxi-propil-metil)-cellulóz-ftalát, etil-cellulóz, Eudragit[®] bevonatok, viaszok és sellak közül, de nem korlátozódnak ezekre.

A találmány szerinti készítmények adott esetben alkalmazott egyéb gyógyszer hatóanyagokat tartalmazhatnak.

A találmány szerinti vegyületek szervezeti szállításának elérésére alkalmazható egyéb készítmények nyelv alatti, orális és nazális adagolási formákat tartalmaznak. Az ilyen készítmények jellemzően egy vagy több oldható töltőanyagot, például szacharózt, szorbitot és mannitot; és kötőanyagokat, például akácot, mikrokristályos cellulózt, karboxi-metil-cellulózt és hidroxi-propil-metil-cellulózt tartalmaznak. Az előzőekben közölt síkító anyagokat, kenőanyagokat, édesítőszereket, színezékeket, antioxidánsokat és aromaanyagokat szintén beletehetjük.

A találmány szerinti készítményeket egy betegnek helyileg is beadhatjuk, például a készítménynek közvetlenül a beteg felhám- vagy hámszövetén vagy egy „útvonal”-on át bőrön keresztül való elhelyezésével vagy szétoszlatásával. Az ilyen készítmények például arcvizek, krémek, oldatok, gélek és szilárd anyagok. Ezek a helyileg alkalmazható készítmények az (I) általános képletű vegyületnek biztonságos és hatékony mennyiségét, szokásosan leg-

alább körülbelül 0,1%-ot és előnyösen körülbelül 1-5%-ot tartalmaznak. A helyi alkalmazáshoz megfelelő vivőanyagok előnyösen folytonos filmként helyben maradnak a bőrön, és ellenállnak az izzadással vagy vízbe merítéssel való eltávolításnak. A vivőanyag általában szerves természetű, és az (I) általános képletű vegyület diszpergálására vagy oldására képes. A vivőanyag gyógyászati lag elfogadható bőrpuhítószer, emulgeálószer, sűrítőszer, oldószer és hasonló lehet.

VI. Beadási eljárások:

A találmány eljárásokat is biztosít, emberben vagy egyéb beteg állatban a túlzott vagy nemkívánatos metalloproteáz aktivitással kapcsolatos zavarok kezelésére vagy megelőzésére, az illető betegnek az (I) általános képletű vegyület biztonságos és hatékony mennyiségének beadásával. A leírás szerinti értelemben a „túlzott vagy nemkívánatos metalloproteáz aktivitással kapcsolatos zavar” bármilyen zavar, amelyet mátrix fehérjék lebomlása jellemez. A találmány szerinti eljárásokat alkalmazhatjuk az előzőekben közölt zavarok kezelésére vagy megakadályozására.

A találmány szerinti készítményeket alkalmazhatjuk helyileg vagy szervezetenleg. A szervezeti alkalmazás az (I) általános képletű vegyületnek a test szöveteibe juttatására szolgáló bármilyen eljárást tartalmaz, például ízületbe (különösen arthritis deformans kezelésénél), intrathecális, epidurális, intramuszkuláris, transzdermális, intravénás, intraperitoneális, szubkután, szublingual, rektális és orális beadást. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket előnyösen orálisan adagoljuk.

A beadandó inhibitor sajátos adagolása, valamint a kezelés időtartama és az, hogy a kezelés helyi-e vagy szervezeti, egymástól független. Az adagolási és kezelési rend olyan tényezőktől is függ, mint az alkalmazott sajátos (I) általános képletű vegyület, a kezelési indikáció, az (I) általános képletű vegyületnek minimális inhibitor koncentrációk elérésére való képessége a gátolandó metalloproteáz helyén, a beteg személyi adottságai (például testtömeg), a kezelési rendhez való alkalmazkodás és a kezelés bármilyen mellékhatásainak komolysága.

Felnőtt embernél (körülbelül 70 kg tömegű) szervezeti adagoláshoz előnyösen körülbelül 5-3000 mg, előnyösebben körülbelül 5-1000 mg, még előnyösebben körülbelül 10-100 mg (I) általános képletű vegyületet adunk be naponta. Nyilvánvalóan ezek az adagolási tartományok csak példák, és a napi adagolást az előzőekben felsorolt tényezőktől függően beállíthatjuk.

Arthritis deformans kezeléséhez a beadás előnyös eljárása az orális vagy izomba adott injekción keresztül parenterális. Az összes parenterális beadásra szolgáló készítménynek sterilnek kell lenni, mint ismeretes, és a szakterületen gyakorolt. Emlősöknél, különösen embernél (körülbelül 70 kg-os testtömeget feltételezve) körülbelül 10-1000 mg közötti egyedi adagok előnyösek.

A szervezeti adagolás előnyös eljárása az orális adagolás. A körülbelül 10-1000 mg, előnyösen körülbelül 10-300 mg közötti egyedi adagok előnyösek.

Esetenkénti beadást alkalmazhatunk az (I) általános képletű vegyület szervezeti beviteléhez vagy a beteg helyi kezeléséhez. Az esetenként beadandó (I) általános képletű vegyület mennyisé-

gek olyan tényezőktől függnnek, mint bőr érzékenység, a kezelendő szövet típusa és elhelyezkedése, a beadandó készítmény és vivőanyag (ha van), a beadandó sajátos (I) általános képletű vegyület, valamint a sajátos kezelendő zavar és a kívánatos szervezeti hatások (helytől függően megkülönböztetett) mértéke.

A találmány szerinti inhibitorokat olyan sajátos helyekre célozhatjuk, ahol a metalloproteáz célzó-ligandumok alkalmazásával halmozódik fel. Például az inhibitoroknak egy daganatban levő metalloproteázra való összpontosításánál az inhibitort egy olyan antitesthez vagy annak egy töredékéhez kötjük, amely egy daganat markerrel immunreakcióra képes, ahogyan általában az immunotoxinok előállításánál ismert. A célzó-ligandum egy, a daganaton jelen levő receptorhoz megfelelő ligandum is lehet. Bármilyen célzó-ligandumot alkalmazhatunk, amely sajátosan reagál a szándékolt célszövethez való markerrel. A találmány szerinti vegyületnek a célzó-ligandumhoz való kötésére szolgáló eljárások jól ismertek, és azokat a későbbiekben a vivőanyaghoz kötésnél közöljük. A konjugátumokat az előzőekben közöltek szerint képezük és adjuk be.

Lokalizált állapotoknál a helyi beadás előnyös. Fekélyes szaruhártya kezelésére például az érintett szemre való közvetlen alkalmazás szemcsepp vagy aeroszol készítmény lehet. Szaruhártya kezeléshez a találmány szerinti vegyületeket gélekként, cseppeként vagy kenőcsökként formálhatjuk vagy kollagénbe vagy egy hidrofil polimer védőburokba tehetjük. Az anyagokat betehetjük kontakt lencsékként vagy tartályként vagy kötőhártyával kapcsolatos készítményként. Bőrgyulladás kezelésére a vegyületet he-

lyileg és szükség szerint alkalmazzuk mint gélt, pasztát, balsamot vagy kenőcsöt. szájbetegségek kezelésénél a vegyületet gélben, pasztában, szájvízben vagy implantátumban helyileg alkalmazhatjuk. A kezelés módja így tükrözi az állapot természetét, és a szakterületen bármilyen kiválasztott kezelési módhoz rendelkezésre állnak a megfelelő készítmények.

Az előzőekben közölt összes találmány szerinti vegyületet természetesen beadhatjuk önmagában vagy keverékeként, és továbbá a készítmények tartalmazhatnak az indikációhoz megfelelő hozzáadott gyógyszereket vagy kötőanyagokat.

A találmány szerinti vegyületek közül néhány a baktérium metalloproteázokat is gátolja. Néhány baktérium metalloproteáz kevésbé függ az inhibitor sztereokémiájától, mialatt a diasztereomerek között az emlős proteázok inaktiválási képességében lényeges különbségek találhatók. Így ezen utóbbi típusú aktivitást alkalmazhatjuk az emlős és baktérium enzimek megkülönböztetésére.

VII. Antitestek előállítása és alkalmazása:

Különösen nemkívánatos helyen (például egy szervben vagy bizonyos sejttípuson) aktív metalloproteázokat célba vehetünk úgy, hogy a találmány szerinti vegyületeket egy ezen a helyen levő markerre speciális célzó ligandumhoz, például antitesthez vagy annak egy fragmentumához (töredékéhez) vagy egy receptor ligandumhoz kapcsoljuk. A szakterületen konjugálási eljárások ismertek.

A találmány tárgyát képezik különböző egyéb eljárások, amelyek ezen vegyületek egyedi sajátosságait használják ki. Ennél fogva egy másik vonatkozásban a találmány tárgyát szilárd hordozóanyagokhoz kapcsolt (I) általános képletű vegyületek képezik.

Ezeket a konjugátumokat egy igényelt metalloproteáz tisztításához affinitási reagensekként alkalmazhatjuk.

A találmány tárgyát egy másik vonatkozásban címkéhez kötött (I) általános képletű vegyületek képezik. Mivel a találmánymy szerinti vegyületek legalább egy metalloproteázhoz kötődnek, a címkét alkalmazhatjuk viszonylag nagy mennyiségekben jelenlevő metalloproteázoknak, a sejtkultúrában *in vivo* vagy *in vitro* észlelésére.

Ezenkívül az (I) általános képletű vegyületeket olyan vivőanyagokhoz kapcsolhatjuk, amelyek lehetővé teszik ezen vegyületek alkalmazását a találmány szerinti vegyületekkel speciálisan immunreakcióba lépni képes antitestek előállítására szolgáló immunizációs protokollban. Jellemző konjugálási eljárások ismertek a szakterületen. Ezeket az antitesteket azután mind a terápiában, mind az inhibitor adag figyelésében alkalmazhatjuk.

A találmány szerinti vegyületeket standard kötési eljárásokkal címkékhez, például szcintigrafikus címkékhez, például technécium-99-hez vagy jód-131-hez is köthetjük. A címkézett vegyületeket a betegeknek beadjuk, egy vagy több metalloproteáz túlzott mennyisége elhelyezkedésének *in vivo* meghatározására. Az inhibitoroknak a metalloproteázhoz való szelektív kötődési képességét használjuk ki így ezen enzimek megoszlásának *in situ* feltérképezésére. A technikákat szövettani eljárásokban is alkalmazhatjuk, és a felcímkézett találmány szerinti vegyületeket összehasonlító immunvizsgálatokban alkalmazhatjuk.

A következő nem korlátozó példák a találmány szerinti vegyületeket, készítményeket és alkalmazásokat szemléltetik.

VIII. Példák - Vegyületek előállítása

A vegyület példák szemléltetésére alkalmazott R csoportok nem felelnek meg az (I) általános képletű vegyületek különböző csoportjainak közlésére alkalmazott megfelelő R csoportoknak. Vagyis például a részletes leírás II. részében az (I) általános képletű vegyületek leírására alkalmazott R^1 , R^2 és R^3 jelölés nem ugyanazokat a csoportokat képviseli, mint az ebben a VIII. részben közölt R^1 , R^2 és R^3 csoportok.

A tetrahidrofuránt (THF) előnyösen nátriumról és benzo-fenonról desztilláljuk, a diizopropil-amint kalciumhidridről desztilláljuk, és az összes oldószert megfelelő tisztaságú anyagként vásároljuk. A kromatográfiát szilikagélen (70-230 mesh; Aldrich) vagy (230-400 mesh; Merck) végezzük, ahogyan megfelelő. A vékonyréteg-kromatográfiás analízist (TLC) üvegre felvitt szilikagél rétegeken (200-300 mesh; Baker) végezzük, és UV-vel vagy etanolban oldott 5%-os foszfor-molibdénsavval tesszük láthatóvá.

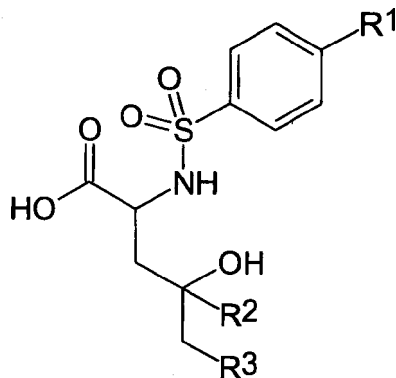
A leírásban a következő rövidítéseket alkalmazzuk:

MeOH:	metanol	Et ₃ N:	trietyl-amin
EtOAc:	etil-acetát	Et ₂ O:	dietil-éter
Ph:	fenil	Boc:	terc-butoxi-karbonil
DMF:	N,N-dimetil-formamid	acac:	acetyl-acetát
DME:	dimetoxi-etán	dil.:	hígított
conc.:	koncentrált		

1-52. példák

A következő általános képlet az 1. táblázattal együtt szem-

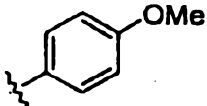
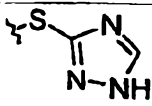
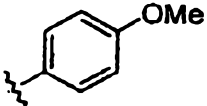
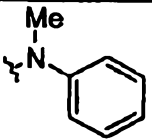
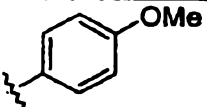
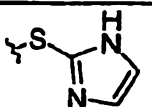
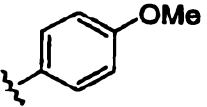
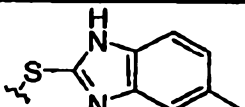
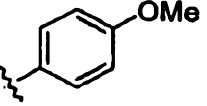
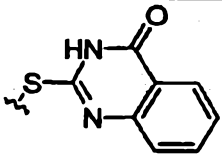
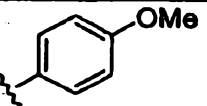
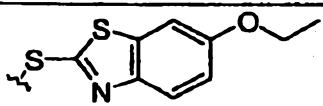
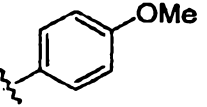
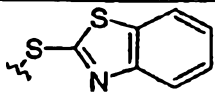
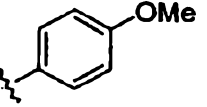
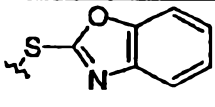
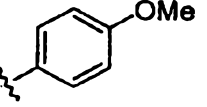
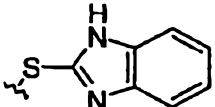
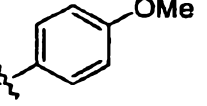
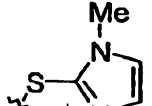
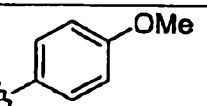
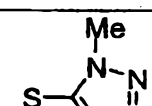
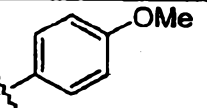
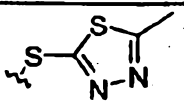
lélteti a következőkben az 1-52. példákban közölt, a leírás szerint előállított vegyületek szerkezetét.

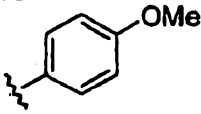
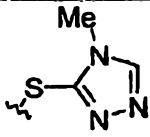
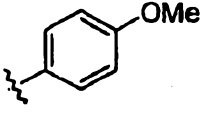
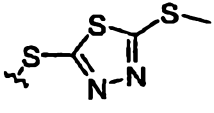
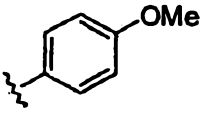
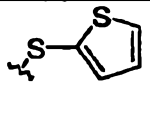
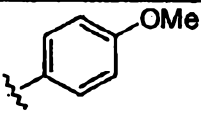
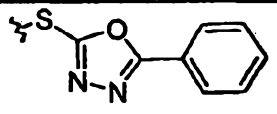
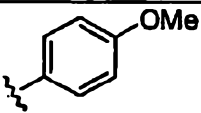
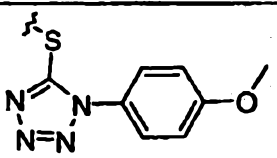
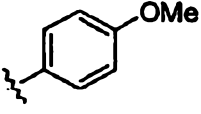
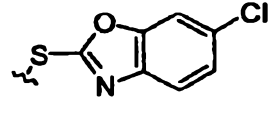
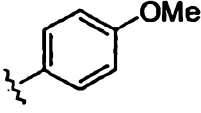
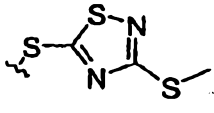
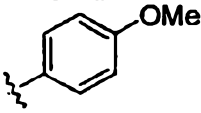
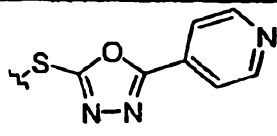
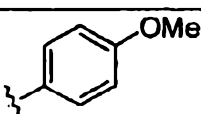
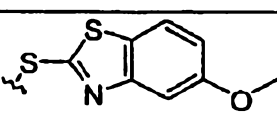
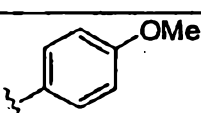
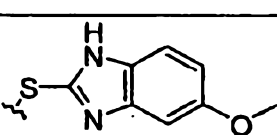
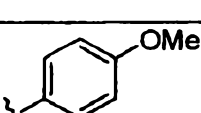
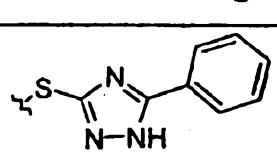
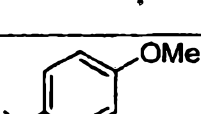
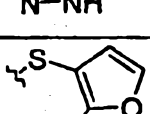


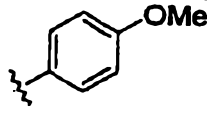
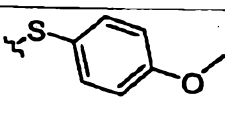
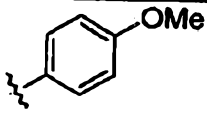
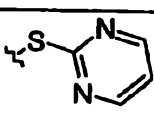
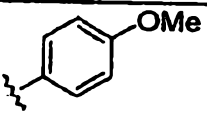
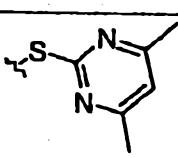
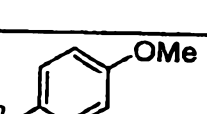
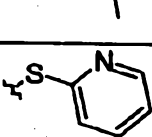
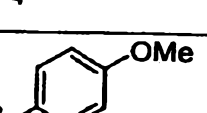
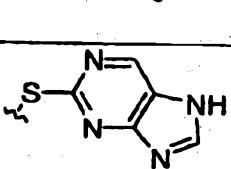
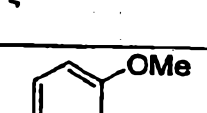
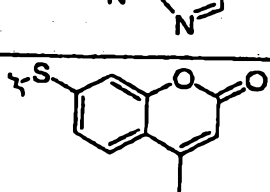
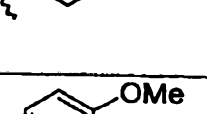
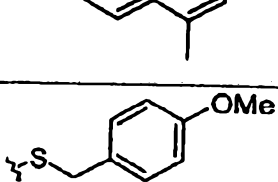
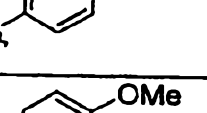
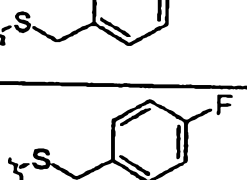
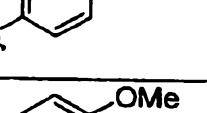
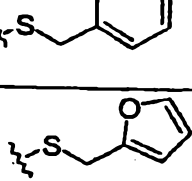
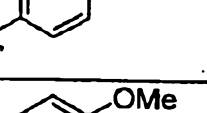
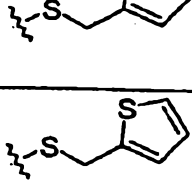
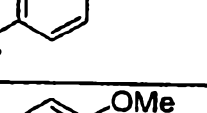
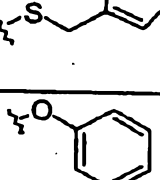
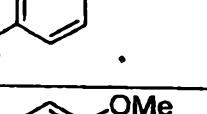
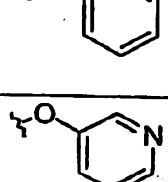
1. táblázat

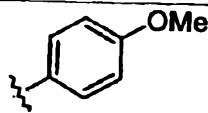
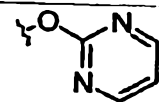
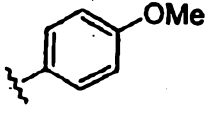
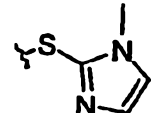
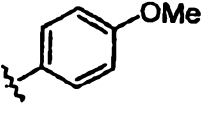
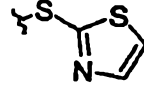
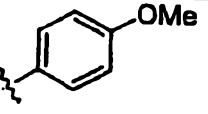
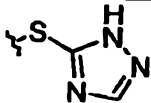
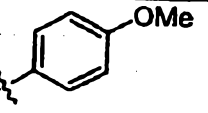
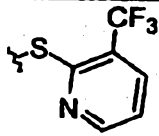
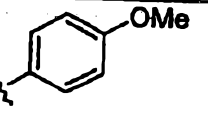
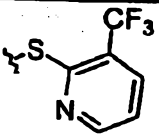
Példa	R ₁	R ₂	R ₃
1		-H	
2		-H	
3		-H	
4		-H	
5		-H	
6		-H	
7		-H	

8		-H	
9		-H	
10		-H	
11		-H	
12		-H	
13		-H	
14		-H	
15		-H	
16		-H	
17		-H	
18		-H	
19		-H	

20		-H	
21		-H	
22		-H	
23		-H	
24		-H	
25		-H	
26		-H	
27		-H	
28		-H	
29		-H	
30		-H	
31		-H	

32		-H	
33		-H	
34		-H	
35		-H	
36		-H	
37		-H	
38		-H	
39		-H	
40		-H	
41		-H	
42		-H	
43		-H	

44		-H	
45		-H	
46		-H	
47		-H	
48		-H	
49		-H	
50		-H	
51		-H	
52		-H	
53		-H	
54		-H	
55		-H	

56		-H	
57		-Me	
58		-Me	
59		-Me	
60		-H	
61		-Me	

1. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidrox-
xi-5-(2-tiazolil-tio)-pentánsav

a) **N-Boc-allil-glicin-metil-észter:** 21,1 g (85,7 mmol)
acetoxi-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-ecetsav-metil-észter [Tet-
rahedron Lett., 35, 3669 (1994)], 11,2 g (171,42 mmol) cink és
100 ml N,N-dimetil-formamid elegyéhez 0°C-on cseppenként 14,8 ml
(171,4 mmol) allil-bromidot adunk hozzá. A reakcióelegyet szoba-
hőmérsékletre melegítjük, és egy éjszakán át keverjük. Az ele-
gyet 0,1 M sósavoldattal és hexán/etil-acetáttal (2:1) hígítjuk,
szűrjük, majd a reakcióelegyet hexán/etil-acetáttal (2:1) három-
szor extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos réteget kétszer
mossuk 0,1 M sósavoldattal, nátrium-klorid-oldattal, vízzel,

nátrium-klorid oldattal, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és csökkentett nyomáson bepárolva egy olajat kapunk.

b) Metil-{2-[(4-jód-fenil)-szulfonil-amino]-4-pentenoát}:

19,6 g (85,6 mmol) N-Boc-allil-glicin-metil-észter (**1a**) 40 ml metilén-dikloriddalán készült oldatához 0°C-on lassan hozzáadunk 33 ml (428 mmol) trifluor-ecetsavat, és a nyert elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, azután 50 ml dioxánban és 30 ml vízben oldjuk. Az oldathoz 35,7 ml (256,8 mmol) trietil-amint, azt követően 28,6 g (89,9 mmol) 4-jód-benzolszulfonil-kloridot adunk, és az elegyet egy éjszakán át keverjük. A reakcióelegyet vízzel hígítjuk, és etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos réteget egymás után 1 M sósavoldattal, vízzel, azután nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves réteget szárítjuk, és olajjá pároljuk, amely állás közben megszilárdulva a kívánt terméket adja.

c) Metil-{2-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-pentenoát}: 35 g (85,9 mmol) metil-{2-[(4-jód-fenilszulfonil)-amino]-4-pentenoát} (1b**) 400 ml benzollal készült oldatához és 18 g (171 mmol) nátrium-hidrogén-karbonát 65 ml vízzel készült 1 M oldatához szobahőmérsékleten lassan hozzáadunk 2,96 g (2,5 mmol) tetrakis-(trifenil-foszfin)-palládium(0)-ot, majd 19,6 g (128,4 mmol) (4-metoxi-fenil)-boronsav 40 ml etanollal készült oldatát. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt 5,5 órán át melegítjük. Az oldatot azután szobahőmérsékletre hűtjük, és 4,4 ml (43 mmol) 30 tömeg%-os vizes hidrogén-peroxid-oldatot adunk a reakcióelegyhez, és a nyert elegyet 10 percig keverjük, majd**

vízzel hígítjuk. Az elegyet dietil-éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített dietil-éteres réteget nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és szilárd anyaggá pároljuk, amelyet etil-acetát/hexánból átkristályosítva a kívánt terméket nyerjük.

d) Metil-{2-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4,5-epoxi-pentanoát}: 15,3 g (40,8 mmol) metil-{2-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-pentenoát (1c) 150 ml metilén-dikloriddal és 7,1 g (85 mmol) nátrium-hidrogén-karbonát 80 ml vízzel készült oldatához 0°C-on lassan hozzáadunk 32,6 g (~123 mmol, 57-86%) m-klór-perbenzoesavat. A reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük. A reakcióelegyet azután vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal hígítjuk, és az elegyet etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos réteget nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és olajjá pároljuk. A tisztítást, eluensként etil-acetát/hexán eleggyel (3:7 – 6:4), oszlopkromatográfiával végezve, a kívánt terméket két izomer keverékeként (2:3) nyerjük.

e) 3-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-2-oxo-5-[(2-tiazolil)-tio-metil]-tetrahidrofurán: 0,7 g (1,79 mmol) metil-{2-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4,5-epoxi-pentanoát} (1d) 5 ml benzollal és 0,33 ml (2,3 mmol) trietil-aminnal készült oldatához szobahőmérsékleten lassan hozzáadunk 0,52 g (4,48 mmol) 2-merkapto-tiazolt. A reakcióelegyet 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A nyert elegyet vízzel hígítjuk, és az elegyet azután háromszor extraháljuk etil-acetáttal. Az

egyesített etil-acetátos réteget egymás után vízzel és nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és csökkentett nyomáson olajjá pároljuk. A tisztítást eluensként hexán/etil-acetát eleggyel (4:1 – 7:3 – 6:4), oszlopkromatográfiával végezve a kívánt terméket nyerjük.

f) 2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)-tio]-pentánsav: 0,38 g (0,80 mmol) 3-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-2-oxo-5-[(2-tiazolil)-tio-metil]-tetrahydrofuran (**1e**) 5 ml vízzel és 5 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához 330 mg (8 mmol) lítium-hidroxid—víz(1/1)-ot lassan hozzáadunk. A reakcióelegyet 2 óra hosszat keverjük, azután szárazra pároljuk. A reakcióelegyet azután vízzel hígítjuk, majd az elegyet dietil-éterrel kétszer extraháljuk. A dietil-éteres réteget eldobjuk, és a vizes réteget 1 M sósavoldattal óvatosan 6 pH értékre semlegesítjük, és azután etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos réteget nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és szilárd anyaggá pároljuk, amelyet etil-acetát/hexánból átkristályosítva, a kívánt terméket fehér szilárd anyagként nyerjük.

2. példa

2-[[[4'-(Metil-tio)-1,1'-bifenil-4-il]-szulfonil}-amino]-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)-tio]-pentánsav:

A 2. példa szerinti vegyületet [4-(metil-tio)-fenil]-boronsavból és az **1** vegyületnél közölt (**1c**) eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

3. példa

2-[(4'-Fenoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)-tio]-pentánsav:

A 3. példa szerinti vegyületet (4-fenoxi-fenil)-boronsavból az **1** vegyületnél közölt **1c** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

4. példa

2-{[4'-(2-Metoxi-etoxi)-1,1'-bifenil-4-il]-szulfonil-amino}-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)-tio]-pentánsav:

A 4. példa szerinti vegyületet [4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-boronsavból és az **1** vegyületnél közölt (**1c**) eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

5. példa

2-{{4'-[2-(1-Pirrolidinil)-etoxi]-1,1'-bifenil-4-il}-szulfonil-amino}-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)-tio]-pentánsav:

Az 5. példa szerinti vegyületet {4-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-fenil}-boronsavból az **1** vegyületnél közölt (**1c**) eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

6. példa

2-[(1,1':4',1''-Terfenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)-tio]-pentánsav:

A 6. példa szerinti vegyületet 4-bifenil-boronsavból az **1** vegyületnél közölt (**1c**) eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

7. példa

2-[(3'4'-Metiléndioxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)-tio]-pentánsav:

A 7. példa szerinti vegyületet (4-metiléndioxi-fenil)-boronsavból az **1** vegyületnél közölt (**1c**) eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

8. példa

2-[(3'-Etoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)-tio]-pentánsav:

A 8. példa szerinti vegyületet (3-etoxi-fenil)-boronsavból az 1 vegyületnél közölt (1c) eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

9. példa

2-[(4-[2-(4-Metoxi-fenil)-etinil]-fenil)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)-tio]-pentánsav:

A 9. példa szerinti vegyületet 1-etinil-4-metoxi-benzolból az 1 vegyületnél közölt (1c) eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

10. példa

2-[(4-[2-(4-Metil-fenil)-etinil]-fenil)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)-tio]-pentánsav:

A 10. példa szerinti vegyületet 1-etinil-toluolból az 1 vegyületnél közölt (1c) eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

11. példa

2-[4-(fenil-azo)-fenil-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)-tio]-pentánsav:

A 11. példa szerinti vegyületet 4-(fenil-azo)-benzolszulfonil-kloridból, és az 1 vegyületnél közölt (1c) eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

12. példa

2-[(4'-klór-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)-tio]-pentánsav:

a) 4'-Klór-bifenil-4-szulfonsav: 15 g (79,8 mmol) 4-klór-bifenil 150 ml kloroformmal készült oldatához cseppenként hoz-

záadunk 11,2 g (96 mmol) klór-szulfonsavat. Az adagolás alatt fehér szilárd csapadék képződik. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 6 órán át keverjük, akkor a csapadékot szűrőre gyűjtjük, és a csapadékot azután hideg kloroformmal mossuk. A terméket vákuumban szárítva fehér szilárd terméket nyerünk. A terméket további tisztítás nélkül alkalmazzuk.

b) 4'-Klór-bifenil-4-szulfonil-klorid: 15,1 g (78,1 mmol) 4'-klór-bifenil-4-szulfonsav (**12a**) 150 ml tionil-kloriddal készült oldatához 0,3 ml (katalitikus mennyiségű) N,N-dimetil-formamidot adunk. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt 4 órán át melegítjük. Az elegyet azután szobahőmérsékletre hűtjük, és csökkentett nyomáson pároljuk. Utána toluolt adunk hozzá, és az elegyet csökkentett nyomáson bepároljuk. A szilárd nyersterméket azután etil-acetátból és hexánból átkristályosítva a kívánt szilárd terméket nyerjük.

c) Metil-{2-[(4'-klór-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-pentenoát}: 5 g (30,2 mmol) allil-glicin-metil-észter-hidroklorid 150 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 0°C-on 9,2 g (90,6 mmol) trietil-amint, azt követően 9,1 g (31,7 mmol) 4'-klór-4-bifenil-szulfonil-kloridot adunk, és az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd egy éjszakán át keverjük. A reakcióelegyet vízzel hígítjuk, etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos réteget 1 M sósavoldattal és nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves rétegeket magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, és olajjá pároljuk, amelyet állni és megszilárdulni hagyva a kívánt terméket nyerjük.

d. Metil-{2-[(4'-klór-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-

-4,5-epoxi-pentanoát}: 9,2 g (24,1 mmol) metil-{2-[(4'-klór-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-pentenoát} (12c) 175 ml metilén-dikloriddal és 100 ml vízben oldott 4,2 g (50 mmol) nátrium-hidrogén-karbonáttal készült oldatához 0°C-on lassan hozzáadunk 19,4 g (~80 mmol, 57-86%-os) m-klór-perbenzoesavat. A reakcióelegyet 72 órán át keverjük. Az elegyet vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal hígítjuk, és ezt az elegyet 3 x 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos réteget nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és olajjá pároljuk. Ezen vegyület tisztítását eluensként hexán/40% etil-acetát eleggyel, oszlopkromatográfiával végezve a kívánt terméket nyerjük.

e) 3-[(4'-klór-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-2-oxo-5-[(2-tiazolil)-tio-metil]-tetrahidrofurán: 2,6 g (6,5 mmol) metil-{2-[(4'-klór-1,1'-bifenil-4-il)-amino]-4,5-epoxi-pentanoát} (12d) 10 ml benzollal és 0,95 ml (6,85 mmol) trietil-aminnal készült oldatához szobahőmérsékleten lassan hozzáadunk 1,52 g (13 mmol) 2-merkaptó-tiazolt. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. A nyert elegyet vízzel hígítjuk, és az elegyet azután 3 x 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos réteget nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson olajjá pároljuk. A tisztítást, eluensként hexán: 30% etil-acetát - hexán : 40% etil-acetát eleggyel, oszlopkromatográfiával végezve a kívánt terméket nyerjük.

f) 2-[(4'-Klór-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)-tio]-pentánsav: 1,3 g (2,7 mmol) 3-[(4'-klór-

P0201714

-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-2-oxo-5-[(2-tiazolil)-tio-
-metil]-tetrahydrofuran (**12e**) 7 ml vízzel és 7 ml tetrahydrofu-
ránnal készült oldatához lassan hozzáadunk 0,65 g (27 mmol) lí-
tium-hidroxidot. A reakcióelegyet 4 órán át keverjük, azután
szárazra pároljuk. A reakcióelegyet vízzel hígítjuk, és azután
az elegyet 2 x 25 ml dietil-éterrel extraháljuk. A dietil-éteres
réteget eldobjuk, és a vizes réteget 1 M sósavoldattal lassan 5
pH értékre savanyítjuk, és azután etil-acetáttal háromszor
extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos rétegeket vízzel és
nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárít-
juk, szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A fehér szil-
lárd anyagot azután etil-acetát/hexánból átkristályosítva a kí-
vánt terméket fehér szilárd anyagként nyerjük.

13. példa

**2-[(4'-Bróm-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-
-5-[(2-tiazolil)-tio]-pentánsav:**

a) 4'-Bróm-bifenil-4-szulfonsav: 18,6 g (79,8 mmol) 4-
-bróm-bifenil 150 ml kloroformmal készült oldatához cseppenként
hozzáadunk 11,2 g (96 mmol) klór-szulfonsavat. Az adagolás alatt
fehér szilárd csapadék képződik. A reakcióelegyet szobahőmérsék-
leten 6 órán át keverjük, akkor a csapadékot szűrőre gyűjtjük,
és azután hideg kloroformmal mossuk. A terméket vákuumban szá-
rítva fehér szilárd terméket nyerünk. A terméket további tisztí-
tás nélkül felhasználjuk.

b) 4'-Bróm-bifenil-4-szulfonil-klorid: 18,8 g (78,1 mmol)
4'-bróm-bifenil-4-szulfonsav (**13a**) 150 ml tionil-kloriddal ké-
szült oldatához 0,3 ml (katalitikus mennyiségű) N,N-dimetil-

-formamidot adunk. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt 4 órán át melegítjük. Az elegyet azután szobahőmérsékletre hűtjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. Azután toluolt adunk hozzá, és az elegyet csökkentett nyomáson bepároljuk. A szilárd nyers-terméket etil-acetátból és hexánból átkristályosítva a kívánt szilárd terméket nyerjük.

c) Metil-{2-[(4'-bróm-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-pentenoát}: 5 g (30,2 mmol) allil-glicin-metil-észter-hidroklorid 150 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 0°C-on 9,2 g (90,6 mmol) trietil-amint, azt követően 10,5 g (31,7 mmol) 4'-bróm-bifenil-4-szulfonil-kloridot (13b) adunk, az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és egy éjszakán át keverjük. A reakcióelegyet vízzel hígítjuk, etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos réteget 1 M sósavoldattal és nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves rétegeket magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, és olajjá bepároljuk, amely állva hagyva megszilárdulni a kívánt terméké.

d) Metil-{2-[(4'-bróm-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4,5-epoxi-pentanoát}: 10,2 g (24,1 mmol) metil-{2-[(4'-bróm-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-pentenoát} (13c) 175 ml metilén-dikloriddal készült oldatához és 11,0 g (50 mmol) nátrium-hidrogén-karbonát 140 ml vízzel készült oldatához 0°C-on lassan hozzáadunk 19,4 g (~80 mmol, 57-86%-os) m-klór-perbenzoesavat. A reakcióelegyet 72 órán át keverjük. Az elegyet vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal hígítjuk, és az elegyet 3 x 250 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos réteget nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett

szárítjuk, szűrjük, és olajjá pároljuk. Ezen vegyület tisztítását eluensként hexán/40% etil-acetát eleggyel, oszlopkromatográfiával végezve a kívánt terméket nyerjük.

e) 3-[(4'-bróm-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-2-oxo-5-[(2-tiazolil)-tio-metil]-tetrahidrofurán: 2,4 g (5,4 mmol) metil-{2-[(4'-bróm-1,1'-bifenil-4-il)-amino]-4,5-epoxi-pentanoát} (**13d**) 20 ml benzollal és 0,96 ml (6,9 mmol) trietil-aminnal készült oldatához szobahőmérsékleten lassan hozzáadunk 1,32 g (10,5 mmol) 2-merkaptó-tiazolt. A reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A nyert elegyet vízzel hígítjuk, és az elegyet azután 3 x 50 ml etil-acetáttal extra-háljuk. Az egyesített etil-acetátos réteget nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson olajjá bepároljuk. A tisztítást, eluensként hexán/30% etil-acetát – hexán/40% etil-acetát elegyekkel, oszlopkromatográfiával végezve a kívánt terméket nyerjük.

f) 2-[(4'-Bróm-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)-tio]-pentánsav: 1,58 g (3,1 mmol) 3-[(4'-bróm-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-2-oxo-5-[(2-tiazolil)-tio-metil]-tetrahidrofurán (**13e**) 8 ml vízzel és 8 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához lassan hozzáadunk 0,74 g (31 mmol) lítium-hidroxidot. A reakcióelegyet 4 órán át keverjük, azután szárazra pároljuk. A reakcióelegyet vízzel hígítjuk, és azután az elegyet 2 x 25 ml dietil-éterrel extraháljuk. A dietil-éteres réteget eldobjuk, és a vizes réteget 1 M sósavoldattal lassan 5 pH értékre savanyítjuk, és azután etil-acetáttal háromszor extra-háljuk. Az egyesített etil-acetátos rétegeket vízzel és nátrium-

-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A fehér szilárd anyagot azután etil-acetát/hexánból átkristályosítva a kívánt terméket fehér szilárd anyagként nyerjük.

14. példa

2-{{4'-(Trifluor-metil)-1,1'-bifenil-4-il}-szulfonil-amino}-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)-tio]-pentánsav:

a) Metil-[2-{{4'-(trifluor-metil)-1,1'-bifenil-4-il}-amino}-4-pentenoát]: 3,2 g (9,1 mmol) metil-{2-[(4-bróm-fenil-szulfonil)-amino]-4-pentenoát} 80 ml benzollal készült oldatához és 2,08 g (20 mmol) nátrium-hidrogén-karbonát 10 ml vízzel készült oldatához lassan hozzáadunk 0,034 g (0,03 mmol) tetrakis-(trifenil-foszfín)-palládiumot (0), majd azt követően 2,8 g (14,6 mmol) [4-(trifluor-metil)-fenil]-boronsavat. A reakcióelegyet keverjük, és forrásig melegítjük, majd egy éjszakán át forráljuk visszafolyató hűtő alatt. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. Azután 20 ml 1 M sósavoldatot adunk a reakcióelegyhez, és keverjük, azután pedig a reakcióelegyet vízzel hígítjuk. Az elegyet etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos rétegeket nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson szilárd anyaggá pároljuk. A tisztítást eluensként hexán/30% etil-acetát eleggyel, oszlopkromatográfiával végezve a kívánt terméket nyerjük.

b) Metil-[2-{{4'-(trifluor-metil)-1,1'-bifenil-4-il}-amino}-4,5-epoxi-pentanoát]: 3,5 g (8,4 mmol) metil-{{2-[4'-(trifluor-metil)-1,1'-bifenil-4-il]-amino}-4-pentenoát} (14a) 50 ml meti-

lén-dikloriddal készült oldatához és 2,6 g (25,2 mmol) nátrium-hidrogén-karbonát 30 ml vízben készült oldatához 0°C-on lassan hozzáadunk 7,3 g (~30 mmol, 7-86%-os) m-klór-perbenzoesavat. A reakcióelegyet 72 órán át keverjük. Az elegyet vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal hígítjuk, és ezt az elegyet 3 x 250 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos réteget nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és olajjá bepároljuk. Ezen vegyület tisztítását eluensként hexán/40% etil-acetát eleggyel, oszlopkromatográfiával végezve a kívánt terméket nyerjük.

c) 3-{[4'-(trifluor-metil)-1,1'-bifenil-4-il]-szulfonil-amino}-2-oxo-5-[(2-tiazolil)-tio-metil]-tetrahidrofurán: 1,76 g (4,1 mmol) metil-[2-{[4'-(trifluor-metil)-1,1'-bifenil-4-il]-amino}-4,5-epoxi-pentanoát] (**14b**) 15 ml benzollal és 0,74 ml (5,3 mmol) trietil-aminnal készült oldatához szobahőmérsékleten lassan hozzáadunk 0,96 g (8,2 mmol) 2-merkaptó-tiazolt. A reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A nyert elegyet vízzel hígítjuk, és az elegyet azután 3 x 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos réteget nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson olajjá pároljuk. A tisztítást, eluensként hexán/30% etil-acetát – hexán/40% etil-acetát elegyekkel, oszlopkromatográfiával végezve a kívánt terméket nyerjük.

d) 2-{[4'-(trifluor-metil)-1,1'-bifenil-4-il]-szulfonil-amino}-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)-tio]-pentánsav: 1,13 g (2,2 mmol) 3-{[4'-(trifluor-metil)-1,1'-bifenil-4-il]-szulfonil-amino}-2-oxo-5-[(2-tiazolil)-tio-metil]-tetrahidrofurán (**14c**) 5 ml vízzel és

5 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához lassan hozzáadunk 0,53 g (22 mmol) lítium-hidroxidot. A reakcióelegyet 2 órán át keverjük, azután szárazra pároljuk. A reakcióelegyet vízzel hígítjuk, és azután az elegyet 2 x 25 ml dietil-éterrel extraháljuk. A dietil-éteres réteget eldobjuk, a vizes réteget pedig 1 M sósav-oldattal lassan 5 pH értékre savanyítjuk, és azután etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos rétegeket vízzel és nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A szilárd anyagot preparatív HPLC-vel tisztítva nyerjük a kívánt fehér szilárd terméket.

15. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-(fenil-tio)-pentánsav

a) **2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-2-oxo-5-[(fenil-tio)-metil]-tetrahidrofurán:** 0,5 g (1,28 mmol) metil-{2-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4,5-epoxi-pentanoát (**1d**) 5 ml benzollal és 0,23 ml (1,66 mmol) trietil-aminnal készült oldatához szobahőmérsékleten lassan hozzáadunk 0,33 g (3,2 mmol) benzol-tiolt. A reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük. A nyert elegyet vízzel hígítjuk, és az elegyet azután etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos réteget vízzel, nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és olajjá pároljuk, amelyet eluensként etil-acetát/hexán eleggyel (3:7), oszlopkromatográfiával tisztítva a kívánt terméket két izomer keverékeként nyerjük (arány: ~4:1).

b) **2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-(fenil-tio)-pentánsav:** 0,26 g (0,55 mmol) 3-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-2-oxo-5-[(fenil-tio)-metil]-tetrahydrofuran (12a) 5 ml vízzel és 5 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához lassan hozzáadunk 230 mg (5,5 mmol) lítium-hidroxid-víz(1/1)-ot. A reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük, azután szárazra pároljuk. A nyert elegyet azután vízzel hígítjuk, majd az elegyet dietil-éterrel kétszer extraháljuk. A dietil-éteres réteget eldobjuk, és a vizes réteget 1 M sósavoldattal óvatosan 6 pH értékre semlegesítjük, azután etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos réteget nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és szilárd anyaggá pároljuk, amelyet etil-acetát/hexánból átkristályosítva a kívánt terméket fehér szilárd anyagként nyerjük.

16. példa

2-[(1,1'-Bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-(fenil-tio)-pentánsav

a) **Metil-(2-[(1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-pentenoát):** 4,0 g (17,6 mmol) N-Boc-allil-glicin-metil-észter (1a) 15 ml metilén-dikloriddal készült oldatához lassan hozzáadunk 10 ml trifluor-ecetsavat, és a nyert elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, azután 15 ml dioxánban és 15 ml vízben feloldjuk. Az oldathoz 9,8 ml (70,4 mmol) trietil-amint, azt követően 5,9 g (21,12 mmol) 4-bifenil-szulfonil-kloridot adunk, és az elegyet egy éjszakán át keverjük. A reakcióelegyet vízzel hígítjuk, etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített etil-

-acetátos réteget 1 M sósavoldattal és vízzel mossuk, és olajjá bepároljuk, amely állás közben megszilárdul. A nyers terméket etil-acetát/hexánból átkristályosítva a kívánt terméket nyerjük.

b) Metil-{2-[(1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4,5-epoxi-pentanoát}: 2,0 g (5,8 mmol) metil-{2-[(1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-pentenoát} (16a) 15 ml metilén-dikloriddal készült oldatához és 7,58 g (7 mmol) nátrium-hidrogén-karbonát 10 ml vízzel készült oldatához 0°C-on lassan hozzáadunk 3,3 g (11,6 mmol, 57-86%) m-klór-perbenzoesavat. A reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük. A reakcióelegyet azután vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal hígítjuk, és az elegyet metilén-dikloriddal háromszor extraháljuk. Az egyesített metilén-dikloridos réteget nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és olajjá bepároljuk, amelyet eluensként etil-acetát/hexán eleggyel (4:6), oszlopkromatográfiával tisztítva a kívánt terméket két izomer keverékeként nyerjük (arány: 2:3).

c) 3-[(1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-2-oxo-5-[(fenil-tio)-metil]-tetrahidrofuran: 0,36 g (1,47 mmol) metil-{2-[(1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4,5-epoxi-pentanoát} (16b) 5 ml benzollal és 0,27 g (1,91 mmol) trietil-aminnal készült oldatához szobahőmérsékleten lassan hozzáadunk 0,38 ml (3,67 mmol) benzol-tiolt. A reakcióelegyet 3 órán át keverjük. A nyert elegyet vízzel hígítjuk, és az elegyet azután etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos réteget vízzel, nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és olajjá pároljuk, amelyet eluensként etil-acetát/hexán

eleggyel (1:4 – 3:7) oszlopkromatográfiával tisztítva a kívánt terméket két izomer keverékeként nyerjük (arány: ~2:1).

d) 3-[(1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-(fenil-tio)-pentánsav: 0,18 g (0,41 mmol) 3-[(1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-2-oxo-5-[(fenil-tio)-metil]-tetrahydrofurán (**16c**) 5 ml vízzel és 5 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához lassan hozzáadunk 172 mg (4,1 mmol) lítium-hidroxid-víz(1/1)-ot. A reakcióelegyet 3 óra hosszat keverjük, azután szárazra pároljuk. A nyert elegyet vízzel hígítjuk, és azután az elegyet dietil-éterrel kétszer extraháljuk. A dietil-éteres réteget eldobjuk, és a vizes réteget 1 M sósavoldattal óvatosan 6 pH értékre semlegesítjük, azután etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos réteget nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és szilárd anyaggá bepároljuk, amelyet etil-acetát/hexánból átkristályosítva a kívánt terméket nyerjük.

17. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-(benzil-tio)-pentánsav

a) 3-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-2-oxo-5-[(benzil-tio)-metil]-tetrahydrofurán: 0,5 g (1,28 mmol) metil-{2-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4,5-epoxi-pentanoát (**1d**) 3 ml benzollal, 0,32 g (3,84 mmol) nátrium-hidrogén-karbonáttal és 0,23 g (1,6 mmol) trietil-aminnal készült oldatához szobahőmérsékleten lassan hozzáadunk 0,62 g (4,99 mmol) benzil-tiolt. A reakcióelegyet 70°C-on 3 órán át melegítjük, és két napig szobahőmérsékleten keverjük. A nyert elegyet vízzel

hígítjuk, és az elegyet azután etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos réteget vízzel, nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és olajjá bepároljuk, amelyet hexán/etil-acetáttal (4:1) eluálva oszlopkromatográfiával tisztítva a kívánt terméket nyerjük.

b) 2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-(benzil-tio)-pentánsav: 40 mg (0,083 mmol) 3-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-[2-oxo-5-[(benzil-tio)-metil]-tetrahydrofuran (**17a**) 3 ml vízzel és 3 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához lassan hozzáadunk 35 mg (0,82 mmol) lítium-hidroxid-víz(1/1)-ot. A reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük, azután szárazra pároljuk. A reakcióelegyet azután vízzel hígítjuk, majd az elegyet dietil-éterrel kétszer extraháljuk. A dietil-éteres réteget eldobjuk, és a vizes réteget 1 M sósavoldattal óvatosan 6 pH értékre semlegesítjük, azután etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos réteget nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és szilárd anyaggá pároljuk, amelyet etil-acetát/hexánból (1:4) átkristályosítva a kívánt terméket fehér szilárd anyagként nyerjük.

18. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-(benzil-szulfonil)-pentánsav:

0,57 g (1,13 mmol) 2-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-(benzil-tio)-pentánsav (**17b**) 10 ml metilén-dikloriddal készült kevert oldatához lassan hozzáadunk 0,55 ml (2,32 mmol) perecetsavat. A reakcióelegyet addig keverjük,

míg a HPLC-s analízis a kiindulási anyag elfogyását nem mutatja. Egy éjszakás keverés után a reakcióelegyet vízzel hígítjuk. Az elegyet 3 x 25 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos réteget nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, és csökkentett nyomáson fehér szilárd anyaggá pároljuk. A tisztítást preparatív HPLC-vel végezve a kívánt terméket fehér szilárd anyagként nyerjük.

19. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-(fenil-amino)-pentánsav

a) **3-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-2-oxo-5-[(fenil-amino)-metil]-tetrahydrofuran:** 0,5 g (1,28 mmol) metil-{2-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4,5-epoxi-pentanoát} (**1d**) 0,17 ml (1,92 mmol) anilinnel készült oldatához 2 mg (0,009 mmol) magnézium-perklorátot adunk, és a nyert elegyet 80°C-on 4 órán át melegítjük. A nyert elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és azután vízzel hígítjuk és etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos réteget vízzel, nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és olajjá bepároljuk, amelyet oszlopkromatográfiával, hexán/etil-acetáttal (7:3) eluálva, oszlopkromatográfiával tisztítva nyerjük a kívánt terméket.

b) **2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-(fenil-amino)-pentánsav:** 0,19 g (0,42 mmol) 3-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-2-oxo-5-[(fenil-amino)-metil]-tetrahydrofuran (**19a**) 3 ml vízzel és 3 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához lassan hozzáadunk 180 mg (4,2 mmol)

lítium-hidroxid—víz(1/1)-ot. A reakcióelegyet 4 órán át keverjük, és azután szárazra pároljuk. A nyert elegyet vízzel hígítjuk, és azután az elegyet dietil-éterrel kétszer extraháljuk. A dietil-éteres réteget eldobjuk, és a vizes réteget 1 M sósavoldattal óvatosan 6 pH értékre semlegesítjük, azután etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos réteget nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és szilárd anyaggá pároljuk, amelyet etil-acetát/hexánból (3:7) átkristályosítva, a kívánt terméket fehér szilárd anyagként nyerjük.

20. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-[(1H-1,2,4-triazol-3-il)-tio]-pentánsav

a) 3-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-2-oxo-5-[(1H-1,2,4-triazol-3-il)-tio]-tetrahidrofurán: 0,7 g (1,79 mmol) metil-{2-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4,5-epoxi-pentanoát} (**1d**) 6 ml benzollal és 0,33 ml (2,3 mmol) trietil-aminnal készült oldatához szobahőmérsékleten lassan hozzáadunk 0,47 g (4,48 mmol) 1H-1,2,4-merkaptotriazolt. A reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Vízzel hígítjuk, az elegyet etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos réteget vízzel, nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és olajjá bepároljuk, amelyet hexán/etil-acetáttal (1:1) eluálva oszlopkromatográfiával tisztítva nyerjük a kívánt terméket.

b. 2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-[(1H-1,2,4-triazol-3-il)-tio]-pentánsav: 0,34 g (0,68

mmol) 3-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-2-oxo-5-
 -[(1H-1,2,4-triazol-3-il-tio)-metil]-tetrahydrofurán (20a) 5 ml
 vízzel és 5 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához lassan hoz-
 záadunk 290 mg (4,2 mmol) lítium-hidroxid-víz(1/1)-ot. A reak-
 cióelegyet 4 órán át keverjük, és azután szárazra pároljuk. Az
 elegyet vízzel hígítjuk, dietil-éterrel kétszer extraháljuk. A
 dietil-éteres réteget eldobjuk, és a vizes réteget 1 M sósavol-
 dattal óvatosan 6 pH értékre semlegesítjük, azután etil-ace-
 táttal háromszor extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos réte-
 get nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett
 szárítjuk, és szilárd anyaggá pároljuk, amelyet etil-acetát/he-
 xánból (1:4) átkristályosítva, a kívánt terméket fehér szilárd
 anyagként nyerjük.

21. példa

**2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-
 -5-(fenil-amino)-pentánsav**

A 21. példa szerinti vegyületet N-metil-anilinből a (19) ve-
 gyületnél közölt 1d eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

22. példa

**2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-
 -5-(imidazolil-tio)-pentánsav**

A 22. példa szerinti vegyületet 2-merkaptó-imidazolból a
 (20) vegyületnél közölt 1d eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

23. példa

**2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-
 -5-[(5-metil-2-imidazolil)-tio]-pentánsav**

A 23. példa szerinti vegyületet 2-merkaptó-5-benzimidazol-

ból, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

24. példa

**2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-
-5-[4(3H)-kinazolil-tio]-pentánsav**

A 24. példa szerinti vegyületet 2-merkaptó-4(3H)-kinazolionból, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

25. példa

**2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-
-2-[5-metil-imidazolil) tio]-pentánsav**

A 25. példa szerinti vegyületet 6-etoxi-2-merkaptó-benzotiazolból, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

26. példa

**2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-
5-[(2-benzotiazolil)-tio]-pentánsav**

A 26. példa szerinti vegyületet 2-merkaptó-benzotiazolból, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

27. példa

**2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-
-5-[(2-benzoxazolil)-tio]-pentánsav**

A 27. példa szerinti vegyületet 2-merkaptó-benzoxazolból, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

28. példa

**2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-
-5-[(2-benzimidazolil)-tio]-pentánsav**

A 28. példa szerinti vegyületet 2-merkaptó-benzimidazolból, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

29. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-[(1-metil-2(1H)-imidazolil)-tio]-pentánsav

A 29. példa szerinti vegyületet 2-merkaptó-1-metil-imidazolból, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

30. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-[(1-metil-1H-tetrazolil-5-il)-tio]-pentánsav

A 30. példa szerinti vegyületet 2-merkaptó-1-metil-imidazolból, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

31. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tio]-pentánsav

A 31. példa szerinti vegyületet 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiolból, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

32. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-[(4-metil-4H-1,2,4-triazolil-3-il)-tio]-pentánsav

A 32. példa szerinti vegyületet 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiolból, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

33. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-[[5-(metil-tio-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tio]]-pentánsav

A 33. példa szerinti vegyületet 5-(metil-tio)-1,3,4-tiadiazol-2-tiolból, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

34. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-[(2-tienil)-tio]]-pentánsav

A 34. példa szerinti vegyületet 2-tiofén-tiolból, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

35. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-[(5-fenil-1,3,4-oxadiazolil-2-il)-tio]-pentánsav

A 35. példa szerinti vegyületet 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiolból, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

36. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-[(4-metoxi-fenil-1H-tetrazol-1-il)-tio]-pentánsav

A 36. példa szerinti vegyületet 5-merkaptó-1-(4-metoxi-fenil)-1H-tetrazolból, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

37. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-[(6-klór-2-benzoxazolil)-tio]-pentánsav

A 37. példa szerinti vegyületet 6-klór-2-benzoxazol-tiolból,

és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

38. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-[[3-(metil-tio)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-tio]-pentánsav

A 38. példa szerinti vegyületet 3-metil-merkaptó-5-merkaptó-1,2,4-tiadiazolból, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

39. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-[5-(4-piridil)-1,3,4-oxadiazolil]-tio]-pentánsav

A 39. példa szerinti vegyületet 5-(4-piridil)-1,3,4-oxadiazol-tiolból, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

40. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-[5-metoxi-2-benzotiazolil)-tio]-pentánsav

A 40. példa szerinti vegyületet 2-merkaptó-5-metoxi-benzotiazolból, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

41. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-[5-metoxi-2-benzimidazolil)-tio]-pentánsav

A 41. példa szerinti vegyületet 5-metoxi-2-benzimidazol-tiolból, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

42. példa

**2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-
-5-[(5-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-tio]-pentánsav**

A 42. példa szerinti vegyületet 5-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-tiolból, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

43. példa

**2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-
-5-[(2-metil-3-furil)-tio]-pentánsav**

A 43. példa szerinti vegyületet 2-metil-3-furán-tiolból, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

44. példa

**2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-
-5-[(4-metoxi-fenil)-tio]-pentánsav**

A 44. példa szerinti vegyületet 4-metoxi-benzol-tiolból, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

45. példa

**2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-
-5-[(2-pirimidinil)-tio]-pentánsav**

A 45. példa szerinti vegyületet 2-merkaptó-pirimidinből, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

46. példa

**2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-
-5-[(4,6-dimetil-2-pirimidinil)-tio]-pentánsav**

A 46. példa szerinti vegyületet 4,6-dimetil-2-merkaptó-pirimidinből, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

47. példa

**2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-
-5-[(2-piridiil)-tio]-pentánsav**

A 47. példa szerinti vegyületet 2-merkaptó-piridinből, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

48. példa

**2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-
-5-[(2-purinil)-tio]-pentánsav**

A 48. példa szerinti vegyületet 2-merkaptó-purinből, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

49. példa

**2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidrxil-
-5-[(4-metil-kumarin-7-il)-tio]-pentánsav**

A 49. példa szerinti vegyületet 7-merkaptó-4-metil-kumarinből, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

50. példa

**2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-
5-[[4-metoxi-fenil)-metil]-tio]-pentánsav**

Az 50. példa szerinti vegyületet 4-metoxi- α -toluol-tiolból, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

51. példa

**2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-
-5-[[4-fluor-fenil)-metil]-tio]-pentánsav**

Az 51. példa szerinti vegyületet 4-fluor-benzil-merkaptánból, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

52. példa

**2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-
-5-(furfuril-tio)-pentánsav**

Az 52. példa szerinti vegyületet furfuril-merkaptánból, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

53. példa

**2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-
-5-[(2-tienil)-metil-tio]-pentánsav**

Az 53. példa szerinti vegyületet 2-tienil-merkaptánból, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

54. példa

**2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-
-5-fenoxi-pentánsav**

Az 54. példa szerinti vegyületet fenolból, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

55. példa

**2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-
5-(3-piridi-oxi)-pentánsav**

Az 55. példa szerinti vegyületet 3-hidroxi-piridinből, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

56. példa

**2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-
-5-(2-pirimidinil-oxi)-pentánsav**

Az 56. példa szerinti vegyületet 2-hidroxi-pirimidinből, és a (20) vegyületnél közölt **1d** eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

57. példa

**2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-
4-metil-5-[(1-N-metil-2-imidazolil)-tio-metil]-pentánsav**

a) **Metil-(2-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-metil-4-pentenoát:** 6,0 g (24,7 mmol) kiindulási metil-(2-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-4-metil-4-pentenoát)-ot [Tetrahedron, 33, 88 (1997); Tetrahedron Lett., 3669 (1994)] oldunk 100 ml metilén-dikloridban, 10 ml trifluor-ecetsavval elegyítjük, 3 órán át keverjük, szárazra pároljuk, és kloroformmal kétszer eldörzsöljük. A maradékot azután 21 ml trietil-amin jelenlétében oldjuk 210 ml metilén-dikloriddal, (4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-kloriddal elegyítjük, 3 napig keverjük, és bepároljuk. A maradékot azután megoszlatjuk etil-acetát és 1 M sósavoldat között, és a szerves réteget 1 M sósavoldattal, nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A nyert anyagot azután hexán:etil-acetáttal (7:3) szilikagélen flash-kromatográfiával tisztítva fehér szilárd anyagot kapunk.

b) **Metil-(2-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-metil-4,5-epoxi-pentanoát):** 2,6 g (6,68 mmol) (57a) kiindulási olefint oldunk metilén-dikloriddal, és 4,7 g (27 mmol) meta-klór-peroxi-benzoésavval elegyítjük. A nyert oldatot 18 órán át keverjük, metilén-dikloriddal hígítjuk, híg nátrium-karbonát-oldattal kétszer mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és bepárolva szilárd maradékot nyerünk, amelyet hexán:etil-acetáttal (7:3) szilikagélen flash-kromatográfiával tisztítva fehér szilárd anyagot nyerünk.

c) **3-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-2-oxo-5-metil-5-[(1-N-metil-2-imidazolil)-tio]-metil}-tetrahydrofuran:**
A kiindulási (57b) epoxidot 1-N-metil-2-merkaptó-imidazollal az

(1e) vegyületnél közölt módon felnyitva fehér szilárd anyagot nyerünk.

d) Az (57c) kiindulási észtert az (1f) vegyületnél közöltek szerint hidrolizáljuk, és fehér szilárd anyagként a kívánt savat nyerjük.

58. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-4-metil-5-[(2-tiazolil)-tio-metil]-pentánsav

Az (57b) kiindulási epoxidot 2-merkaptó-tiazollal az (1e) vegyületnél közöltek szerint felnyitjuk, és a nyert terméket az (1f) vegyületnél közöltek szerint hidrolizálva a címben említett savat fehér szilárd anyagként nyerjük.

59. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-4-metil-5-[(1H-1,2,4-triazol-5-il)-tio-metil]-pentánsav

Az (57b) kiindulási epoxidot 5-merkaptó-1H-1,2,4-tiazollal az (1e) vegyületnél közöltek szerint felnyitjuk, és a nyert terméket az (1f) vegyületnél közöltek szerint hidrolizálva a címben említett savat fehér szilárd anyagként nyerjük.

60. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-4-metil-5-[[3-(trifluor-metil)-2-piridil]-tio-metil]-pentánsav

Az (57b) kiindulási epoxidot 2-merkaptó-3-(trifluor-metil)-piridinnel az (1e) vegyületnél közöltek szerint felnyitva, és a nyert terméket az (1f) vegyületnél közöltek szerint hidrolizálva a címben említett savat fehér szilárd anyagként nyerjük.

61. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-[[3-(trifluor-metil)-2-piridil]-tio]-pentánsav

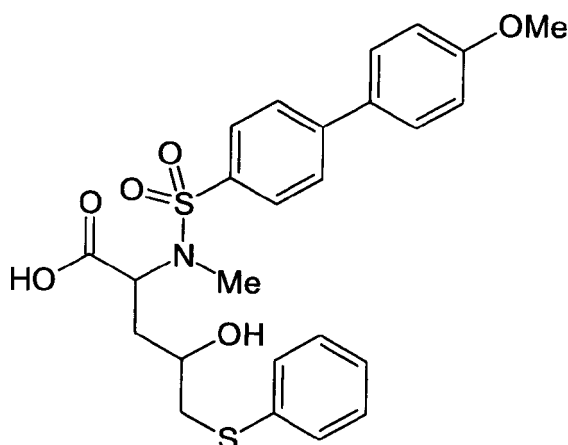
a. 3-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-2-oxo-5-[[3-(trifluor-metil)-2-piridil]-tio]-metil]-tetrahydrofurán:
 1,9 g (5,1 mmol) **(1d)** metil-{2-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4,5-epoxi-pentanoát} 25 ml benzollal és 0,99 ml (7,1 mmol) trietil-aminnal készült oldatához szobahőmérsékleten lassan hozzáadunk 2,29 mg (12,8 mmol) 2-merkaptó-3-(trifluor-metil)-piridint. A reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A nyert elegyet vízzel hígítjuk, és az elegyet azután 3 x 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos réteget nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, és csökkentett nyomáson olajjá bepároljuk. A tisztítást 30% etil-acetátot tartalmazó hexános elegy – 40% etil-acetátot tartalmazó hexános elegy eluensként alkalmazásával oszlopkromatográfiával végezve nyerjük a kívánt terméket.

b) 2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-[[3-(trifluor-metil)-2-piridil]-tio]-pentánsav: 1,67 g (3,1 mmol) **(61a)** 3-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-2-oxo-5-[[3-(trifluor-metil)-2-piridil]-tio]-metil]-tetrahydrofurán 5 ml vízzel és 5 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához lassan hozzáadunk 0,74 g (31 mmol) lítium-hidroxidot. A reakcióelegyet 4 órán át keverjük, azután szárazra pároljuk. A reakcióelegyet vízzel hígítjuk, és azután az elegyet 2 x 25 ml dietil-éterrel extraháljuk. A dietil-éteres réteget eldobjuk, és a vi-

zes réteget 1 M sósavoldattal lassan 5 pH értékre semlegesítjük, és azután etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos rétegeket vízzel és nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A vegyületet HPLC-vel tisztítva a kívánt terméket fehér szilárd anyagként nyerjük.

62. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-hidroxi-5-(fenil-tio)-pentánsav



a) Metil-[2-{N-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil]-N-metil-amino}-4-pentenoát]: 3,6 g (9,6 mmol) metil-{2-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-4-pentenoát} (**1c**) 75 ml dimetil-formamiddal készült oldatához 12 ml (1,0 M) nátrium-bisz(TMS)-amidot, azt követően 2,04 g (14,4 mmol) metil-jodidot adunk, és ezt az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. Azután 25 ml 1 M sósavoldatot adunk hozzá, és az elegyet vízzel hígítjuk, majd 3 x 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos réteget nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson

nyers terméké pároljuk. A kívánt termék nyeréséhez a nyers terméket oszlopkromatográfiásan 30% etil-acetátot tartalmazó hexános eleggyel eluálva tisztítjuk.

b) Metil-[2-{N-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil]-N-metil-amino}-4,5-epoxi-pentanoát]: 1,64 g (4,2 mmol) metil-[2-{N-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil]-N-metil-amino}-4-pentenoát] (**62a**) 30 ml metilén-dikloriddal készült oldatához és 0,42 g (5,1 mmol) nátrium-hidrogén-karbonát 15 ml vízzel készült oldatához 0°C-on lassan hozzáadunk 1,5 g (~9 mmol, 57-86%-os) m-klór-perbenzoesavat. A reakcióelegyet 18 órán át keverjük. Az elegyet vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal hígítjuk, és ezt az elegyet 3 x 250 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos réteget nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és olajjá bepároljuk. Ezen vegyület tisztítását oszlopkromatográfiával, eluensként hexán/40% etil-acetát eleggyel végezve nyerjük a kívánt terméket.

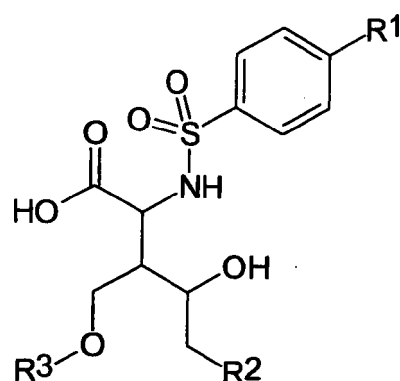
c) 3-{N-Metil-N-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil]-amino}-2-oxo-5-[(2-benzthiazolil)-tio-metil]-tetrahidrofurán: 1,07 g (2,65 mmol) metil-[2-{N-metil-N-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil)-4-szulfonil]-amino}-4,5-epoxi-pentanoát] (**62b**) 10 ml benzollal és 0,52 ml (3,7 mmol) trietil-aminnal készült oldatához szobahőmérsékleten lassan hozzáadunk 0,78 g (6,6 mmol) 2-merkaptotiazolt. A reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A nyert elegyet vízzel hígítjuk, és az elegyet azután 3 x 25 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos réteget nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson olajjá pároljuk. A

tisztítást 30% etil-acetátot tartalmazó hexános elegy – 40% etil-acetátot tartalmazó hexános elegy eluensként alkalmazásával, oszlopkromatográfiával tisztítva nyerjük a kívánt terméket.

d) 2-{N-Metil-N-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil]-amino}-4-hidroxi-5-[(2-benzotiazolil)-tio]-pentánsav: 1,00 g (2,05 mmol) 3-{N-metil-N-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil]-amino}-2-oxo-5-[(2-benzotiazolil)-tio-metil]-tetrahydrofuran (**62c**) 5 ml vízzel és 5 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához lassan hozzáadunk 0,49 g (20,5 mmol) lítium-hidroxidot. A reakcióelegyet 4 órán át keverjük, azután szárazra pároljuk. A reakcióelegyet vízzel hígítjuk, és azután az elegyet 2 x 25 ml dietil-éterrel extraháljuk. A dietil-éteres réteget eldobjuk, a vizes réteget pedig 1 M sósavoldattal lassan 5 pH értékre savanyítjuk, és azután etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos rétegeket vízzel és nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A fehér szilárd anyagot azután etil-acetát/hexánból átkristályosítva a kívánt terméket fehér szilárd anyagként kapjuk meg.

63-67. példák

A következő általános képlet, a 2. táblázattal együtt szemlélteti a következőkben az 63-67. példákban közölt, a leírás szerint előállított vegyületek szerkezetét.



2. táblázat

Példa	R ₁	R ₂	R ₃
63			
64			
65			-H
66			
67			-H

63. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-3-(fenil-metoxi)-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)-tio]-pentánsav

a) *N*-(terc-Butoxi-karbonil)-glicin-4-(fenil-metoxi)-2-butenil-észter: 21,9 g (0,125 mol) *N*-(terc-butoxi-karbonil)-glicint, 25 ml (0,15 mol) *cis*-4-benzil-oxi-2-buten-1-olt és 1,5 g (0,013 mol) 4-(dimetil-amino)-piridint metilén-dikloridban

oldunk, és 0°C-on keverünk. Azután hozzáadjuk 31 g (0,15 mol) N,N-diciklohexil-karbodiimid 30 ml metilén-dikloriddal készült oldatát, és a reakcióelegyet 0°C-on 5 percig keverjük. A reakcióelegyet azután további 20 órán át 25°C-on keverjük. További metilén-dikloridot adunk hozzá, és a reakcióelegyet egymást követően 1M sósavoldattal, nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves extraktumot magnézium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatva narancssárga olajat nyerünk, amelyet szilikagélre abszorbeálunk, és egy száraz szilikagél oszlopba töltünk. Az oszlopot hexán/etil-acetát (9:1) eleggyel, majd hexán/etil-acetát (8:2)-vel eluáljuk. A termékfrakciókat egyesítjük, és vákuumban szárítva kapjuk meg a kívánt terméket.

b) 2-[(*terc*-Butoxi-karbonil)-amino]-3-(fenil-metoxi)-4-pentánsav: 5,2 ml (37,2 mmol) N,N-diizopropil-aminból és 3,7 ml (37,3 mmol) hexános 10M BuLi oldatból 30 ml (-20°C-ra hűtött) tetrahidrofuránban 37,3 mmol lítium-diizopropil-amid-oldatot készítünk. A tetrahidrofuránnal készült lítium-diizopropil-amid-oldatot 14,9 mmol N-[(1,1-dimetil-etoxi)-karbonil]-glicin-4-(fenil-metoxi)-2-butenil-észter (**63a**) és 17,9 mmol cink-klorid 100 ml tetrahidrofuránban -78°C-on készült kevert oldatához hozzáadjuk. Az elegyet egy éjszaka alatt hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. A nyers elegyet megosztjuk 700 ml etil-acetát és 700 ml 1 M sósavoldat között. A szerves réteget 3 x 150 ml híg nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A hidrogén-karbonátos mosófolyadékokat koncentrált sósavoldattal 1 pH értékre savanyítjuk, és 700 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos

réteget magnézium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítva nyerjük a megnevezett vegyületet.

c) Metil-{2-[(4-bróm-fenil-szulfonil)-amino]-3-(fenil-metoxi)-4-pentenoát}: 1,8 g (5,37 mmol) 2-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-3-(fenil-metoxi)-4-pentánsavat (**63b**) 54 ml metanolban oldunk, és az oldathoz cseppenként hozzáadunk 8,3 ml tionil-kloridot. A nyert elegyet szobahőmérsékleten keverjük addig, amíg a reakció vékonyréteg-kromatográfiával figyelve teljesen végbe nem megy. A nyers reakcióelegyet szárítjuk, és metanolból 3x újra bepároljuk. A megszáritott reakcióelegyet 30 ml metilén-dikloriddal és 7 ml trietil-aminnal oldjuk. 1,23 g (4,83 mmol) 4-bróm-fenil-szulfonil-kloridot adunk hozzá, és a reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és az olajat etil-acetátban felvesszük, azután egymást követően 1 M sósavoldattal, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és végül nátrium-klorid-oldattal mossuk, azután magnézium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A nyers anyagot szilikagélre abszorbeáljuk, és szilikagél oszlopon hexánnal, majd hexán:etil-acetáttal (8:2) eluálva tisztítjuk. A termékfrakciókat egyesítjük, és szárítva a kívánt terméket nyerjük.

d) Metil-{2-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-3-(fenil-metoxi)-4-pentenoát}: 320 mg (0,683 mmol) metil-{2-[(4-bróm-fenil-szulfonil)-amino]-3-(fenil-metoxi)-4-pentenoát}-ot (**63c**) oldunk 4 ml benzolban, és tetrakis-(trifenil-foszfín)-palládium mellett hozzáadjuk 148 mg nátrium-karbonát 0,6 ml vízzel készült oldatát. Hozzáadjuk 157 mg (1,03 mmol) (4-metoxi-fenil)-boronsav 0,4 ml metanollal készült oldatát, és az elegyet visszafolyató

hűtő alatt egy éjszakán át melegítjük. Dietil-étert adunk a reakcióelegyhez, amelyet vízzel (háromszor) és nátrium-klorid-oldattal mosunk, a szerves réteget magnézium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban sztrippelve a nyers terméket sárga szilárd anyagként kapjuk meg. A nyers anyagot szilikagélre abszorbeáljuk, és szilikagél oszlopon hexán/etil-acetát (9:1)-eleggyel, majd hexán:etil-acetát (1/1)-eleggyel eluálva tisztítjuk. A termékfrakciókat egyesítjük, és szárítva a kívánt terméket nyerjük.

e) Metil-{2-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-3-(fenil-metoxi)-4,5-epoxi-pentanoát}: 1,23 g (2,48 mmol) metil-{2-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-3-(fenil-metoxi)-4-pentenoát}-ot (63d) oldunk 9 ml metilén-dikloridban és 252 mg nátrium-hidrogén-karbonát 4 ml vízzel készült oldatában, azután a reakcióelegyet 0°C-ra hűtjük. 3-klór-peroxi-benzoesavat adunk lassan hozzá, és a reakcióelegyet két órán át keverjük. A szubsztrát még jelen van, így 175 mg nátrium-bikarbonát mellett további 1 g 3-klór-peroxi-benzoesavat adunk hozzá, és a reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük. Az elegyet vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és metilén-dikloriddal hígítjuk, és a rétegeket szétválasztjuk. A vizes réteget etil-acetáttal háromszor mossuk, a szerves rétegeket pedig egyesítjük, és csökkentett nyomáson szárítjuk. A nyert anyagot etil-acetátban újraoldjuk, és híg nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban 2 g világosbarna olajjá pároljuk. A nyers anyagot szilikagélre abszorbeáljuk, és szilikagél oszlopon hexán:etil-

-acetáttal (8:2), majd hexán:etil-acetáttal (1:1) eluálva tisztítjuk. A termékfrakciókat egyesítjük, és szárítva a kívánt terméket nyerjük.

f) 3-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-2-oxo-5-[(2-tiazolil-tio)-metil]-tetrahydrofurán: 285 mg (0,558 mmol) metil-{ 2-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-3-(fenil-metoxi)-4,5-epoxi-pentanoát}-ot (**63e**) 2,5 ml (0,101 mmol) benzol/trietyl-amin elegyben oldunk, és 164 mg (1,40 mmol) 2-merkapto-tiazolt adunk hozzá. A nyert elegyet azután szobahőmérsékleten négy órán át keverjük. Az elegyet etil-acetáttal és vízzel hígítjuk, és etil-acetáttal 3x extraháljuk. A szerves réteget vízzel és nátrium-klorid-oldattal mossuk, azután magnézium-szulfát felett szárítjuk, és tiszta olajjá pároljuk. A nyers anyagot szilikagélre abszorbeáljuk, és szilikagél oszlopon hexán/etil-acetáttal (1/1), azt követően etil-acetáttal és etil-acetát/metanollal (8/2) eluálva tisztítjuk. A termékfrakciókat egyesítjük, és szárítva a kívánt terméket fehér szilárd anyagként nyerjük.

g) 2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-3-hidroxi-5-(2-tiazolil-tio)-pentánsav: 154 mg (0,258 mmol) 3-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-2-oxo-5-[(2-tiazolil-tio)-metil]-tetrahydrofuránt (**63f**) 2 ml/2 ml tetrahydrofurán/víz elegyben oldunk, és 108 g (2,58 mmol) lítium-hidroxidot adunk hozzá, és a reakcióelegyet két órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet az oldószer eltávolításához bepároljuk, vízzel hígítjuk, és etil-acetáttal 3x mossuk. Az egyesített szerves réteget nátrium-klorid-oldattal mossuk, mag-

nézium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A nyers anyagot szilikagélre abszorbeáljuk, és rövid szilikagél oszlopon hexán/etil-acetáttal (1/1), azt követően etil-acetáttal és etil-acetát/metanollal (8/2) eluálva tisztítjuk. A termékfrakciókat egyesítjük, és szárítva a kívánt terméket fehér szilárd anyagként nyerjük.

64. példa

2-{[4'-(Tio-metoxi)-1,1'-bifenil-4-il]-szulfonil-amino}-3-(fenil-metoxi)-4-hidroxi-5-(2-tiazolil-tio)-pentánsav

A 64. példa szerinti vegyületet [4-(metil-tio)-fenil]-boronsavból, és a (63) vegyületnél közölt 63d eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

65. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-3,4-dihidroxi-5-(2-tiazolil-tio)-pentánsav

A 65. példa szerinti vegyületet a (63g) vegyületből, a megfelelő benzil-éter hidrolízisével állítjuk elő.

66. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-3,4-dihidroxi-5-[(4-metil-4(H)-1,2,4-triazol-3-il)-tio]-pentánsav

A 66. példa szerinti vegyületet a (63e) vegyületből és 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiolból, a (63) vegyületnél közölt eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

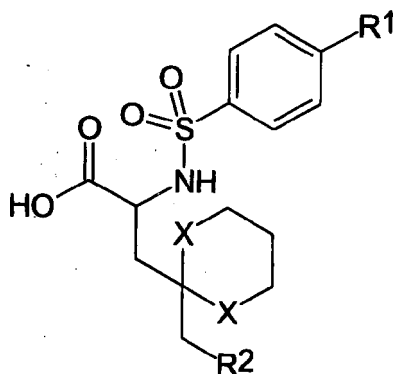
67. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-3,4-dihidroxi-5-[(4-metil-4(H)-1,2,4-triazol-3-il)-tio]-pentánsav

A 67. példa szerinti vegyületet a (66) vegyületből, a megfelelő benzil-éter hidrolízisével állítjuk elő.

68-72. példák

A következő általános képlet, a 3. táblázattal együtt szemlélteti a következőkben az 68-72. példákban közölt, a leírás szerint előállított vegyületek szerkezetét.



3. táblázat

Példa	R ₁	X	R ₂
68		-O-	
69		-O-	
70		-O-	
71		-O-	
72		-S-	

68. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-3-[2-(fenoxi-metil)-[1,3]dioxán-2-il]-propionsav

a. Etil-{2-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-4-oxo-5-bróm-pentanoát}: 1,6 g (4,57 mmol) [Tetrahedron, 33, 88 (1997); Tetrahedron Lett., 3669 (1994)] kiindulási etil-{2-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-4-bróm-4-pentenoát}-ot oldunk acetonitril:víz (4:1) elegyben, 1,06 g (5,94 mmol) *N*-bróm-szukcinamiddal és 5 csepp 48%-os hidrogén-bromid-oldattal elegyítjük, és 3 órán át keverjük. Az elegyet azután híg nátrium-hidrogén-karbonát-oldat és hexán:etil-acetát (1:1) között megosztjuk. A szerves réteget nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és bepároljuk. A maradékot hexán:etil-acetáttal (10:1 – 7:3) szilikagélen flash-kromatograáfiával tisztítva, állás közben megszilárduló halványsárga olajat kapunk.

b) Etil-{2-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-4-oxo-5-fenoxi-pentanoát}: 3 g (8,9 mmol) kiindulási bróm-ketont (**68a**) 1,0 g (10,7 mmol) fenol és 4,7 g nátrium-karbonát jelenlétében oldunknk 80 ml tetrahidrofurán:N,N-dimetil-formamid (5:3) elegyben. A nyert oldatot 85°C-on 16 órán át melegítjük, szobahőmérsékletre hűtjük, etil-acetáttal hígítjuk, vízzel, azután hígított nátrium-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és bepárolva barna olajat kapunk, amelyet hexán:etil-acetáttal (3:1) szilikagélen flash-kromatográfiásan tisztítva halványsárga olajat kapunk.

c) Etil-{2-amino-3-[2-(fenoxi-metil)-[1,3]dioxán-2-il]-propionát}: 2,14 g (6,3 mmol) kiindulási ketont (**68b**) 2,95 g

(13,4 mmol) 1,3-dihidroxi-propán és jelenlétében 20 ml metilén-dikloridban felveszünk, és 2,4 ml (19,1 mmol) bór-trifluor-eteráttal elegyítjük. A nyert elegyet 2 órán át keveredni hagyjuk, etil-acetáttal hígítjuk, 1M nátrium-hidroxid oldattal mossuk, 5%-os ammónium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepárolva halványsárga olajat kapunk.

d. Etil-{2-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-3-[2-(fenoxi-metil)-[1,3]dioxán-2-il]-propionát}: 982 mg (3,17 mmol) szabad amint **(68c)** 2 ml trietil-amin jelenlétében oldunk 20 ml metilén-dikloridban, 1,07 g (3,81 mmol) (4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-kloriddal elegyítjük, 12 órán át keverjük, és megosztjuk etil-acetát és 1 M sósavoldat között. A szerves réteget nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és bepárolva sárga szilárd anyagot kapunk, amelyet hexán:etil-acetáttal (3:1) szilikagélen flash-kromatográfiával tisztítva, fehér szilárd anyagot nyerünk.

e) A **(68d)** kiindulási észter az **(1f)** vegyületnél közöltek szerint hidrolizálva a címben közölt savat fehér szilárd anyagként nyerjük.

69. példa

2-[(4'-Bróm-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-3-[2-(fenoxi-metil)-[1,3]dioxán-2-il]-propionsav

A **(68c)** kiindulási szabad amint [(4'-bróm-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil]-kloridhoz kötjük, és a **(68c-e)** vegyületeknél közöltek szerint folytatva a munkát, a címben közölt vegyületet kapjuk.

70. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-3-[2-(tio-fenoxi-metil)-[1,3]dioxán-2-il]-propionsav

A (68a) bróm-ketont tio-fenolhoz kötjük, és a (68b-e) vegyületeknél közöltek szerint folytatva a munkát, a címben közölt vegyületet kapjuk.

71. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-3-[2-(2-oxo-azepan-1-il-metil)-[1,3]dioxán-2-il]-propionsav

a) **Etil-{2-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-4-oxo-5-fenoxi-pentanoát}**: 1,0 g (3,0 mmol) (68a) kiindulási bróm-ketont 1 ml N,N-dimetil-formamidban oldunk, 0,518 ml (3,6 mmol) 1-aza-2-metoxi-1-ciklohepténnel elegyítjük, és 16 órán át 60°C-on melegítjük. Az elegyet azután etil-acetáttal oldjuk, vízzel 3x mosunk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és bepárolva aranyossárga színű olajat kapunk. Ezt az anyagot azután hexán:etil-acetáttal (4:6) szilikagélen flash-kromatográfiával tisztítva, a kívánt laktámot sárga olajként nyerjük.

b) A (71a) laktámból kiindulva a (68c-e) vegyületeknél közöltek szerint folytatva a munkát a címben közölt savat kapjuk.

72. példa

2-[(4'-Metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino]-3-[2-(fenoxi-metil)-[1,3]dioxán-2-il]-propionsav

A (68c) kiindulási ketont 1,3-propán-tiollal ketalizáljuk, és a (68c-d) vegyületeknél közöltek szerint folytatva a munkát, a címben közölt savat kapjuk.

IX. Példák – Készítmények és alkalmazási eljárások

A találmány szerinti vegyületek alkalmasak a nemkívánatos MP aktivitással kapcsolatos betegségek kezelésére való készítmények előállítására. A következő készítmény és eljárás példák nem korlátozzák a találmányt, de a szakember számára útmutatásul szolgálnak a találmány szerinti vegyületek, készítmények és eljárások előállítására és alkalmazására. A következőkben szemléltett, példa szerinti vegyületet minden egyes esetben hasonló eredményekkel helyettesíthetjük találmány szerinti egyéb vegyületekkel. A gyakorlott szakember tisztán látja, hogy a példák útmutatást adnak, és a kezelendő állapot és a beteg alapján változtathatók.

Ebben a részben a következő rövidítéseket alkalmazzuk:

EDTA:	etilén-diamin-tetraecetsav
SDA:	szintetikusan denaturált alkohol
USP:	Az Egyesült Államok Gyógyszerkönyve

A példa

Orális beadásra szolgáló találmány szerinti tabletták készítményt állítunk elő, amely a következőket tartalmazza:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség</u>
1. példa szerinti vegyület	15 mg
Laktóz	120 mg
Kukoricakeményítő	70 mg
Talkum	4 mg
Magnézium Stuart	1 mg

60 kg tömegű, arthritis deformans-tól szenvedő nőbeteget egy

találmány szerinti eljárással kezelünk. A közölt betegnek két évig sajátosan napi 3 tablettát adunk be orálisan.

A kezelési időszak végén a beteget megvizsgálva a gyulladás csökkenését, és kísérő fájdalom nélküli javult mozgékonyt találmányt találjuk.

B példa

Orális beadásra szolgáló találmány szerinti kapszula készítményt állítunk elő, amely a következőket tartalmazza:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség (tömeg%)</u>
6. példa szerinti vegyület	15%
Polietilén-glikol	85%

90 kg tömegű, csontizületi gyulladástól szenvedő férfibetegget egy találmány szerinti eljárással kezelünk. A közölt betegnek 5 évig sajátosan napi egy, 70 mg 3. példa szerinti vegyületet tartalmazó kapszulát adunk be.

A kezelési időszak végén a beteget röntgennel, arthroszkópiával és/vagy MRI-vel megvizsgálva azt találjuk, hogy az ízületi porc eróziója/fibrillációja nem fejlődött tovább.

C példa

Helyi beadásra szolgáló találmány szerinti nátrium-klorid-oldat alapú készítményt állítunk elő, amely a következőket tartalmazza:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség (tömeg%)</u>
10. példa szerinti vegyület	5%
Poli(vinil-alkohol	15%
Nátrium-klorid-oldat	80%

Mély szaruhártya abrázióval rendelkező beteg a cseppet na-

ponta kétszer alkalmazza mindkét szemébe. A gyógyulás látható kísérő tünetek nélkül felgyorsul.

D példa

Helyi beadásra szolgáló, esetenként alkalmazandó találmány szerinti készítményt állítunk elő, amely a következőket tartalmazza:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség</u> <u>(tömeg/térfogat%)</u>
19. példa szerinti vegyület	0,20
Benzalkónium-klorid	0,02
Thimerosal	0,002
d-Szorbit	5,00
Glicin	0,35
Aromaanyagok	0,075
Tisztított víz	igény szerint
Összesen=	100,00

Kémiai égéstől szenvedő beteg a készítményt minden egyes kötéscserénél (b.i.d.) alkalmazza. A hegésedés lényegesen csökken.

E példa

Találmány szerinti inhalációs készítményt állítunk elő, amely a következőket tartalmazza:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség (tömeg/térfogat%)</u>
42. példa szerinti vegyület	5,0
Alkohol	33,0
Aszkorbinsav	0,1
Mentol	0,1
Nátrium-szacharinát	0,2

Hajtóanyag (F12.F114)	igény szerint
Összesen=	100,00

Asztmás beteg egy adagolón keresztül inhaláláskor 0,01 ml permetet pumpál a szájába. Az asztma tünetei csökkennek.

F példa

Találmány szerinti helyileg alkalmazandó szemkészítményt állítunk elő, amely a következőket tartalmazza:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség (tömeg/térfogat%)</u>
54. példa szerinti vegyület	0,10
Benzalkónium-klorid	0,01
EDTA	0,05
(Hidroxi-etil)-cellulóz	0,50
(NATROSOL M)	
Nátrium-metabiszulfid	0,10
Nátrium-klorid-oldat (0,9%)	igény szerint
Összesen=	100,00

Egy 90 kg tömegű, szaruhártya fekélyesedéstől szenvedő férfibeteget egy találmány szerinti eljárással kezelünk. A közölt beteg érintett szemébe 2 hónapig, sajátosan napi kétszer, 10 mg 54. példa szerinti vegyületet tartalmazó nátrium-klorid-oldatot cseppentünk.

G példa

Parenterális beadásra szolgáló készítményt állítunk elő, amely a következőket tartalmazza:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség</u>
22. példa szerinti vegyület	100 ml/ml vivőanyag

Vivőanyag

Nátrium-citrát puffer (a vivőanyag
tömeg%-ában) a következőkkel:

Lecitin	0,48%
(Karboxi-metil)-cellulóz	0,53
Povidone	0,50
Metil-paraben	0,11
Propil-paraben	0,011

Az előző alkotórészeket szuszpenzió képzéséhez összekeverjük. A szuszpenzióknak körülbelül 2,0 ml-ét injekciózva beadjuk a premetastatikus daganattól szenvedő betegnek. Az injekciózási hely a daganat mellett van. Ezt a dózist körülbelül 30 napig naponta kétszer megismételjük. 30 nap után a betegség tünetei visszafejlődnek, és a beteg állapotának fenntartásához az adagot fokozatosan csökkentjük.

H példa

Szájvíz készítményt állítunk elő:

<u>Komponens</u>	<u>Tömeg/térfogat%</u>
51. példa szerinti vegyület	3,00
SDA 40 alkohol	8,00
Aroma	0,08
Emulgeálószer	0,08
Nátrium-fluorid	0,05
Glicerín	10,00
Édesítőszer	0,02
Benzoésav	0,05
Nátrium-hidroxid	0,20

Festék 0,04

Víz kiegészítés 100%-ra

Az ínybeteg a további degenerálódás megakadályozására naponta háromszor 1 ml szájvizet alkalmaz.

I példa

Pasztilla készítményt állítunk elő:

<u>Komponens</u>	<u>Tömeg/térfogat%</u>
11. példa szerinti vegyület	0,01
Szorbit	17,50
Mannit	17,50
Keményítő	13,60
Édesítőszer	1,20
Aromaanyag	11,70
Színezék	0,10
Kukoricaszirup	kiegészítés 100%-ra

A beteg a pasztillát a felső állkapocsban levő implantátum meglazulásának megakadályozására alkalmazza.

J példa

Rágógumi készítmény

<u>Komponens</u>	<u>Tömeg/térfogat%</u>
9. példa szerinti vegyület	0,03
Szorbit kristályok	38,44
Paloja-T mézga alap	20,00
Szorbit (70%-os vizes oldat)	22,00
Mannit	10,00
Glicerín	7,56
Aromaanyag	1,00

A beteg a gumit műfogsorok meglazulásának megakadályozására rágja.

K példa

<u>Komponens</u>	<u>Tömeg/térfogat%</u>
37. példa szerinti vegyület	4,0
USP víz	50,656
Metil-paraben	0,05
Propil-paraben	0,01
Xantan mézga	0,10
Guar mézga	0,09
Kalcium-karbonát	12,38
Habzásgátló	1,27
Szacharóz	15,0
Szorbit	11,0
Glicerín	5,0
Benzil-alkohol	0,2
Citromsav	0,15
Hűtőszers	0,00888
Aromaanyag	0,0645
Színezék	0,0014

A készítményt úgy állítjuk elő, hogy először 80 kg glicerint az összes benzil-alkohollal összekeverünk és 65°C-ra melegítjük, azután lassan hozzáadjuk a metil-parabent, propil-parabent, vizet, xantan mézgát és guar mézgát és összekeverjük. Azután a következő alkotórészeket a következő sorrendben lassan hozzáadjuk: maradék glicerint, szorbitot, habzásgátlót, kalcium-karbonátot, citromsavat és szacharózt. Külön elegyítjük az aromaanyagokat és

hűtőszereket, és azután a többi alkotórészhez lassan hozzáadjuk. Körülbelül 40 percig keverjük. A beteg a készítményt colitis fellobbanása ellen szedi.

L példa

Egy elhízott nőbetegnek, akiről megállapították, hogy csont-izületi gyulladásra hajlamos, a B példában közölt kapszulát a csontizületi gyulladás tüneteinek megakadályozására adjuk be. Jellemzően napi egy kapszulát adunk be a betegnek.

A beteget röntgennel, arthoszkópiával és/vagy MRI-vel megvizsgálva azt találjuk, hogy izületi porceróziója/fibrillációja nem fejlődött significánsan tovább.

M példa

Egy 90 kg tömegű férfibetegnek, aki térd sportsérüléstől szenved, a B példában közölt kapszulát adjuk be a csontizületi gyulladás tüneteinek megakadályozására. A betegnek jellemzően napi egy kapszulát adunk be.

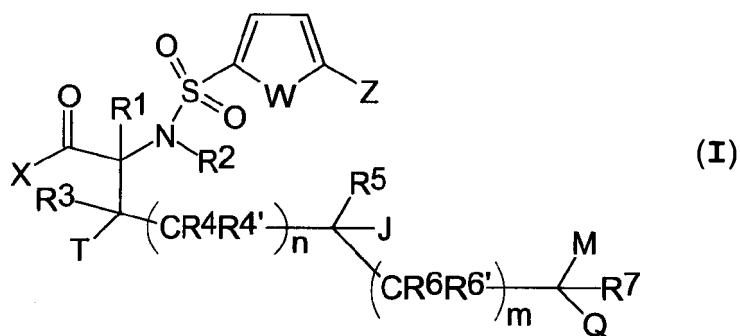
A beteget röntgennel, arthoszkópiával és/vagy MRI-vel megvizsgálva azt találjuk, hogy izületi porceróziója/fibrillációja nem fejlődött significánsan tovább.

A leírásban közölt minden közleményt hivatkozásként tekintünk.

Bár a találmány sajátos megvalósításait közöltük, a szakterületen járatos szakember számára nyilvánvaló, hogy a találmány tárgyának különböző változtatásait és módosításait elvégezhetjük a találmány szellemétől vagy oltalmi körétől való eltérés nélkül. A csatolt szabadalmi igénypontokban minden ilyen, a találmány oltalmi körén belül található módosítást fedni szándékozunk.

Szabadalmi igénypontok

1. Az



általános képletű vegyületek – amelyekben

- (A) X jelentése hidroxil- és hidroxil-amino-csoport; vagy amikor J jelentése $-D-(R^{14}R^{14'})R^{15}$ általános képletű csoport, ahol D jelentése oxigénatom, ahogyan a későbbiekben definiáljuk, akkor X jelentése adott esetben kovalens kötés lehet, amely a J csoporttal egy 5-9 tagú gyűrűt képezve kapcsolódik össze;
- (B) W jelentése kénatom, oxigénatom, $-N(R^{32})-$, $-C(R^{32})=C(R^{32'})-$, $-N=C(R^{32})-$ általános képletű és azocsoport, ahol R^{32} és $R^{32'}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport;
- (C) R^1 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, alkil-oxi-, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, cikloalkil-, heterociklusos alkil-, aril-, aril-alkil-, heteroaril-, heteroaril-alkil- és halogénatom;
- (D) R^2 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, aril-, aril-alkil-, heteroaril-, heteroaril-alkil-, cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport;

(E) T jelentése $-(CR^8R^{8'})_p-A-(CR^{8''}R^{8'''})_qR^9$ általános képletű csoport – amelyben

- (1) p értéke körülbelül 0-4 közötti;
- (2) q értéke körülbelül 0-4 közötti;
- (3) R^8 , $R^{8'}$, $R^{8''}$ és $R^{8'''}$ jelentése egyenként, egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroalkil-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkilcsoport, halogénatom és halogén-alkilcsoport;
- (4) R^9 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, cikloalkil-, heterociklusos alkil-, aril-, heteroaril-csoport és halogénatom; és
- (5) A jelentése kovalens kötés; oxigénatom; $-SO_r-$ általános képletű csoport, amelyben r értéke 0, 1 vagy 2; és $-NR^{10}$ általános képletű csoport, amelyben R^{10} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport, vagy R^{10} összekapcsolódhat R^9 csoporttal, 5-8-tagú, és 1-3 heteroatomot tartalmazó gyűrűt képezve; azzal a fenntartással, hogy amikor p értéke 0, akkor A jelentése kovalens kötés;

(F) R^3 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroalkil-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkilcsoport, halogénatom; és

(G) az egyes R^4 és $R^{4'}$ csoportok jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroalkil-,

heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkilcsoport, halogénatom, halogén-alkil-, hidroxil- és alkoxycsoport; és n értéke körülbelül 0-4 közötti;

(H) R^5 jelentése $-(CR^{11}R^{11'})_sR^{12}$ általános képletű csoport, amelyben

- (1) s értéke körülbelül 0-4 közötti;
- (2) az egyes R^{11} és $R^{11'}$ csoportok jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroalkil-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkilcsoport, halogénatom és halogén-alkilcsoport; és
- (3) R^{12} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, cikloalkil-, heterociklusos alkil-, aril-, heteroarilcsoport, halogénatom és GR^{13} általános képletű csoport, amelyben G jelentése oxigénatom vagy kénatom, és R^{13} jelentése hidrogénatom, alkil- és arilcsoport;

(I) J jelentése $-D-(CR^{14}R^{14'})_tR^{15}$ általános képletű csoport, amelyben

- (1) t értéke körülbelül 0-4 közötti;
- (2) D jelentése oxigénatom, $-SO_u-$ általános képletű csoport, amelyben u értéke 0-2 közötti; és NR^{16} általános képletű csoport, amelyben R^{16} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport, vagy R^{16} összekapcsolódhat R^{15} csoporttal, 5-8-tagú, és 1-3 heteroatomot tartalmazó gyűrűt képezve;

- (3) az egyes R^{14} és $R^{14'}$ csoportok jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroalkil-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkilcsoport, halogénatom és halogén-alkilcsoport; és
- (4) R^{15} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, cikloalkil-, heterociklusos alkil-, aril- és heteroarilcsoport; vagy R^{15} összekapcsolódhat R^{13} csoporttal, egy adott esetben szubsztituált 5-9 tagú gyűrűt képezve, amelyek közül 2-3 heteroatom;
- (J) az egyes R^6 és $R^{6'}$ csoportok jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroalkil-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkilcsoport, halogénatom, halogén-alkil-, hidroxil- és alkoxilcsoport; és m értéke körülbelül 0-4 közötti;
- (K) R^7 jelentése $-(CR^{17}R^{17'})_{\nu}R^{18}$ általános képletű csoport, amelyben
- (1) ν értéke körülbelül 0-4 közötti;
 - (2) az egyes R^{17} és $R^{17'}$ csoportok jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroalkil-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkilcsoport, halogénatom és halogén-alkilcsoport; és
 - (3) R^{18} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, cikloalkil-, heterociklusos alkil-, aril-, heteroarilcsoport és halogénatom;

(L) M jelentése $-E-(CR^{19}R^{19'})_wR^{20}$ általános képletű csoport, amelyben

- (1) w értéke körülbelül 0-4 közötti;
- (2) E jelentése oxigénatom, $-SO_x-$ általános képletű csoport, amelyben x értéke 0-2 közötti; és $-NR^{21}$ általános képletű csoport, amelyben R^{21} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport; vagy R^{21} összekapcsolódhat R^{20} csoporttal, 5-8-tagú, és 1-3 heteroatomot tartalmazó gyűrűt képezve;
- (3) az egyes R^{19} és $R^{19'}$ csoportok jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroalkil-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkilcsoport, halogénatom és halogén-alkilcsoport; és
- (4) R^{20} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, cikloalkil-, heterociklusos alkil-, aril- és heteroarilcsoport;

(M) Q jelentése $-G'-(CR^{22}R^{22'})_yR^{23}$ általános képletű csoport, amelyben

- (1) y értéke körülbelül 0-4 közötti;
- (2) G' jelentése kovalens kötés, oxigénatom, $-SO_z-$ általános képletű csoport, amelyben z értéke 0-2 közötti; és $-NR^{24}$ általános képletű csoport, amelyben R^{24} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport, vagy R^{24} összekapcsolódhat

R^{22} csoporttal, egy 5-8-tagú, ebből 1-3 heteroatom, gyűrűt képezve;

- (3) az egyes R^{22} és $R^{22'}$ csoportok jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroalkil-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkilcsoport, halogénatom és halogén-alkilcsoport; és
- (4) R^{23} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, cikloalkil-, heterociklusos alkil-, aril- és heteroarilcsoport, vagy R^{23} összekapcsolódhat R^{20} csoporttal, egy 5-8 tagú, 1-3 heteroatomot tartalmazó gyűrűt képezve; és

(N) Z jelentése

- (1) cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport;
- (2) $-D'-(CR^{25}R^{25'})_aR^{26}$ általános képletű csoport, amelyben
- (a) a értéke körülbelül 0-4 közötti;
 - (b) amennyiben a értéke körülbelül 0-4 közötti, akkor D' jelentése acetilén-, etiléncsoport, oxigénatom, kénatom, és amennyiben a értéke körülbelül 1-4 közötti, akkor D' jelentése acetilén-, etilén-, azo-csoport, oxigénatom, kénatom és szulfonilcsoport;
 - (c) az egyes R^{25} és $R^{25'}$ csoportok jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroalkil-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkilcsoport, halogénatom, halogén-alkil-, hidroxil- és alkoxycsoport; és
 - (d) R^{26} jelentése hidrogénatom, aril-, heteroaril-,

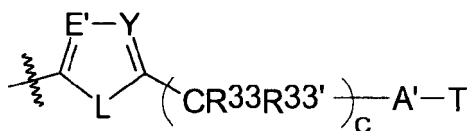
alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, heterociklusos alkil- és cikloalkilcsoport; és amennyiben D' jelentése acetilén- vagy etiléncsoport, akkor R^{26} jelentése $-\text{CONR}^{27}\text{R}^{27'}$ általános képletű csoport is lehet, amelyben

- (i) R^{27} és $R^{27'}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, halogén-alkil-, heteroalkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport, vagy
 - (ii) az R^{27} és $R^{27'}$ általános képletű csoport az-
 zal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kö-
 tődnek, összekapcsolódik egy 5-8 gyűrűatomos,
 amelyek közül 1-3 heteroatom, adott esetben
 szubsztituált, heterociklusos gyűrűt képezve;
- (3) $-\text{NR}^{28}\text{R}^{28'}$ általános képletű csoport, amelyben
- (a) R^{28} és $R^{28'}$ jelentése egymástól függetlenül hidro-
 génatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-,
 halogén-alkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil-, he-
 terociklusos alkilcsoport, és $-\text{C}(\text{O})-\text{Q}'-(\text{CR}^{29}\text{R}^{29'})_b\text{R}^{30}$
 általános képletű csoport, amelyben
 - (i) b értéke körülbelül 0-4 közötti;
 - (ii) Q' jelentése kovalens kötés és $-\text{NR}^{31}-$ általá-
 nos képletű csoport; és
 - (iii) minden egyes R^{29} és $R^{29'}$ jelentése egymástól
 függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-,
 alkinil-, aril-, heteroalkil-, heteroaril-,

cikloalkil-, heterociklusos alkil-, halogén-atom, halogén-alkil-, hidroxil- és alkoxilcsoport; R^{30} és R^{31} jelentése (i) egyenként egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport, vagy (ii) az R^{30} és R^{31} általános képletű csoport azokkal az atomokkal együtt, amelyekhez kötődik, összekapcsolódnak egy 5-8 gyűrűatomos, amelyek közül 1-3 heteroatom, adott esetben szubsztituált heterociklusos gyűrűt képezve; vagy az R^{28} és R^{31} általános képletű csoport azokkal a nitrogénatomokkal együtt, amelyekhez kötődik, összekapcsolódnak egy 5-8 gyűrűatomos, amelyek közül 2-3 heteroatom, adott esetben szubsztituált heterociklusos gyűrűt képezve; vagy

- (b) az R^{28} és $R^{28'}$ általános képletű csoport azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kötődik, egy 5-8 gyűrűatomos, amelyek közül 1-3 heteroatom, adott esetben szubsztituált heterociklusos gyűrűt képezve összekapcsolódnak; és

(4)



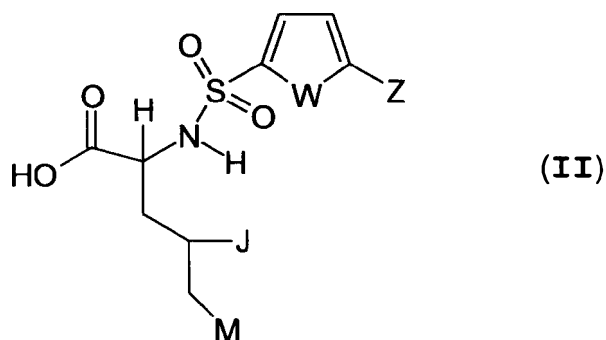
általános képletű csoport - amelyben

- (a) E' és Y egymástól függetlenül -CH- képletű csoport és nitrogénatom;
- (b) L jelentése kénatom, oxigénatom, $-N(R^{35})-$, $-C(R^{35})=C(R^{35})-$, $-N=(R^{35})-$ általános képletű csoport és azocsoport, ahol R^{35} és $R^{35'}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport;
- (c) c értéke körülbelül 0-4 közötti;
- (d) minden egyes R^{33} és $R^{33'}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroalkil-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkilcsoport, halogénatom, halogén-alkil-, hidroxil- és alkoxics csoport;
- (e) A' jelentése kovalens kötés, oxigénatom, $-SO_d-$ általános képletű csoport, karbonilcsoport, $-C(O)NR^{36}-$, $-NR^{36}-$ és $NR^{36}C(O)-$ általános képletű csoport; amelyben d értéke 0-2 közötti, és R^{36} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroaril-, heteroalkil-, cikloalkil-, heterociklusos alkil-, halogén-alkilcsoport; és
- (f) T' jelentése $-(C R^{37}R^{37'})_e-R^{38}$ általános képletű csoport, amelyben e értéke körülbelül 0-4 közötti; minden egyes R^{37} és $R^{37'}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroalkil-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkilcsoport, halogénatom, halogén-

alkil-, hidroxil-, alkoxi- és aril-oxicsoport; és R^{38} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinilcsoport, halogénatom, heteroalkil-, halogén-alkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport; vagy R^{36} és R^{38} , azokkal az atomokkal együtt, amelyekhez kötődnek, egy 5-8 atomot, amelyek közül 1-3 heteroatom, tartalmazó gyűrűt képezve összekapcsolódnak —

vagy az (I) általános képletű vegyületek optikai izomerei, diasztereomerei vagy enantiomerei vagy azok gyógyászati lag elfogadható sói vagy biológiailag hidrolizálható amidjai, észterei vagy imidjei.

2. A



általános képletű vegyületek — amelyekben

(A) W jelentése kénatom, oxigénatom, $-N(R^{32})-$, $-C(R^{32})=C(R^{32'})-$, $-N=C(R^{32})-$ általános képletű és azocsoport, ahol R^{32} és $R^{32'}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport;

(B) J jelentése $-D-(CR^{14}R^{14'})_tR^{15}$ általános képletű csoport, amelyben

(1) t értéke körülbelül 0-4 közötti;

- (2) D jelentése oxigénatom, $-SO_u-$ általános képletű csoport, amelyben u értéke 0-2 közötti; és $-NR^{16}$ általános képletű csoport, amelyben R^{16} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport, vagy R^{16} összekapcsolódhat R^{15} csoporttal, 5-8-tagú, és 1-3 heteroatomot tartalmazó gyűrűt képezve;
- (3) az egyes R^{14} és $R^{14'}$ csoportok jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroalkil-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkilcsoport, halogénatom és halogén-alkilcsoport; és
- (4) R^{15} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, cikloalkil-, heterociklusos alkil-, aril- és heteroarilcsoport; vagy R^{15} összekapcsolódhat R^{13} csoporttal, egy adott esetben szubsztituált 5-9 tagú, amelyek közül 2-3 heteroatom, gyűrűt képezve;
- (C) M jelentése $-E-(CR^{19}R^{19'})_wR^{20}$ általános képletű csoport, amelyben
- (1) w értéke körülbelül 0-4 közötti;
- (2) E jelentése oxigénatom, $-SO_x-$ általános képletű csoport, amelyben x értéke 0-2 közötti; és $-NR^{21}$ általános képletű csoport, amelyben R^{21} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport; vagy R^{21} összekapcsolódhat R^{20} csoporttal, 5-8-tagú, és

1-3 heteroatomot tartalmazó gyűrűt képezve;

- (3) az egyes R^{19} és $R^{19'}$ csoportok jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroalkil-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkilcsoport, halogénatom és halogén-alkilcsoport; és
- (4) R^{20} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, cikloalkil-, heterociklusos alkil-, aril- és heteroarilcsoport;

(D) Z jelentése

- (1) cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport;
- (2) $-D'-(CR^{25}R^{25'})_aR^{26}$ általános képletű csoport, amelyben
 - (a) a értéke körülbelül 0-4 közötti;
 - (b) amennyiben a értéke körülbelül 0-4 közötti, akkor D' jelentése acetilén-, etiléncsoport, oxigénatom, kénatom, és amennyiben a értéke körülbelül 1-4 közötti, akkor D' jelentése acetilén-, etilén-, azocsoport, oxigénatom, kénatom és szulfonilcsoport;
 - (c) az egyes R^{25} és $R^{25'}$ csoportok jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroalkil-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkilcsoport, halogénatom, halogén-alkil-, hidroxil- és alkoxycsoport; és
 - (d) R^{26} jelentése hidrogénatom, aril-, heteroaril-, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, heterociklusos alkil- és cikloalkilcso-

port; és amennyiben D' jelentése acetilén- vagy vinilén-csoport, akkor R^{26} jelentése $-\text{CONR}^{27}\text{R}^{27'}$ általános képletű csoport is lehet, amelyben

- (i) R^{27} és $R^{27'}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, halogén-alkil-, heteroalkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil- és heterociklusos alkil-csoport, vagy
- (ii) az R^{27} és $R^{27'}$ általános képletű csoport azal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kötődnek, összekapcsolódnak egy 5-8 gyűrűatomos, amelyek közül 1-3 heteroatom, adott esetben szubsztituált, heterociklusos gyűrűt képezve;

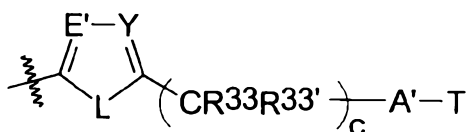
(3) $-\text{NR}^{28}\text{R}^{28'}$ általános képletű csoport, amelyben

- (a) R^{28} és $R^{28'}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkilcsoport és $-\text{C}(\text{O})-\text{Q}'-(\text{CR}^{29}\text{R}^{29'})_b\text{R}^{30}$ általános képletű csoport, amelyben
 - (i) b értéke körülbelül 0-4 közötti;
 - (ii) Q' jelentése kovalens kötés és $-\text{NR}^{31}-$ általános képletű csoport; és
 - (iii) minden egyes R^{29} és $R^{29'}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroalkil-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkil-, halogén-

atom, halogén-alkil-, hidroxil- és alkoxilcsoport; R^{30} és R^{31} jelentése (i) egyenként egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport, vagy (ii) az R^{30} és R^{31} általános képletű csoport azokkal az atomokkal együtt, amelyekhez kötődnek, összekapcsolódnak egy 5-8 gyűrűatomos, amelyek közül 1-3 heteroatom, adott esetben szubsztituált heterociklusos gyűrűt képezve; vagy az R^{28} és R^{31} általános képletű csoport azokkal a nitrogénatomokkal együtt, amelyekhez kötődnek, összekapcsolódnak egy 5-8 gyűrűatomos, amelyek közül 2-3 heteroatom, adott esetben szubsztituált heterociklusos gyűrűt képezve; vagy

- (b) az R^{28} és $R^{28'}$ általános képletű csoport azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kötődnek, összekapcsolódnak egy 5-8 gyűrűatomos, amelyek közül 1-3 heteroatom, adott esetben szubsztituált heterociklusos gyűrűt képezve; és

(4)



általános képletű csoport - amelyben

- (a) E' és Y egymástól függetlenül $-\text{CH}-$ képletű csoport

és nitrogénatom;

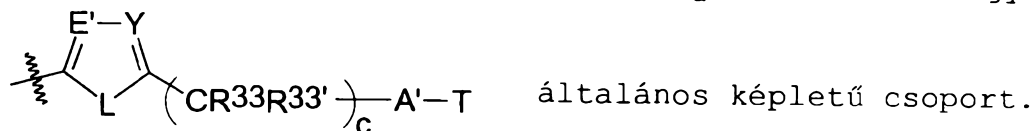
- (b) L jelentése kénatom, oxigénatom, $-N(R^{35})-$, $-C(R^{35})=C(R^{35})-$, $-N=(R^{35})-$ általános képletű csoport és azocsoport, ahol R^{35} és $R^{35'}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport;
- (c) c értéke körülbelül 0-4 közötti;
- (d) minden egyes R^{33} és $R^{33'}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroalkil-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkilcsoport, halogénatom, halogén-alkil-, hidroxil- és alkoxycsoport;
- (e) A' jelentése kovalens kötés, oxigénatom, $-SO_d-$ általános képletű csoport, karbonilcsoport, $-C(O)NR^{36}-$, $-NR^{36}-$ és $-NR^{36}C(O)-$ általános képletű csoport; amelyben d értéke 0-2 közötti, és R^{36} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroaril-, heteroalkil-, cikloalkil-, heterociklusos alkil-, halogén-alkilcsoport; és
- (f) T' jelentése $-(CR^{37}R^{37'})_e-R^{38}$ általános képletű csoport, amelyben e értéke körülbelül 0-4 közötti; minden egyes R^{37} és $R^{37'}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroalkil-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos alkilcsoport, halogénatom, halogén-alkil-, hidroxil-, alkoxil- és aril-oxycsoport; és

R^{38} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinilcsoport, halogénatom, heteroalkil-, halogén-alkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport; vagy R^{36} és R^{38} , azokkal az atomokkal együtt, amelyekhez kötődnek, egy 5-8 atomot, amelyek közül 1-3 heteroatom, tartalmazó gyűrűt képezve összekapcsolódnak —

vagy az (I) általános képletű vegyületek optikai izomerei diasztereomerei vagy enantiomerei vagy azok gyógyászatilag elfogadható sói vagy biológiailag hidrolizálható amidjaik, észtereik vagy imidjeik.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben W jelentése kénatom és etilénecsoport.

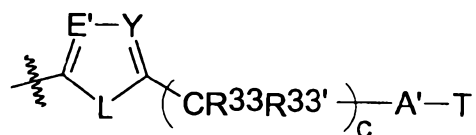
4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben Z jelentése $-D'-(CR^{25}R^{25'})_aR^{26}$, $-NR^{28}R^{28'}$ vagy



5. A 4. igénypont szerinti vegyületek — amelyekben

- (a) amennyiben Z jelentése $-D'-(CR^{25}R^{25'})_aR^{26}$ általános képletű csoport, akkor D' jelentése acetilén-, etilén- és azo-csoport; a értéke 0; és R^{26} jelentése aril-, heteroaril-, heterociklusos alkil- és cikloalkilcsoport;
- (b) amennyiben Z jelentése $-NR^{28}R^{28'}$ általános képletű csoport, akkor R^{28} jelentése hidrogénatom és $R^{28'}$ jelentése $-C(O)-Q'-(CR^{29}R^{29'})_bR^{30}$ általános képletű csoport, amelyben Q' jelentése kovalens kötés és b értéke 0, R^{30} jelentése előnyösen aril-, heteroaril-, cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport; és

(c) amennyiben Z jelentése



általános képletű csoport, akkor E' és Y jelentése -CH- csoport, c értéke 0, L jelentése előnyösen -C(R^{35'})=(R³⁵)- általános képletű csoport (L jelentése előnyösen metilénecsoporthoz) és R³⁵ és T' egy adott esetben szubsztituált 5-tagú, 0-2 gyűrű heteroatomot tartalmazó gyűrűt képezve összekapcsolódik.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben A' jelentése kovalens kötés, oxigénatom és kénatom; és T' jelentése -(CR³⁷R^{37'})_e-R³⁸ általános képletű csoport, amelyben e értéke 0 és R³⁸ jelentése alkil-, heteroalkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben J jelentése -D-(CR¹⁴R^{14'})_tR¹⁵ általános képletű csoport, amelyben t értéke 0; D jelentése oxigénatom, kénatom, Kén-dioxid-csoport és -NR¹⁶ általános képletű csoport, amelyben R¹⁶ jelentése hidrogénatom, alkil-, heteroalkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport; és R¹⁵ jelentése hidrogénatom, alkil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, cikloalkil-, heterociklusos alkil-, aril- és heteroarilcsoport; vagy R¹⁶ összekapcsolódik R¹⁵ csoporttal, 5-6-tagú, és 1 vagy 2 heteroatomot tartalmazó gyűrűt képezve.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben M jelentése -E-(CR¹⁹R^{19'})_wR²⁰ általános képletű csoport, amelyben w értéke 0 vagy 1; az egyes R¹⁹ és R^{19'} csoportok jelentése hidrogénatom; E jelentése oxigénatom, kénatom, kén-di-

oxid-csoport és $-NR^{21}$ általános képletű csoport, amelyben R^{21} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport; és R^{20} jelentése hidrogénatom, alkil-, heteroalkil-, cikloalkil-, heterociklusos alkil-, aril- és heteroarilcsoport; vagy R^{21} összekapcsolódik R^{20} csoporttal, 5- vagy 6-tagú, és 1 vagy 2 heteroatomot tartalmazó gyűrűt képezve.

9. Az 1. vagy 8. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Q jelentése $-G'-(CR^{22}R^{22'})_yR^{23}$ általános képletű csoport, amelyben y értéke 0; G' jelentése kovalens kötés, oxigénatom és kénatom; és R^{23} jelentése hidrogénatom és rövidebb alkilcsoport; vagy R^{23} összekapcsolódik R^{20} csoporttal, 5- vagy 6-tagú, és 1 vagy 2 heteroatomot tartalmazó gyűrűt képezve.

10. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben T jelentése $-(CR^8R^{8'})_p-A-(CR^{8''}R^{8'''})_qR^9$ általános képletű csoport, amelyben p értéke 1; q értéke 0 vagy 1; az egyes R^8 , $R^{8'}$, $R^{8''}$ és $R^{8'''}$ csoportok jelentése hidrogénatom; R^9 jelentése hidrogénatom, alkil-, heteroalkil-, cikloalkil-, heterociklusos alkil-, aril- és heteroarilcsoport; és A jelentése kovalens kötés, oxigénatom, kénatom és $-NR^{10}$ általános képletű csoport, amelyben R^{10} jelentése hidrogénatom, alkil-, heteroalkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport, vagy R^{10} összekapcsolódik R^9 csoporttal, 5- vagy 6-tagú, és 1 vagy 2 heteroatomot tartalmazó, adott esetben szubsztituált gyűrűt képezve.

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben

- (A) W jelentése viniléncsoport ($-\text{CH}=\text{CH}-$) ;
- (B) J jelentése $-\text{D}-(\text{CR}^{14}\text{R}^{14'})_t\text{R}^{15}$ általános képletű csoport, amelyben t értéke 0; D jelentése oxigénatom, kénatom, kén-dioxid-csoport és $-\text{NR}^{16}$ általános képletű csoport, amelyben R^{16} jelentése hidrogénatom, alkil-, heteroalkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport; és R^{15} jelentése hidrogénatom, alkil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, cikloalkil-, heterociklusos alkil-, aril- és heteroarilcsoport; vagy R^{16} összekapcsolódhat R^{15} csoporttal, 5-6-tagú, amelyek közül 1 vagy 2 heteroatom, adott esetben szubsztituált gyűrűt képezve;
- (C) M jelentése $-\text{E}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{19'})_w\text{R}^{20}$ általános képletű csoport, amelyben w értéke 0 vagy 1; az egyes R^{19} és $\text{R}^{19'}$ csoportok jelentése hidrogénatom; E jelentése oxigénatom, kénatom, kén-dioxid-csoport és $-\text{NR}^{21}$ általános képletű csoport, amelyben R^{21} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, heteroalkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil- és heterociklusos alkilcsoport; és R^{20} jelentése hidrogénatom, alkil-, heteroalkil-, cikloalkil-, heterociklusos alkil-, aril- és heteroarilcsoport; vagy R^{21} összekapcsolódhat R^{20} csoporttal, 5- vagy 6-tagú, és 1 vagy 2 heteroatomot tartalmazó gyűrűt képezve.

12. A következő csoportból kiválasztott vegyületek:

- 2-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
- (2-tiazolil-tio)-pentánsav;
- 2-[[4' - (metil-tio)-1,1'-bifenil-4-il] -szulfonil-amino] -4-hidroxi-
-5- (2-tiazolil-tio)-pentánsav;

- 2-[(4' -fenoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
- (2-tiazolil-tio) -pentánsav;
- 2-[[4' - (2-metoxi-etoxi) -1,1' -bifenil-4-il] -szulfonil-amino] -4-
-hidroxi-5- (2-tiazolil-tio) -pentánsav;
- 2-[[4' -[2- (1-pirrolidinil) -etoxi] -1,1' -bifenil-4-il] -szulfonil-
-amino] -4-hidroxi-5- (2-tiazolil-tio) -pentánsav;
- 2-[(1,1' :4' ,1''-terfenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5- (2-
-tiazolil-tio) -pentánsav;
- 2-[(3' ,4' -metiléndioxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-
-hidroxi-5- (2-tiazolil-tio) -pentánsav;
- 2-[(3' -etoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5- (2-
-tiazolil-tio) -pentánsav;
- 2-[[4- (4-metoxi-fenil-vinil) -fenil] -szulfonil} -amino-4-hidroxi-
-5- (2-tiazolil-tio) -pentánsav;
- 2-[[4- (4-metil-fenil-vinil) -fenil] -szulfonil} -amino-4-hidroxi-
-5- (2-tiazolil-tio) -pentánsav;
- 2-[[4- (fenil-azo) -fenil] -szulfonil} -amino-4-hidroxi-5- (2-tiazo-
lil-tio) -pentánsav;
- 2-[(4' -klór-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
- (2-tiazolil-tio) -pentánsav;
- 2-[(4' -bróm-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
- (2-tiazolil-tio) -pentánsav;
- 2-[[4' - (trifluor-metil) -1,1' -bifenil-4-il] -szulfonil-amino] -4-
-hidroxi-5- (2-tiazolil-tio) -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
- (fenil-tio) -pentánsav;
- 2-[(1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5- (fenil-tio) -
-pentánsav;

- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
- (benzil-tio) -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
- (benzil-szulfonil) -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
- (fenil-amino) -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
- (1H-1,2,4-triazol-3-il-tio) -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
- (2-imidazolil-tio) -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
- [(2- (5-metil-benzimidazolil) -tio)] -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
- [4 (3H) -kinazolinonil-tio] -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
- [(6-etoxi-2-benzthiazolil) -tio] -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
- (2-benzthiazolil-tio) -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
- (2-benzoxazolil-tio) -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
- (2-benzimidazolil-tio) -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
- [2- (1-metil-1H-imidazol-2-il) -tio] -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
- [(1-metil-1H-tetrazol-5-il) -tio] -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
- [(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il) -tio] -pentánsav;

- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
-[(4-metil-4(H) -1,2,4-triazol-2-il) -tio] -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
-[(5-metil-tio-1,3,4-tiadiazol-2-il) -tio] -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
-(2-tienil-tio) -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
-[(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il) -tio] -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
-[1-(4-metoxi-fenil 1H-tetrazol-1-il) -tio] -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
-[(6-klór-2-benzoxazolil) -tio] -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
-[(3-metil-tio-1,2,4-tiadiazol-5-il) -tio] -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
-[5-(4-piridinil-1,3,4-oxadiazol-2-il) -tio] -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
-[(5-metoxi-benztiadiazol-2-il) -tio] -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
-[(5-metoxi-benzimidiazol-2-il) -tio] -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
-[(5-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-il) -tio] -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
-[(2-metil-3-furanil) -tio] -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
-[(4-metoxi-fenil) -tio] -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
-(2-pirimidinil-tio) -pentánsav;

- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
- (4,6-dimetil-2-pirimidinil-tio) -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
- (2-piridil-tio) -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
- (2-purinil-tio) -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
- (4-metil-7-kumarinil-tio) -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
- { [(4-metoxi-fenil) -metil] -tio} -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
- { [(4-fluor-fenil) -metil] -tio} -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
- (furfuril-tio) -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
- [(2-tienil) -metil] -tio} -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
- fenoxi-pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
- (3-piridil-oxi) -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
- (2-pirimidinil-oxi) -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-4-
-metil-5-[(1-N-metil-2-imidazolil-tio) -metil] -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -3-fenil-metoxi-
-4-hidroxi-5- (2-tiazolil-tio) -pentánsav;
- 2-[(4' -tio-metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -3- (fenil-
-metoxi) -4-hidroxi-5- (2-tiazolil-tio) -pentánsav;

- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -3,4-dihidroxi-
-5-(2-tiazolil-tio) -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -3,4-dihidroxi-
-5-([4-metil-4 (H) -1,2,4-triazol-3-il] -tio) -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-4-
-metil-5-[3-(trifluor-metil) -2-piridiil) -tio-metil] -pentán-
sav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -4-hidroxi-5-
-[3-(trifluor-metil) -2-piridil-tio] -pentánsav;
- 2-([(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil] -N-metil-amino) -4-
-hidroxi-5-(fenil-tio-) pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -3-fenil-metoxi-
-4-hidroxi-5-(2-tiazolil-tio) -pentánsav;
- 2-[(4' -tio-metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -3-(fenil-
-metoxi) -4-hidroxi-5-(2-tiazolil-tio) -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -3,4-dihidroxi-
-5-(2-tiazolil-tio) -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -3,4-dihidroxi-
-5-([4-metil-4 (H) -1,2,4-triazol-3-il] -tio) -pentánsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -3-[2-(fenoxi-
-metil) -[1,3] dioxán-2-il] -propionsav;
- 2-[(4' -bróm-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -3-[2-(fenoxi-me-
til) -[1,3] dioxán-2-il] -propionsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -3-[2-(tio-fen-
oxi-metil) -[1,3] dioxán-2-il] -propionsav;
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -3-{ 2-(2-oxo-
-azepan-1-il-metil) -[1,3] dioxán-2-il} -propionsav; és
- 2-[(4' -metoxi-1,1' -bifenil-4-il) -szulfonil-amino] -3-[2-(fenoxi-
-metil) -[1,3] dioxán-2-il] -propionsav;

13. Gyógyszerkészítmény, amely:

- (a) egy 1-12. igénypontok bármelyike szerinti vegyület biztonságos és hatékony mennyiségét; és
- (b) egy gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot tartalmaz.

14. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek biztonságos és hatékony mennyiségét tartalmazó gyógyszer előállítása, azzal jellemezve, hogy a gyógyszert egy emlősnek a nemkívánatos metalloproteáz aktivitással kapcsolatos betegség kezelésére adjuk be.

15. Egy 1-12. igénypontok bármelyike szerinti vegyület biztonságos és hatékony mennyiségét tartalmazó gyógyszer előállítása, azzal jellemezve, hogy a gyógyszert egy emlősnek a nemkívánatos metalloproteáz aktivitással kapcsolatos betegség kezelésére adjuk be, továbbá a betegség ízületi gyulladás, rák, szív- és érrendszeri zavarok, bőrbetegségek, szembetegségek, gyulladás és ínybetegség.

16. A 15. igénypont szerinti gyógyszer, amelynél a betegség (a) ízületi gyulladás, pontosabban csontizületi gyulladás és arthritis deformans; (b) rák, és a kezelés megakadályozza vagy feltartóztatja a daganatnövekedést és metastasist; vagy (c) egy szív- és érrendszeri betegség, pontosabban tárgult szívizom bántalom, szívszélhűdés, atherosclerosis, vérlemezke törés, ismételt perfúziós sérülés, ischémia, krónikus obstruktív tüdőbetegség, angioplaszt resztenózis és aorta aneurizma.

A meghatalmazott:

Külön lapon
27322/02 ism. a javított
kirovathoz mellékelve
Gál Melinda



1714/02

27322

