

Fenil-glicin-származékok

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

4070 Basel, Grenzacherstrasse 124, CH

Bejelentés napja: 2001. 05. 17.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP01/05633

A nemzetközi közzététel száma: WO 01/90051

Elsőbbsége: 2000. 05. 23. 00110881.0 EP

K I V O N A T

A találmány (I) általános képletű új N-(4-karbamimidoil-fenil)-glicin-származékokra
(mely képletben

R^1 jelentése alkil-csoport;

R^2 jelentése hidrogénatom, hidroxil-alkoxi-, alkoxi-karboniloxi-alkoxi- vagy halogén-
-alkoxi-karboniloxi-alkoxi-csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, alkoxi- vagy heterocikloalkoxi-csoport;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy fiziológiai körülmények között lehasítható észter-
-csoport maradéka;

R^5 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, alkoxikarbonil-, halogén-alkoxikarbonil-, aril-
oxikarbonil-, aralkoxikarbonil-, alkoxi-alkoxikarbonil-, cikloalkoxikarbonil-,
alkiniloxikarbonil-, 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il-metoxikarbonil-, arilkarbonil-
oxi-, alkilaminokarboniloxi-, arilaminokarboniloxi-, alkilkarbonil-, arilkarbonil-,
heteroarilkarbonil- vagy arilaminokarbonil-csoport;

X jelentése fluor-, klór- vagy brómatom)

és e vegyületek hidrátjaira vagy szolvátjaira és/vagy fiziológiailag alkalmas sóira és/vagy
fiziológiailag alkalmas észtereire vonatkozik;

azzal a feltétellel, hogy az alábbi vegyületek nem tartoznak az (I) általános képlet oltalmi
körébe:

(RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észter;
(RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav;
(RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(2-fluor-3,5-dimetoxi-fenil)-ecetsav; és
(RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(2-fluor-3,5-dimetoxi-fenil)-ecetsav-etil-észter,
és hidrátjaikra vagy szolvátjaikra és gyógyászatilag alkalmas sóikra és/vagy gyógyásza-
tilag alkalmas észterekre vonatkozik.

jellemző a'bra: (1)

Que

A2



Képviselő: Dr. Jalsovszky Györgyné ügyvéd
Társképviselő: Dr. Miskolczi Mária ügyvéd

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

165/1271

Fenil-glicin-származékok

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG 4070 Basel, Grenzacherstrasse 124, CH

Feltalálók:

ALIG Leo	15 Bachweg, 4312 Magden, CH
GROEBKE ZBINDEN Katrin	Reichensteinerstrasse 9, 4053 Basel, CH
HILPERT Kurt	Eichenstrasse 5, 4114 Hofstetten, CH
KUEHNE Holger	Ritterstrasse 85, 79639 Grenzach-Wyhlen, DE
OBST Ulrike	5 Talbachweg, 79639 Grenzach-Wyhlen, DE
WESSEL Hans Peter	Im Bachacker 7, 79423 Heitersheim, DE

Bejelentés napja: 2001. 05. 17.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP01/05633

A nemzetközi közzététel száma: WO 01/90051

Elsőbbsége: 2000. 05. 23. 00110881.0 EP

Találmányunk (I) általános képletű új N-(4-karbamimidoil-fenil)-glicin-származékokra (mely képletben

- R^1 jelentése alkil-csoport;
- R^2 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, alkoxi-, karboniloxi-, alkoxi- vagy halogén-alkoxi-, karboniloxi-, alkoxi-csoport;
- R^3 jelentése hidrogénatom, alkoxi- vagy heterocikloalkoxi-csoport;
- R^4 jelentése hidrogénatom vagy fiziológiai körülmények között lehasítható észter-csoport maradéka;
- R^5 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, alkoxikarbonil-, halogén-alkoxikarbonil-, aril-oxikarbonil-, aralkoxikarbonil-, alkoxi-alkoxikarbonil-, cikloalkoxikarbonil-, alkiniloxikarbonil-, 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il-metoxikarbonil-, arilkarbonil-oxi-, alkilaminokarboniloxi-, arilaminokarboniloxi-, alkilkarbonil-, arilkarbonil-, heteroarilkarbonil- vagy arilaminokarbonil-csoport;
- X jelentése fluor-, klór- vagy brómatom)

és e vegyületek hidrátjaira vagy szolvátjaira és/vagy fiziológiailag alkalmas sóira és/vagy fiziológiailag alkalmas észtereire vonatkozik;

azzal a feltétellel, hogy az alábbi vegyületek nem tartoznak az (I) általános képlet oltalmi körébe:

- (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav;
- (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(2-fluor-3,5-dimetoxi-fenil)-ecetsav; és
- (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(2-fluor-3,5-dimetoxi-fenil)-ecetsav-etil-észter.

Találmányunk továbbá a fenti vegyületek előállítására vonatkozik.

Találmányunk tárgya továbbá a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények.

Találmányunk tárgya továbbá a fenti vegyületek felhasználása gyógyászati készítmények előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati alkalmas sói gyógyászati alkalmas ásványi savakkal (pl. sósav, kénsav, kénessav vagy foszforsav) vagy szerves savakkal (pl.

metánszulfonsav, p-toluolszulfonsav, ecetsav, trifluor-ecetsav, citromsav, fumársav, maleinsav, borkősav, borostyánkősav vagy szalicilsav) képezett sók lehetnek. A "gyógyászati-lag alkalmas sók kifejezésen a fenti vegyületek értendők.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati-lag alkalmas észterei olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben a hidroxil-csoportok az élő szervezetben nem-toxikus szervetlen vagy szerves savakkal (pl. salétromsav, kénsav, foszforsav, citromsav, hangyasav, maleinsav, ecetsav, borostyánkősav, borkősav, metánszulfonsav, p-toluolszulfonsav és más hasonló savak) képezett észterei alakjában vannak jelen. A "gyógyászati-lag alkalmas észter" kifejezés a fenti vegyületekre vonatkozik.

Az (I) általános képletű vegyületek szolvatálva - különösen hidratálva - lehetnek. Az (I) általános képletű vegyületek "szolvátjai" és "hidrátjai" kifejezésen olyan vegyületek értendők, amelyek oldószer molekulákat vagy - hidrátok esetében - víz molekulákat tartalmaznak. A hidratálódás a gyártási eljárás során játszódhat le, vagy a kezdetben vízmentes (I) általános képletű vegyület higroszkópikus tulajdonságai révén következhet be.

Az (I) általános képletű vegyületek legalább egy aszimmetriás szénatomot tartalmaznak és ezért enantiomer keverék, diasztereomer keverék vagy optikailag tiszta vegyületek alakjában lehetnek jelen. Az (I) általános képletű vegyületek tautomer formákat képeznek és találmányunk valamennyi ilyen tautomer formára kiterjed.

A jelen szabadalmi leírásban használt kifejezések értelmezése a következő:

Az "alkil-csoport" kifejezésen - önmagában vagy kombinációkban - pl. az alkoxi-, alkoxi-karbonil-csoportokban stb. - egyenes- vagy elágazóláncú, 1-6, előnyösen 1-4 szénatomot tartalmazó szénhidrogén-csoportok értendők (pl. metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, szekunder butil-, terciér butil- vagy izobutil-csoport). Az alkil-csoportok helyettesítve lehetnek pl. egy vagy több halogénatommal, előnyösen klóratommal (pl. 2,2,2-triklór-etil-csoport). Az ilyen csoportokat "halogén-alkil-csoportoknak" nevezzük. Az alkil-csoportok más csoportokkal (pl. hidroxil-csoport) is helyettesítve lehetnek (pl. hidroxil-etil-csoport).

Az "alkoxi-csoport" kifejezésen alkil-O- általános képletű csoportok értendők, ahol az alkil-csoport jelentése a fentiekben megadott (pl. metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, izobutoxi-csoport).

Az "alkinil-csoport" kifejezés - önmagában vagy kombinációkban - egyenes- vagy elágazóláncú, egy hármaskötést és legfeljebb 6 szénatomot, előnyösen legfeljebb 4 szénatomot tartalmazó szénhidrogén-csoportokra vonatkozik (pl. etinil-, butinil- vagy prop-2-inil-csoport).

A "cikloalkil-csoport" kifejezésen 3-6 szénatomot tartalmazó gyűrűs alkil-csoportok értendők (pl. ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexil-csoport). A cikloalkil-csoportok adott esetben egy vagy több helyettesítővel (pl. alkil-csoport, halogénatom vagy alkoxi-csoport) helyettesítve lehetnek. A helyettesítők közül az alkil-csoportok előnyösek.

A "cikloalkoxi-csoport" kifejezésen oxo-csoporton (-O-) kapcsolódó cikloalkil-csoportok értendők (pl. ciklopentiloxi- vagy ciklohexiloxi-csoport).

A "heterocikloalkil-csoport" kifejezés 3-6 szénatomot és egy vagy két nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmazó gyűrűs alkil-csoportokra vonatkozik (pl. tetrahydrofurán, pirrolidin, morfolin, előnyösen tetrahydrofurán). A heterocikloalkil-csoportok a cikloalkil-csoportnál megadott módon helyettesítve lehetnek.

Az "aril-csoport" kifejezésen - önmagában vagy kombinációban - pl. ariloxi-, aralkil-csoport stb. - karbociklikus aromás csoportok értendők (pl. fenil-, naftil- vagy indanil-csoport, előnyösen fenil- vagy naftil-csoport, különösen előnyösen fenil-csoport). Az aril-csoportok adott esetben helyettesítve lehetnek pl. halogénatommal (pl. bróm-, fluor- vagy klóratom), alkil-csoporttal (pl. metil-, etil-, propil- vagy butil-csoport), halogén-alkil-csoporttal (pl. trifluor-metil-csoport), alkoxi-csoporttal (pl. metoxi-, etoxi- vagy propoxi-csoport), hidroxil-, nitro-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, fenil-, fenoxi-, karboxi- vagy alkoxikarbonil-csoporttal (pl. metoxikarbonil- vagy etoxikarbonil-csoport). A helyettesítők közül az alkoxi-csoportok, halogénatomok és alkil-csoportok előnyösek, míg a fluoratom különösen előnyös helyettesítő.

Az "aralkil-csoport" pl. benzil-, fenetil-, mono- vagy dimetoxi-benzil-, amino-benzil- vagy nitro-benzil-csoport, előnyösen benzil-csoport lehet.

Az "ariloxi-csoport" pl. fenoxi- vagy metoxikarbonil-fenoxi-csoport, előnyösen fenoxi-csoport lehet.

Az "aralkoxi-csoport" pl. benziloxi-, metoxi-benziloxi- vagy fenetoxi-csoport, előnyösen benziloxi-csoport lehet.

A "heteroaril-csoport" kifejezés aromás 5- vagy 6-tagú, egy vagy két nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmazó aromás csoportokra vonatkozik (pl. furil-, piridil-, 1,2-, 1,3- vagy 1,4-diazinil-, tiofenil-, izoxazolil-, oxazolil- vagy imidazolil-csoport). A heteroaril-csoportok az aril-csoportoknál megadott módon helyettesítve lehetnek.

A "halogénatom" kifejezés a fluor-, klór-, bróm- és jódatomot öleli fel, előnyösen fluor- vagy klóratom, különösen előnyösen fluoratom.

Az R^4 helyén levő fiziológiai körülmények között lehasítható észter-csoport pl. valamely alábbi csoport lehet: alkil-csoportok; hidroxil-alkil-csoportok, pl. hidroxil-etil-csoport; aralkil-csoportok; morfolino-etil-csoport; tetrahidropiranyil-csoport; alkoxikarbonil-alkil-csoportok, pl. terciar butoxikarbonil-metil-csoport (pivoxil-csoport); alkoxikarboniloxi-alkil-csoportok, pl. 1-(etoxikarboniloxi)-etil-, hexiloxikarboniloxi-alkil-csoport (hexetil-csoport) és 1-(izopropoxikarboniloxi)-etil-csoport (proxetil-csoport); alkilkarboniloxi-alkil-csoportok, pl. 1-acetoxietil-csoport (axetil-csoport), 1-(pivaloiloxi)-etil- és 1-(ciklohexilacetoxi)-etil-csoport; dialkilaminokarbonil-metilén-csoport; morfolino-4-il-karbonil-metilén-csoport. Az észter-csoportok közül előnyös a metil-, etil-, izopropil-, butil-, izobutil- és benzil-csoport.

Találmányunk tárgya közelebbről (I) általános képletű vegyületek
(mely képletben

R^1 jelentése alkil-csoport;

R^2 jelentése hidrogénatom, hidroxil-alkoxi-, alkoxi-karboniloxi-alkoxi- vagy halogén-

- alkoxi-karboniloxi-alkoxi-csoport;
- R^3 jelentése hidrogénatom, alkoxi- vagy heterocikloalkoxi-csoport;
- R^4 jelentése hidrogénatom vagy fiziológiai körülmények között lehasítható észter-csoport maradéka;
- R^5 jelentése hidrogénatom, hidrox-, alkoxikarbonil-, halogén-alkoxikarbonil-, aril-oxikarbonil-, aralkoxikarbonil-, alkoxi-alkoxikarbonil-, cikloalkoxikarbonil-, alkiniloxikarbonil-, 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il-metoxikarbonil-, arilkarbonil-oxi-, alkilaminokarboniloxi-, arilaminokarboniloxi-, alkilkarbonil-, arilkarbonil-, heteroarilkarbonil- vagy arilaminokarbonil-csoport;
- X jelentése fluor-, klór- vagy brómatom)

és e vegyületek hidrátjaira vagy szolvátjaira és/vagy fiziológiailag alkalmas sóira és/vagy fiziológiailag alkalmas észtereire vonatkozik;

azzal a feltétellel, hogy az alábbi vegyületek nem tartoznak az (I) általános képlet oltalmi körébe:

- (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav;
- (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(2-fluor-3,5-dimetoxi-fenil)-ecetsav; és
- (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(2-fluor-3,5-dimetoxi-fenil)-ecetsav-etil-észter.

Előnyösek az (I) általános képletű vegyületek, valamint gyógyászatilag alkalmas sóik és/vagy gyógyászatilag alkalmas észtereik. Különösen előnyösek az (I) általános képletű vegyületek.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^2 és R^3 közül csak az egyik képvisel hidrogénatomot. A találmány szerinti vegyületek másik előnyös kiviteli alakja szerint R^1 jelentése etil-csoport.

Találmányunk másik előnyös kiviteli alakját képezik azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^2 jelentése hidrogénatom, 2-hidrox-etoxi- vagy 2-(2,2,2-triklór-etojikarboniloxi)-etoxi-csoport. Előnyösek az R^2 helyén hidrogénatomot tartalmazó, valamint az R^2 helyén 2-hidrox-etoxi-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek. Előnyösek továbbá az R^3 helyén hidrogénatomot, etoxi-csoportot vagy tetrahidrofurán-3-

-il-oxi-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^4 jelentése hidrogénatom, alkil- vagy aralkil-csoport. Különösen előnyösek az R^4 helyén hidrogénatomot, etil-, izopropil-, butil-, izobutil- vagy benzil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek. Különösen előnyösen az R^4 helyén hidrogénatomot és még előnyösebbek az R^4 helyén etil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös csoportját képezik azok a származékok, amelyekben R^5 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, etoxikarbonil-, 2,2,2-triklór-etoxikarbonil-, metoxikarbonil-, 4-fluor-fenoxikarbonil-, benziloxikarbonil-, 2-metoxi-etoxikarbonil-, 2-izopropil-5-metil-ciklohexiloxikarbonil-, prop-2-iniloxikarbonil-, 5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-il-metoxikarbonil-, benzoiloxi-, etilaminokarboniloxi-, fenilaminokarboniloxi-, benzoil-, 3-fluor-benzoil-, 4-fluor-benzoil-, 2,4-difluor-benzoil-, 3,4-dimetoxi-benzoil-, 3,5-dimetoxi-benzoil-, 4-metil-benzoil-, 4-(trifluor-metil)-benzoil-, fenilaminokarbonil- vagy izobutoxi-karbonil-csoport. Különösen előnyösek az R^5 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek. Különösen előnyösek továbbá az R^5 helyén hidroxil-csoportot, benzoil-csoportot vagy 2,2,2-triklór-etoxikarbonil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös kiviteli alakja szerint X jelentése fluoratom.

Ugyancsak előnyösek az (Ia) általános képletű vegyületek (mely képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és X jelentése a fent megadott).

Különösen előnyösek a példákban leírt (I) általános képletű vegyületek a szabad savak, észterek, hidrátjaik vagy szolvátjaik és fiziológiailag alkalmas sóik alakjában.

Az (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői az alábbi származékok:
 (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-
 -etil-észter-hidroklorid;
 (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav;



- (S)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav;
- (R)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav;
- (RS)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenil-amino]-ecetsav-etil-észter;
- (S)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenil-amino]-ecetsav-etil-észter;
- (R)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenil-amino]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenil-amino]-ecetsav-nátriumklorid;
- (RS)-[4-[amino-etoxikarbonilimino-metil]-fenilamino]-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-{4-[amino-(2,2,2-triklór-etoxikarbonilimino)-metil]-fenilamino}-{5-etoxi-2-fluor-4-[2-(2,2,2-triklór-etoxikarboniloxi)-etoxi]-fenil}-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-{4-[amino-(2,2,2-triklór-etoxikarbonilimino)-metil]-fenilamino}-{5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil}-ecetsav-etil-észter;
- (S)-{4-[amino-(2,2,2-triklór-etoxikarbonilimino)-metil]-fenilamino}-{5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil}-ecetsav-etil-észter;
- (R)-{4-[amino-(2,2,2-triklór-etoxikarbonilimino)-metil]-fenilamino}-{5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil}-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-[4-(Amino-metoxikarbonilimino-metil)-fenilamino]-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-{4-[amino-(4-fluor-fenoxikarbonilimino)-metil]-fenilamino}-{5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil}-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-[4-(amino-benziloxikarbonilimino-metil)-fenilamino]-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-{4-[amino-(2-metoxi-etoxikarbonilimino)-metil]-fenilamino}-{5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil}-ecetsav-etil-észter;
- {4-[amino-[1R-(2S-izopropil-5R-metil-ciklohexil)-oxikarbonilimino]-metil]-fenilamino}- α (RS)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-[4-(amino-prop-2-iniloxi-karbonilimino-metil)-fenilamino]-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;

- (RS)-{4-[amino-5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il-metoxikarbonilimino)-metil]-fenilamino}-
- [5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)- α -[[4-[[[(benzoiloxi)-amino]-iminometil]-fenil]-amino]-5-etoxi-2-fluor-4-(2-hid-
roxi-etoxi)-benzol-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-5-etoxi- α -[[4-[[[(etilamino)-karbonil]-oxi]-amino]-iminometil]-fenil]-amino]-2-
-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-benzoesav-etil-észter;
- (RS)-5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)- α -[[4-[imino-[[[(fenilamino)-karbonil]-oxi]-
-amino]-metil]-fenil]-amino]-benzol-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-{4-[amino-(4-fluor-benzoilimino)-metil]-fenilamino}-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-
-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-[4-(amino-benzoilimino-metil)-fenilamino]-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-
-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (S)-[4-(amino-benzoilimino-metil)-fenilamino]-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-
-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (R)-[4-(amino-benzoilimino-metil)-fenilamino]-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-
-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-[4-(amino-fenilkarbamoilimino-metil)-fenilamino]-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-
-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenil-
amino]-ecetsav-butyl-észter;
- (S)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenil-
amino]-ecetsav-butyl-észter;
- (R)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenil-
amino]-ecetsav-butyl-észter;
- (RS)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenil-
amino]-ecetsav-izopropil-észter;
- (S)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenil-
amino]-ecetsav-izopropil-észter;
- (R)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenil-
amino]-ecetsav-izopropil-észter;
- (RS)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenil-
amino]-ecetsav-benzil-észter;

- (S)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenil-amino]-ecetsav-benzil-észter;
- (R)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenil-amino]-ecetsav-benzil-észter;
- (RS)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenil-amino]-ecetsav-izobutil-észter;
- (S)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenil-amino]-ecetsav-izobutil-észter;
- (R)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenil-amino]-ecetsav-izobutil-észter;
- (RS)-{4-[amino-(2,4-difluor-benzoilimino)-metil]-fenilamino}-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-{4-[amino-(3,5-dimetoxi-benzoilimino)-metil]-fenilamino}-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-{4-[amino-(3,4-dimetoxi-benzoilimino)-metil]-fenilamino}-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-{4-[amino-(3-fluor-benzoilimino)-metil]-fenilamino}-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-{4-[amino-[4-(trifluor-metil)-benzoilimino]-metil]-fenilamino}-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-{4-[amino-(4-metil-benzoilimino)-metil]-fenilamino}-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (R)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav;
- (S)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav;
- (RS)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-etil-észter;
- (R)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-etil-észter;
- (S)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav;
- (R)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav;

- (S)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav;
- (RS)-[4-(amino-etoxikarbonilimino-metil)-fenilamino]-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-{4-[amino-(4-fluor-fenoxikarbonilimino)-metil]-fenilamino}-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-{4-[amino-(2,2,2-triklór-etoxikarbonilimino)-metil]-fenilamino}-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-{4-[amino-(5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il-metoxikarbonilimino)-metil]-fenilamino}-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-[4-(amino-metoxikarbonilimino-metil)-fenilamino]-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-[4-(amino-fenoxikarbonilimino-metil)-fenilamino]-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-[4-(amino-izobutoxikarbonilimino-metil)-fenilamino]-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-{4-[amino-(4-fluor-benzoilimino)-metil]-fenilamino}-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-butil-észter;
- (RS)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-izopropil-észter;
- (RS)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(R)-tetrahidrofurán-3-il-oxi]-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-etil-észter;
- (R)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(R)-tetrahidrofurán-3-il-oxi]-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-etil-észter;
- (S)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(R)-tetrahidrofurán-3-il-oxi]-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(R)-tetrahidrofurán-3-il-oxi]-fenil]-ecetsav-etil-észter-hidroklorid;
- (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(R)-tetrahidrofurán-3-il-oxi]-fenil]-ecetsav;
- (R)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(R)-tetrahidrofurán-3-il-oxi]-fenil]-ecetsav;

-fenil]-ecetsav;
 (S)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(R)-tetrahydro-furán-3-il-oxi]-
 -fenil]-ecetsav;
 (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(S)-tetrahydrofurán-3-il-oxi]-
 -fenil]-ecetsav-etil-észter-hidroklorid;
 (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(S)-tetrahydrofurán-3-il-oxi]-
 -fenil]-ecetsav;
 (R)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(S)-tetrahydrofurán-3-il-oxi]-
 -fenil]-ecetsav; és
 (S)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(S)-tetrahydrofurán-3-il-oxi]-
 -fenil]-ecetsav.

Különösen előnyösek az alábbi (I) általános képletű vegyületek:

(R)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav;
 (R)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav;
 (R)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(R)-tetrahydrofurán-3-il-oxi]-
 -fenil]-ecetsav;
 (R)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilami-
 no]-ecetsav-etil-észter;
 (R)-{4-[amino-(2,2,2-triklór-etoxikarbonilimino)-metil]-fenilamino}-[5-etoxi-2-fluor-4-
 -(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
 (R)-[4-(amino-benzoilimino-metil)-fenilamino]-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fe-
 nil]-ecetsav-etil-észter;
 (R)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilami-
 no]-ecetsav-butil-észter;
 (R)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-
 -ecetsav-izopropil-észter;
 (R)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-
 -ecetsav-benzil-észter; és
 (R)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-
 -ecetsav-izobutil-észter.

A találmány szerinti vegyületek további különösen előnyös csoportját képezik az alábbi származékok:

- (R)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (R)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav; és
- (RS)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(S)-tetrahidrofuran-3-il-oxi]-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-etil-észter.

További előnyös találmány szerinti vegyület a (S)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter.

Az (I) általános képletű vegyületeknek a korábbiakban felsorolt gyógyászatilag alkalmas sói szintén találmányunk előnyös kiviteli alakját képezik.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben ha R^5 jelentése hidrogénatom, úgy R^3 alkoxi-csoporttól eltérő jelentésű és a többi helyettesítő definíciója a korábbiakban megadott.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására.

A találmányunk tárgyát képező eljárás szerint valamely (II) általános képletű vegyületben (ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és X jelentése a korábbiakban megadott) levő nitril-csoportot karbamimidoil-csoporttá vagy N-hidroxi-karbamimidoil-csoporttá alakítunk, és kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületben valamely reakcióképes csoportot módosítunk; és kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag alkalmas sóvá vagy egy (I) általános képletű vegyület sóját a szabad savvá vagy bázissá alakítunk.

Találmányunk tárgya továbbá (I) általános képletű vegyületek, amelyeket a fenti eljárással állítunk elő.

Találmányunk tárgya továbbá (II) általános képletű vegyületek (ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és X jelentése a korábbiakban megadott).

A (II) általános képletű vegyületekben levő nitril-csoportnak a $-C(NH)NH_2$ képletű karbamimidoil-csoporttá vagy a $-C(NO)NH_2$ képletű N-hidroxi-karbamimidoil-csoporttá történő átalakítását önmagukban ismert módszerekkel végezhetjük el. Így pl. a N-hidroxi-karbamimidoil-csoporttá történő átalakítást oly módon hajthatjuk végre, hogy a (II) általános képletű vegyületet oldószerben (pl. dimetil-formamid, etanol vagy metanol) oldjuk, majd az oldatot hidroxil-ammónium-sóval vagy hidroxil-amin szervetlen savval képezett sójával (pl. hidroxil-amin-hidroklorid), majd ezután valamely bázissal (pl. diizopropil-etil-amin vagy trietil-amin, nátrium-hidrid vagy nátrium-metanolát) kezeljük, előnyösen $80^\circ C$ -ig terjedő hőmérsékleten.

A nitril-csoportnak karbamimidoil-csoporttá történő átalakítását pl. oly módon végezhetjük el, hogy a (II) általános képletű vegyületet valamely oldószerben (pl. etanol vagy metanol) vagy oldószer-elegyben (pl. kloroform és metanol elegye, vagy kloroform és etanol elegye) vízmentes hidrogén-klorid árammal, előnyösen $10^\circ C$ -nál alacsonyabb hőmérsékleten reagáltatjuk, majd a reakcióoldatot valamely oldószerrel (pl. dietil-éter) kezeljük és a kiváló imino-étert leszűrjük. Az így módon kapott anyagot oldószerben (pl. metanol vagy etanol) ammóniagázzal vagy valamely ammónium-sóval (pl. ammónium-klorid) kezeljük, előnyösen $80^\circ C$ -ig terjedő hőmérsékleten. Alternatív módon az imino-étert tartalmazó oldatot bepároljuk és a maradékot ammóniagázzal vagy valamely ammónium-sóval metanolban vagy etanolban kezeljük. Analóg módon az imino-étert hidroxil-ammónium-sóval vagy sójával bázis jelenlétében történő reagáltatással (I) általános képletű N-hidroxi-karbamimidoil-vegyületté alakíthatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületekben levő funkcionális csoportok módosításai közül különösen az alábbiak jönnek tekintetbe:

- N-hidroxi-karbamimidoil-csoport átalakítása karbamimidoil-csoporttá;
- karboxil-csoport észterezése;
- valamely észter-csoport elszappanosítása; és
- valamely éter-csoport (pl. aralkil-éter-csoport, mint pl. benzil-éter-csoport) hasítása.

Valamennyi fenti reakciót önmagukban ismert módszerekkel végezhetjük el.

A N-hidroxi-karbamimidoil-csoportot oly módon alakíthatjuk karbamimidoil-csoporttá, hogy az (I) általános képletű amidoximot oldószerben (pl. etanol, metanol, dioxán, tetrahidrofurán vagy jégecet) vagy oldószer-elegyben (pl. etanol és jégecet elegye) katalizátor (pl. palládium, platina vagy nikkel) jelenlétében hidrogénnel hidrogénezzük. A reakció előtt az (I) általános képletű vegyületekben levő, a redukálószerrel szemben reakcióképes más csoportokat módosíthatjuk.

Egy R^5 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet a jelenlevő hidroxil- vagy karboxil-csoportot adott esetben védett formában tartalmazó megfelelő klórhangyasav-észterrel oldószerben (pl. diklór-metán, dioxán vagy dimetil-formamid) vagy oldószer-elegyben (pl. diklór-metán és víz, vagy etil-acetát és víz elegye) szerves bázis (pl. piridin vagy trietil-amin) vagy szervetlen bázis (pl. nátrium-hidroxid, nátrium-karbonát vagy kálium-hidrogén-karbonát) jelenlétében reagáltatva a megfelelő (I) általános képletű vegyületet kapjuk, amelyben R^5 jelentése valamely fentiekben meghatározott alkoxikarbonil-, halogén-alkoxikarbonil-, ariloxikarbonil-, aralkoxikarbonil-, alkoxi-alkoxikarbonil-, cikloalkoxikarbonil-, alkiniloxikarbonil-csoport vagy valamely hasonló, oxikarbonil-szerkezetet tartalmazó csoport. Analóg módon valamely R^5 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet a megfelelő p-nitro-fenil-karbonáttal történő reagáltatással a megfelelő olyan (I) általános képletű vegyületté alakíthatunk, amelyben R^5 jelentése a fentiekben meghatározott, oxikarbonil-szerkezetet tartalmazó csoport. A reakciót pl. oly módon végezhetjük el, hogy a p-nitro-fenil-karbonátot tetrahidrofuránban és dimetil-formamidban előbb N,N-diizopropil-etil-ammal, majd R^5 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk.

Egy R^5 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyület és valamely acil-klorid (pl. aroil-klorid) reakciójával a megfelelő, R^5 helyén acil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet kapjuk. A reakciót pl. oly módon végezhetjük el, hogy az acil-kloridot tetrahidrofuránban és dimetil-formamidban előbb N,N-diizopropil-etil-ammal, majd R^5 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk.

Egy R^5 helyén hidroxil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület és valamely acil-halogenid reakciójával R^5 helyén arilkarboniloxi-csoportot vagy karboniloxi-szerkezetet tartalmazó hasonló csoportot magában foglaló (I) általános képletű általános képletű vegyületet állítunk elő. A reakciót pl. oly módon végezhetjük el, hogy a savkloridot tetrahidrofuránban és dimetil-formamidban előbb N,N-diizopropil-etil-aminnal, majd R^5 helyén hidroxil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk.

Egy R^5 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyület és a megfelelő izocianát reakciójával R^5 helyén aminokarbonil-szerkezetet magában foglaló csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet állítunk elő. A reakciót oly módon végezhetjük el, hogy az R^5 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet tetrahidrofuránban és dimetil-formamidban, trietil-amin jelenlétében a megfelelő izocianáttal reagáltatjuk.

Egy R^5 helyén hidroxil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület és valamely megfelelő izocianát reakciójával R^5 helyén aminokarboniloxi-szerkezetet magában foglaló csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet állítunk elő. A reakciót oly módon végezhetjük el, hogy az R^5 helyén hidroxil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet tetrahidrofuránban a megfelelő izocianáttal reagáltatjuk.

A (II) általános képletű vegyületeket önmagukban ismert módszerekkel állíthatjuk elő, pl. a továbbiakban ismertetésre kerülő és/vagy a példákban leírt eljárásokkal vagy azokkal analóg módszerekkel. Így pl. eljárhatunk oly módon, hogy valamely (III) általános képletű vegyületet (mely képletben R^1 , R^2 , R^3 és X jelentése a korábbiakban megadott) a (IV) képletű p-amino-benzonitrillel és benzil-izonitrillel, toluolszulfonil-metil-izonitrillel vagy morfolino-etil-izocianiddal és valamely primer alkanollal (pl. metanol vagy etanol) bór-trifluorid-éterát jelenlétében reagáltatjuk. A keletkező imino-éter vízzel végzett hidrolízisével R^4 helyén metil- vagy etil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet kapunk. Az R^4 helyén levő észter-csoportot hidrolizálva (pl. lítium-hidroxiddal tetrahidrofuránban) a megfelelő, R^4 helyén hidrogénatomot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet kapjuk.

A (II) általános képletű vegyületek továbbá az alábbi reakciókkal állíthatók elő:

Egy (II) általános képletű vegyületet, amelyben R^1 a kapcsolódó oxigénatommal együtt hidroxil-csoportot képez és/vagy R^2 és R^3 közül egy vagy több hidroxil-csoportot képvisel

- valamely alkilezőszerrel (pl. alkil-bromid, alkil-jodid vagy alkil-mezilát), bázis (pl. kálium-karbonát vagy cézium-karbonát) jelenlétében, oldószerben (pl. dimetil-formamid vagy aceton) reagáltatva; vagy
- Mitsunobu-reakcióban valamely alkohollal DEAD, DIAD vagy di-tercier butil-azodi-karboxilát, és trifenil-foszfín jelenlétében valamely oldószerben (pl. tetrahidrofurán vagy dioxán) reagáltatva,

olyan (II) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben a hidroxil-csoport helyén alkoxi-csoport van jelen.

A (III) általános képletű vegyületek önmagukban ismertek. A (III) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy pl. valamely olyan (III) általános képletű vegyületet, amelyben R^1 a kapcsolódó oxigénatommal együtt hidroxil-csoportot képez és/vagy R^2 és R^3 közül egy vagy több hidroxil-csoportot képvisel

- valamely alkilezőszerrel (pl. etil-bromid), valamely bázis (pl. kálium-karbonát vagy cézium-karbonát) jelenlétében, megfelelő oldószerben (pl. dimetil-formamid vagy aceton), előnyösen magasabb hőmérsékleten reagáltatunk; vagy
- Mitsunobu-reakcióban valamely alkohollal DEAD, DIAD vagy di-tercier butil-azodi-karboxilát és trifenil-foszfín jelenlétében, oldószerben (pl. tetrahidrofurán vagy dioxán) reagáltatunk,

és így módon olyan (III) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben a hidroxil-csoport helyén alkoxi-csoport van jelen.

A (III) általános képletű vegyületek további előállítási eljárása szerint olyan (III) általános képletű vegyületet, amelyben R^1 a kapcsolódó oxigénatommal együtt szililoxi-csoportot képez vagy R^2 és R^3 közül egy vagy több szililoxi-csoportot képvisel, valamely alkilezőszerrel (pl. valamely alkil-bromiddal) megfelelő oldószerben (pl. dimetil-formamid) kálium-fluorid jelenlétében reagáltatunk és így módon olyan (III) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben a szililoxi-csoport helyén alkoxi-csoport van jelen.

A (III) általános képletű vegyületek előállításánál felhasznált kiindulási anyagok a kereskedelmi forgalomban beszerezhetők vagy az irodalomból ismert módszerekkel állíthatók elő.

A példákban be nem mutatott (I), (II), (III) és (IV) általános képletű vegyületeket analóg módszerekkel vagy az irodalomban leírtakkal analóg módszerekkel állíthatjuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati hatékonysággal rendelkeznek, így a Xa, IXa koagulációs faktorok és a trombin VIIa faktor és szövet faktor által indukált képződését gátolják, vagy fiziológiai körülmények között aktív vegyületekké átalakítható származékok. A találmány szerinti vegyületek ezért a fenti faktorok és plazmatikus vérkoagulálás által kiváltott vérlemezke-aggregációt befolyásolják. A találmány szerinti vegyületek a vérrögzépződést gátolják és ezért betegségek (pl. trombózis, apoplexia, szívinfarktus, gyulladás és arterioszklerózis) kezelésére vagy megelőzésére alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyületek továbbá a tumorsejtekre hatnak és a metasztázisokat megelőzik, e tulajdonságuknál fogva tumorelles szerként alkalmazhatók.

Találmányunk tárgya továbbá gyógyászati készítmény, amely valamely találmány szerinti vegyületet és gyógyászatilag alkalmas hordozóanyagot és/vagy adjuvánst tartalmaz.

Találmányunk tárgya továbbá a találmány szerinti vegyületek, gyógyászati hatóanyagként történő felhasználásra, különösen Xa, IXa véralvadás faktorok és a trombin VIIa faktor és szövet faktor által indukált képződésének gátlására, különösen trombózis, apoplexia, szívinfarktus, gyulladás és/vagy arterioszklerózis kezelésére vagy megelőzésére és/vagy tumorelles szerként.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás trombózis, apoplexia, szívinfarktus, gyulladás, arterioszklerózis és/vagy tumor kezelésére és/vagy megelőzésére oly módon, hogy a kezelésre rászoruló embernek vagy állatnak valamely találmány szerinti vegyületet adunk be.

Találmányunk tárgya továbbá a találmány szerinti vegyületek felhasználása trombózis, apoplexia, szívinfarktus, gyulladás, arterioszklerózis és/vagy tumor kezelésére vagy megelőzésére.

Találmányunk tárgya továbbá valamely találmány szerinti vegyület felhasználása trombózis, apoplexia, szívinfarktus, gyulladás és arterioszklerózis kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények vagy tumorellenes gyógyszerek előállítására. A fenti gyógyászati készítmények valamely találmány szerinti vegyületet tartalmaznak.

A találmány szerinti vegyületek VIIa faktor/szövet faktor komplex amidolitikus aktivitását gátló hatását az alábbiakban ismertetésre kerülő kromogén peptid szubsztrátum segítségével határozzuk meg.

A méréseket mikrotiter lemezekben szobahőmérsékleten végezzük el. A lemez minden mélyedésében az inhibítornak 25 µl pufferrel [pH 7,5, 100 mM, 0,14 M nátrium-klorid, 0,1 M N-(2-hidroxi-etil)-piperazin-N'-(2-etánszulfonsavat) (HEPES), 0,5 mg/l zsírsavmentes BSA-t (szarvasmarha szérum albumin) és 0,05 % nátrium-azid] tartalmazó oldatához 100 µl 26 nM szövet faktor, 9 nM oldható VIIa faktor és 8 mM kalcium-klorid oldatát adjuk. Tizenöt perces inkubálási idő után a reakciót 50 µl Chromozym-tPa kromogén szubsztrátum (3,5 mM, MeSO₂-D-Phe-Gly-Arg-para-nitroanilid) hozzáadásával beindítjuk és a hidrolízist spektrofotometriásan kinetikus mikrotiter lemez leolvasón 10 percen át nyomon követjük. A gátlási görbék felvétele után a K_i értékeket az alábbi irodalmi helyen leírt módszer szerint meghatározzuk: *Biochem. J.*, 55, 170-171 (1953).

Az alacsony molekulatömegű anyagok aktivitását továbbá a "protrombin idő" (PT) vér-alvadási teszt segítségével is jellemezhetjük. A teszt-vegyületekből dimetil-szulfoxidban vagy dimetil-szulfoxid/0,1 M sósav elegyben (DHCl) 10 mM oldatokat készítünk, amelyeket ugyanezzel az oldószerrel a kívánt mértékben hígítunk. Ezután 1/10 térfogat 108 mM nátrium-citráttal antikoaguláltatott teljes vérből nyert 0,25 ml humán plazmát készülék-specifikus minta tartányba helyezünk. Minden esetben az anyag-hígítási sor minden 5 µl hígítását a plazmával elegyítjük. A kapott plazma/inhibitor elegyet 37 °C-on 2 percen át inkubáljuk. Ezután a mérési konténerben levő plazma/inhibitor elegyből

50 µl-t félautomatikus berendezésbe (ACL, Automated Coagulation Laboratory (Instrument Laboratory)) pipettázunk. A véralvadási reakciót 0,1 ml Innovin® [rekombináns humán szövet faktor és kalcium-puffer kombinációja, valamint szintetikus foszfolipidek (Dade Behring®, Inc.)] hozzáadásával beindítjuk. A fibrin térhálósodás bekövetkeztéig eltelt időt fotooptikailag az ACL-ből meghatározzuk. A PT véralvadási idő megkétszereződéséhez szükséges inhibítor koncentrációt a diagrammból határozzuk meg.

A találmány szerinti hatóanyagok Ki értéke előnyösen kb. 0,1-500 nM, különösen előnyösen kb. 0,1-150 nM. A PT értékek előnyösen kb. 0,1-10 µM, különösen előnyösen kb. 0,1-5 µM.

Találmányunk továbbá - mint már említettük - valamely (I) általános képletű vegyületet, szolvátját vagy sóját tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás a fenti készítmények előállítására oly módon, hogy egy vagy több (I) általános képletű vegyületet, szolvátját vagy sóját és kívánt esetben további gyógyászati hatóanyagot galenikus formára hozunk.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket orálisan (pl. draszték, kemény- és lágyzselatinkapszulák, oldatok, emulziók vagy szuszpenziók), rektálisan (pl. kúpok), spray alakjában vagy parenterálisan (pl. injekciós oldatok) adagolhatjuk.

A tablettákat, bevonatos tablettákat, drasztékat és keményzselatinkapszulákat a hatóanyag és gyógyászatilag inert szervesetlen vagy szerves excipiensek összekeverésével állíthatjuk elő. A tabletták, bevonatos tabletták, draszték és keményzselatinkapszulák excipienseként pl. laktózt, kukoricakeményítőt vagy származékait, talkumot, sztearinsavat vagy sóit tartalmazhatnak. A lágyzselatinkapszulák excipienseként pl. növényi olajokat, viaszokat, zsírokat, félszilárd vagy folyékony polioloikat tartalmazhatnak, azonban a lágyzselatinkapszulák - a hatóanyag tulajdonságaitól függően - általában excipiensek nélkül állíthatók elő. Az oldatok és szirupok excipienseként pl. vizet, polioloikat, szacharózt, invert cukrot vagy glükózt tartalmazhatnak. Az injekciós oldatok készítésénél excipienseként pl. vizet, alkoholokat, polioloikat, glicerint vagy növényi olajokat alkalmazhatunk. A kúpok exci-

piensként pl. természetes vagy keményített olajokat, viaszokat, zsírokat, félig folyékony vagy folyékony poliolokat tartalmazhatnak. A találmány szerinti gyógyászati készítmények továbbá tartósító-, szolubilizáló-, stabilizáló-, nedvesítő-, emulgeáló-, édesítőszerket, színezőanyagokat, ízesítőanyagokat, az ozmótikus nyomás változtatására szolgáló sókat, puffereket, bevonatanyagokat vagy antioxidánsokat tartalmazhatnak.

A találmány szerinti hatóanyagok dózisa a fentemlített betegségek kezelésénél vagy megelőzésénél tág határokon belül változhat és természetesen mindenkor az adott eset körülményeitől függ. Orális vagy parenterális (pl. intravénás vagy szubkutáns) adagolás esetén a napi dózis felnőtteknél általában kb. 0,1-20 mg/kg, előnyösen kb. 0,6-5 mg/kg. A megadott felső dózist szükség esetén túlléphetjük, azonban szükség esetén az alsó dózisonál kisebb mennyiséget is beadhatunk.

Találmány további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy a találmányt a példákra korlátoznánk.

Példák

1. példa

1.1.

25,8 g 2-bróm-4-fluor-fenol 100 ml dimetil-formamiddal képezett oldatához 20,5 g kálium-karbonátot és 23,2 g etil-jodidot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük, 400 ml vizet adunk hozzá és hexánnal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, szilikagél-gyertyán átszűrjük és bepároljuk. Színtelen olaj alakjában 30,1 g 2-bróm-1-etoxi-4-fluor-benzolt kapunk. MS: 220 ($[M+H]^+$).

1.2.

3,1 g, az 1.1. példa szerint előállított 2-bróm-1-etoxi-4-fluor-benzolt 25 ml tetrahidrofuranban oldunk. Az oldatot -75°C -ra hűtjük, majd lassan 9,73 ml (1,6 mól) hexános n-butillítium oldatot adunk hozzá. Az elegyet 30 percen -75°C -on keverjük, majd 5 perc alatt 1,62 g trimetil-borátot adunk hozzá. Ezután szekvenciálisan 1,27 g ecetsavat és 1,51 g 30 %-os hidrogénperoxid-oldatot adagolunk be. A reakcióelegyet 0°C -on 30 percen át, majd szobahőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük. Az elegyhez vizet adunk és etil-acetáttal extraháljuk. A nyersterméket oszlopkromatografálással tisztítjuk (n-hexán/etil-acetát). Színtelen olaj alakjában 1,77 g 2-etoxi-5-fluor-fenolt kapunk. MS: 156 ($[M]^+$).

1.3.

14,3 g, az 1.2. példa szerint előállított 2-etoxi-5-fluor-fenolt 90 ml trifluor-ecetsavban oldunk. Az oldatot 80°C -on lassan 25,7 g hexametilén-tetramin 90 ml trifluor-ecetsavval képezett oldatához adjuk. A reakcióelegyet 80°C -on 1 órán át keverjük, majd bepároljuk, 250 ml vizet adunk hozzá és 10 percen át keverjük. Az elegyet nátrium-karbonáttal semlegesítjük és éterrel extraháljuk. A nyersterméket oszlopkromatografálással tisztítjuk (n-hexán/etil-acetát). Sárga szilárd anyag alakjában 9,43 g 5-etoxi-2-fluor-4-hidroxi-benzaldehidet kapunk. MS: 184 ($[M]^+$).

1.4.

9,15 g, az 1.3. példa szerint előállított 5-etoxi-2-fluor-4-hidroxi-benzaldehidet 80 ml toluolban oldunk, majd az oldathoz 5,25 g etilén-karbonátot és 1,83 g tetrabutyl-ammonium-jodidot adunk. A reakcióelegyet 22 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, szobahőmérsékletre hűtjük és szilikagél-gyertyán átszűrjük. A terméket hexán/etil-acetát eleggyel eluáljuk. Az oldószert eltávolítjuk és a szilárd anyagot forró hexánnal mossuk. Narancssárga szilárd anyag alakjában 10,3 g 5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-benzaldehydet kapunk. MS: 228 ($[M]^+$).

1.5.

10,34 g, az 1.4. példa szerint előállított 5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-benzaldehydet 160 ml etanolban oldunk. Az oldathoz 4,87 g 4-amino-benzonitrilt adunk, szobahőmérsékleten keverjük, majd 1 óra múlva 5,68 ml morfolino-etil-izonitrilt adunk hozzá. A kapott oldatot 0 °C-ra hűtjük, majd 15,53 ml bór-trifluorid-éterátot csepegtetünk hozzá oly ütemben, hogy a hőmérséklet 5 °C fölé ne emelkedjék. A reakcióelegyet 0 °C-on 15 percen át és szobahőmérsékleten másfél órán keresztül keverjük. Az elegyhez 20 ml vizet adunk és szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük. A nyersterméket etil-acetáttal történő extrakcióval izoláljuk, majd szilikagélen végzett kromatografálással tisztítjuk. Sárgás szilárd anyag alakjában 11,13 g (RS)-(4-ciano-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észtert kapunk. MS: 425 ($[M+Na]^+$).

1.6.

201 mg, az 1.5. példa szerint előállított (RS)-(4-ciano-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észtert 1,9 ml kloroform és 0,38 ml etanol elegyében oldunk. Az elegyet -10 °C-ra hűtjük és száraz hidrogén-klorid gázzal telítjük. A lombikot lezárjuk és egy éjjelen át 4 °C-on tároljuk. Az elegyet szárazrapároljuk. A maradékhoz 1,1 ml etanolt és 0,5 ml 2 mólos etanolos ammónia-oldatot adunk. Az elegyet 65 °C-on 2,5 órán át keverjük, majd bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával izoláljuk (diklór-metán/metanol). Színtelen szilárd anyag alakjában 182 mg (RS)-(4-karbamimidóil-fenil-amino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter-hidrokloridot kapunk. MS: 420 ($[M+H]^+$).

A fenti vegyületet preparatív HPLC úton királis stacioner fázison (Chiralpak AD) mobil fázisként 60:40:0,2 arányú heptán/etanol/trifluor-ecetsav elegy felhasználásával választjuk szét az enantiomerekre. Színtelen szilárd anyagok alakjában (S)-(4-karbamimidoil-fenil-amino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter-trifluoracetátot és (R)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter-trifluoracetátot kapunk. A fenti vegyületek semlegesítésével (S)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észtert és (R)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észtert állítunk elő.

1.7.

172 mg, az 1.6. példában leírt (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter-hidrokloridot 1,1 ml tetrahidrofuránban szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz 0,82 ml 1 mólos vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk, majd 0 °C-on 30 percen és szobahőmérsékleten 40 percen keresztül keverjük. Ezután 0,41 ml 1 mólos sósavat adunk hozzá és az elegyet bepároljuk. A szilárd anyagot vízzel és éterrel mossuk, majd szárítjuk. Színtelen szilárd anyag alakjában 129 mg (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsavat kapunk. MS: 392 ($[M+H]^+$).

A kapott vegyületet preparatív HPLC úton királis stacioner fázison (Chiralpak AD) mobil fázisként 50:50:0,2 arányú heptán/etanol/trifluor-ecetsav elegy felhasználásával választjuk szét az enantiomerekre. Semlegesítés után színtelen szilárd anyagok alakjában (S)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsavat és (R)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsavat kapunk.

1.8.

177 mg, az 1.5. példában leírt (RS)-(4-ciano-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észtert 1,7 ml kloroform és 0,3 ml etanol elegyében oldunk. Az elegyet -10 °C-ra hűtjük és száraz hidrogén-klorid gázzal telítjük. A lombikot lezárjuk és egy éjjelen át 4 °C-on tároljuk. Az elegyet szárazrapároljuk. A maradékhoz 13 ml etanolt,

61 mg hidroxil-amin-hidrokloridot és 222 mg trietil-amint adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. A terméket extrakcióval és oszlopkromatografálással (diklór-metán/metanol) izoláljuk. Színtelen hab alakjában 116 mg (RS)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-etil-észtert kapunk. MS: 436 ($[M+H]^+$).

A kapott vegyületet preparatív HPLC úton királis stacioner fázison (Chiralpak AD) mobil fizisként 75:25:0,2 arányú heptán/etanol/trifluor-ecetsav elegy felhasználásával az enantiomerekre választjuk szét. Semlegesítés után szilárd habok alakjában (S)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-etil-észtert és (R)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-etil-észtert kapunk.

1.9.

44 mg, az 1.8. példában leírt (RS)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-etil-észtert 0,9 ml tetrahydrofuranban szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz 0,101 ml 1 mólos nátrium-hidroxid oldatot adunk. A reakcióelegyet 0 °C-on 30 percen át és szobahőmérsékleten 2,5 órán keresztül keverjük, 1 mólos sósavval semlegesítjük és bepároljuk. Színtelen szilárd anyag alakjában (RS)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-nátrium-kloridot kapunk. MS: 408 ($[M+H]^+$).

A kapott vegyületet HPLC úton királis stacioner fázison (Chiralpak AD) mobil fázisként 0,4 % 85:15 arányú trifluor-ecetsav/etanol elegyet tartalmazó n-hexán felhasználásával az enantiomerekre választjuk szét. Semlegesítés után (R)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsavat kapunk.

1.10.

100 mg, az 1.6. példában leírt (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter-hidrokloridot 1 ml dimetil-formamidban oldunk. Az oldathoz 0 °C-on 24 mg etil-klór-formiátot és 67 mg trietil-amint adunk. A reakcióelegyet 1 órán át 0 °C-on keverjük. A terméket extrakcióval és oszlopkromatografálással

(diklór-metán/aceton) izoláljuk. Színtelen hab alakjában 106 mg (RS)-[4-(amino-etoxi-karbonilimino-metil)-fenilamino]-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észtert kapunk. MS: 492 ($[M+H]^+$).

1.11.

Az 1.10. példában ismertetett eljárással analóg módon az 1.6. példában leírt (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter-hidrokloridot 2,2,2-triklóretil-klór-formiáttal történő reagáltatással (RS)-{4-[amino-(2,2,2-triklór-etoxikarbonilimino-metil)-fenilamino]}-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észterre alakítjuk. MS: 596 ($[M+H]^+$).

A kapott vegyületet preparatív HPLC úton királis stationer fázison (Chiralpak AD) mobil fázisként 60:40:0,2 arányú heptán/etanol/dietil-amin elegy felhasználásával (S)-{4-[amino-(2,2,2-triklór-etoxikarbonilimino)-metil]-fenilamino}-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észterre és (R)-{4-[amino-(2,2,2-triklór-etoxikarbonilimino)-metil]-fenilamino}-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észterre alakítjuk.

Melléktermékként (RS)-{4-[amino-(2,2,2-triklór-etoxikarbonilimino)-metil]-fenilamino}-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észtert kapunk. MS: 770.

1.12.

Az 1.10. példában ismertetett eljárással analóg módon az 1.6. példában leírt (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter-hidrokloridot metil-klór-formiáttal történő reagáltatással (RS)-[4-(amino-metoxikarbonilimino-metil)-fenilamino]-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észterre alakítunk. MS: 478 ($[M+H]^+$).

1.13.

Az 1.10. példában ismertetett eljárással analóg módon az 1.6. példában leírt (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-

-etil-észter-hidrokloridot 4-fluor-fenil-klór-formiáttal történő reagáltatással (RS)-{4-[amino-(4-fluor-fenoxikarbonilimino)-metil]-fenilamino}-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észterre alakítjuk.

1.14.

Az 1.10. példában ismertetett eljárással analóg módon az 1.6. példában leírt (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter-hidrokloridot benzil-klór-formiáttal történő reagáltatással (RS)-[4-(amino-benziloxikarbonilimino-metil)-fenilamino]-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észterre alakítjuk. MS: 554 ($[M+H]^+$).

1.15.

Az 1.10. példában ismertetett eljárással analóg módon az 1.6. példában leírt (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter-hidrokloridot 2-(metoxi-etil)-klór-formiáttal történő reagáltatással (RS)-{4-[amino-(2-metoxi-etoxikarbonilimino)-metil]-fenilamino}-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észterre alakítjuk. MS: 522 ($[M+H]^+$).

1.16.

Az 1.10. példában ismertetett eljárással analóg módon az 1.6. példában leírt (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter-hidrokloridot (-)-(1R)-mentil-klór-formiáttal történő reagáltatással {4-[amino-[1R-(2S-izopropil-5R-metil-ciklohexil)-oxikarbonilimino]-metil]-fenilamino}- α (RS)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észterre alakítjuk. MS: 602 ($[M+H]^+$).

1.17.

Az 1.10. példában ismertetett eljárással analóg módon az 1.6. példában leírt (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter-hidrokloridot propargil-klór-formiáttal történő reagáltatással (RS)-[4-(amino-prop-2-inil-oxikarbonilimino-metil)-fenilamino]-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észterre alakítjuk. MS: 502 ($[M+H]^+$).

1.18.

Az 1.10. példában ismertetett eljárással analóg módon az 1.6. példában leírt (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter-hidrokloridot (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-en-4-il)-metil-p-nitro-fenil-karbonáttal történő reagáltatással (RS)-{4-[amino-(5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il-metoxikarbonilimino)-metil]-fenilamino}-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észterre alakítjuk. MS: 576 ($[M+H]^+$).

1.19.

218 mg, az 1.8. példában leírt (RS)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-etil-észtert 2 ml dimetil-formamidban oldunk. Az oldathoz 61 mg trietil-amint és 77 mg benzoil-kloridot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, hidegvízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A terméket oszlopkromatografálással (hexán/etil-acetát) tisztítjuk. Világossárga szilárd anyag alakjában (RS)- α -[[4-[[[(benzoiloxi)-amino]-iminometil]-fenil]-amino]-5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-benzol-ecetsav-etil-észtert kapunk. MS: 540 ($[M+H]^+$).

1.20.

300 mg, az 1.8. példában leírt (RS)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-etil-észtert 3 ml tetrahidrofuránban oldunk. Az oldathoz 54 mg etil-izocianátot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás úton (hexán/etil-acetát) tisztítjuk. Színtelen hab alakjában 290 mg (RS)-5-etoxi- α -[[4-[[[(etilamino)-karbonil]-oxi]-amino]-iminometil]-fenil]-amino]-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-benzol-ecetsav-etil-észtert kapunk. MS: 507 ($[M+H]^+$).

1.21.

Az 1.20. példában ismertetett eljárással analóg módon az 1.8. példában leírt (RS)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-etil-észtert fenil-izocianáttal történő reagáltatással (RS)-5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)- α -[[4-[imino-[[[(fenilamino)-karbonil]-oxi]-amino]-metil]-fenil]-amino]-benzol-ecetsav-etil-észterre alakítjuk. MS: 555 ($[M+H]^+$).

1.22.

Az 1.10. példában ismertetett eljárással analóg módon az 1.6. példában leírt (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter-hidrokloridot 4-fluor-benzoil-kloriddal történő reagáltatással (RS)-{4-[amino-(4-fluor-benzoilimino)-metil]-fenilamino}-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észterre alakítjuk. MS: 542 ($[M+Na]^+$).

1.23.

Az 1.10. példában ismertetett eljárással analóg módon az 1.6. példa szerint előállított (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter-hidrokloridot benzoil-kloriddal történő reagáltatással (RS)-[4-(amino-benzoilimino-metil)-fenilamino]-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észterre alakítjuk. MS: 524 ($[M+H]^+$).

A kapott vegyületet preparatív HPLC úton királis stacioner fázison (Chiralpak AD) mobil fázisként 60:40:0,2 arányú heptán/izopropanol/dietil-amin eleggyel az enantiomerekre választjuk szét. Így módon (S)-[4-(amino-benzoilimino-metil)-fenilamino]-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észtert és (R)-[4-(amino-benzoilimino-metil)-fenilamino]-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észtert kapunk.

1.24.

456 mg, az 1.6. példában leírt (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter-hidrokloridot 3 ml tetrahidrofuranban oldunk. Az oldathoz 3 ml dimetil-formamidot, 106 mg trietil-amint és 131 mg fenil-izocianátot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd bepároljuk. A maradékot kromatografálással (hexán/etil-acetát) tisztítjuk. Színtelen hab alakjában 380 mg (RS)-[4-(amino-fenilkarbamoilimino-metil)-fenilamino]-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észtert kapunk. MS: 539 ($[M+H]^+$).

1.25.

A 2.15. példában ismertetett eljárással analóg módon az 1.5. példában leírt (RS)-(4-ciano-

-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észtert lítium-hidroxiddal történő reagáltatással (RS)-(4-ciano-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsavvá alakítunk. MS: 373 ($[M-H]^-$).

1.26.

226 mg, az 1.25. példában leírt (RS)-(4-ciano-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsavat 2 ml dimetil-formamidban oldunk. Az oldathoz 167 mg kálium-karbonátot, 556 mg n-butyl-jodidot és 22 mg tetrabutyl-ammonium-jodidot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük, vizet adunk hozzá és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, szűrjük, szárítjuk és bepároljuk. A terméket szilikagélén végzett kromatografálással (etil-acetát/hexán) tisztítjuk. Színtelen szilárd anyag alakjában (RS)-(4-ciano-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-butyl-észtert kapunk. MS: 453 ($[M+Na]^+$).

1.27.

A 2.5. példában ismertetett eljárással analóg módon az 1.26. példában leírt (RS)-(4-ciano-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-butyl-észtert trietil-ammónium- és hidroxil-amin-hidrokloriddal történő reagáltatással (RS)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-butyl-észterre alakítunk. MS: 464 ($[M+H]^+$).

A kapott vegyületet preparatív HPLC úton királis stacioner fázison (Chiralpak AD) mobil fázisként 80:20:0,2 arányú heptán/etanol/trifluor-ecetsav elegy felhasználásával az enantiomerekre szétválasztjuk. Semlegesítés után (S)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-butyl-észtert és (R)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-butyl-észtert kapunk.

1.28.

Az 1.26. példában ismertetett eljárással analóg módon az 1.25. példában leírt (RS)-(4-ciano-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsavat izopropil-jodiddal történő reagáltatással (RS)-(4-ciano-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-

-fenil]-ecetsav-izopropil-észterre alakítjuk. MS: 439 ($[M+Na]^+$).

1.29.

A 2.5. példában ismertetett eljárással analóg módon az 1.28. példában leírt (RS)-(4-ciano-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-izopropil-észtert hidroxil-amin-hidrokloriddal történő reagáltatással (RS)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-izopropil-észterre alakítjuk. MS: 450 ($[M+H]^+$).

A kapott vegyületet az irodalomból ismert módon (pl. királis stacioner fázison végzett preparatív HPLC úton, az 1.27. példában ismertetett eljárással analóg módon) a megfelelő R- és S-enantiomerre választjuk szét.

1.30.

Az 1.26. példában ismertetett eljárással analóg módon az 1.25. példában leírt (RS)-(4-ciano-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsavat benzil-bromiddal történő reagáltatással (RS)-(4-ciano-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-benzil-észterre alakítjuk. MS: 487 ($[M+Na]^+$).

1.31.

A 2.5. példában ismertetett eljárással analóg módon az 1.30. példában leírt (RS)-(4-ciano-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-benzil-észtert trietil-amin-nal és hidroxil-amin-hidrokloriddal történő reagáltatással (RS)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-benzil-észterre alakítjuk. MS: 498 ($[M+H]^+$).

A kapott vegyületet az irodalomból ismert módon (pl. preparatív HPLC úton, királis stacioner fázison, az 1.27. példában ismertetett eljárással analóg módon) a megfelelő R- és S-enantiomerre választhatjuk szét.

1.32.

Az 1.26. példában ismertetett eljárással analóg módon az 1.25. példában leírt (RS)-(4-ciano-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsavat izobutil-jodiddal történő reagáltatással (RS)-(4-ciano-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-izobutil-észterre alakítjuk. MS: 430 ($[M]^+$).

1.33.

A 2.5. példában ismertetett eljárással analóg módon az 1.32. példában leírt (RS)-(4-ciano-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-izobutil-észtert trietil-amminnal és hidroxil-amin-hidrokloriddal történő reagáltatással (RS)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-izobutil-észterre alakítjuk.

A kapott vegyületet az irodalomból ismert módszerekkel (pl. preparatív HPLC úton, királis stationer fázison, az 1.27. példában ismertetett eljárással analóg módon) a megfelelő R- és S-enantiomerekre választhatjuk szét.

1.34.

Az 1.10. példában ismertetett eljárással analóg módon az 1.6. példában leírt (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter-hidrokloridot 2,4-difluor-benzoil-kloriddal történő reagáltatással (RS)-{4-[amino-(2,4-difluor-benzoilimino)-metil]-fenilamino}-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észterre alakítjuk. MS: 560 ($[M+H]^+$).

1.35.

Az 1.10. példában ismertetett eljárással analóg módon az 1.6. példában leírt (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter-hidrokloridot 3,5-dimetoxi-benzoil-kloriddal történő reagáltatással (RS)-{4-[amino-(3,5-dimetoxi-benzoilimino)-metil]-fenilamino}-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észterre alakítjuk. MS: 584 ($[M+H]^+$).

1.36.

Az 1.10. példában ismertetett eljárással analóg módon az 1.6. példában leírt (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter-hidrokloridot 3,4-dimetoxi-benzoil-kloriddal történő reagáltatással (RS)-{4-[amino-(3,4-dimetoxi-benzoilimino)-metil]-fenilamino}-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észterré alakítjuk. MS: 584 ($[M+H]^+$).

1.37.

Az 1.10. példában ismertetett eljárással analóg módon az 1.6. példában leírt (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter-hidrokloridot 3-fluor-benzoil-kloriddal történő reagáltatással (RS)-{4-[amino-(3-fluor-benzoilimino)-metil]-fenilamino}-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észterré alakítjuk. MS: 542 ($[M+H]^+$).

1.38.

Az 1.10. példában ismertetett eljárással analóg módon az 1.6. példában leírt (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter-hidrokloridot 4-(trifluor-metil)-benzoil-kloriddal történő reagáltatással (RS)-{4-[amino-(4-trifluormetil-benzoilimino)-metil]-fenilamino}-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észterré alakítjuk. MS: 592 ($[M+H]^+$).

1.39.

Az 1.10. példában ismertetett eljárással analóg módon az 1.6. példában leírt (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter-hidrokloridot p-toluoil-benzoil-kloriddal történő reagáltatással (RS)-{4-[amino-(4-metil-benzoilimino)-metil]-fenilamino}-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észterré alakítjuk. MS: 538 ($[M+H]^+$).

2. példa

2.1.

19,51 g 3,5-bisz-(tercier butil-dimetil-szilanoloxi)-2-fluor-benzaldehidet 100 ml dimetil-

-formamidban oldunk. Az oldathoz 11,79 g kálium-fluoridot és 18,99 g etil-jodidot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3,5 órán át keverjük, vízbe öntjük és dietil-éterrel extraháljuk. A terméket oszlopkromatográfiával (hexán/etil-acetát) tisztítjuk. Színtelen szilárd anyag alakjában 6,28 g 3,5-dietoxi-2-fluor-benzaldehidet kapunk.

2.2.

Az 1.5. példában ismertetett eljárással analóg módon a 2.1. példában leírt 3,5-dietoxi-2-fluor-benzaldehidet 4-amino-benzonitrillel és morfolino-etil-izonitrillel bór-trifluorid-éterát jelenlétében történő reagáltatással (RS)-(4-ciano-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észterre alakítjuk. MS: 386 ($[M]^+$).

2.3.

Az 1.6. példában ismertetett eljárással analóg módon a 2.2. példában leírt (RS)-(4-ciano-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észtert sósav gázzal és etanollal, majd ammóniával történő reagáltatással (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észter-hidrokloriddá alakítjuk. MS: 404 ($[M+H]^+$).

2.4.

Az 1.7. példában ismertetett eljárással analóg módon a 2.3. példa szerint előállított (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észter-hidrokloridot nátrium-hidroxidos hidrolízissel (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsavvá alakítjuk. MS: 376 ($[M+H]^+$).

A kapott vegyületet preparatív HPLC úton királis stacioner fázison (Chiralpak AD) mobil fázisként 75:25:0,2 arányú heptán/etanol/trifluor-ecetsav elegy felhasználásával az enantiomerekre szétválasztjuk. Semlegesítés után (R)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsavat és (S)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsavat kapunk.

2.5.

136 mg, a 2.2. példában leírt (RS)-(4-ciano-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észtert etanolban oldunk. Az oldathoz 712 mg trietil-amint és 245 mg hidroxil-

-amin-hidrokloridot adunk. A reakcióelegyet 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd bepároljuk. A maradékot diklór-metánban oldjuk és vízzel mossuk. A terméket oszlopkromatográfiával (diklór-metán/metanol) tisztítjuk. Színtelen hab alakjában 87 mg (RS)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-etil-észtert kapunk. MS: 420 ($[M+H]^+$).

A kapott vegyületet preparatív HPLC úton királis stacioner fázison (Chiralpak AD) mobil fázisként 80:20:0,2 arányú heptán/izopropanol/trifluor-ecetsav elegy felhasználásával az enantiomerekre szétválasztjuk. Semlegesítés után (R)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-etil-észtert és (S)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-etil-észtert kapunk.

2.6.

44 mg, a 2.5. példában leírt (RS)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-etil-észtert 0,5 ml tetrahidrofuranban oldunk. Az oldathoz 0,21 ml 1 mólos nátrium-hidroxid oldatot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, 1 mólos sósavval semlegesítjük és bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk. Színtelen szilárd anyag alakjában 23 mg (RS)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsavat kapunk. MS: 392 ($[M+H]^+$).

A kapott vegyületet preparatív HPLC úton királis stacioner fázison (Chiralpak AD) mobil fázisként 60:40:0,2 arányú heptán/izopropanol/trifluor-ecetsav elegy felhasználásával az enantiomerekre szétválasztjuk. Semlegesítés után (R)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsavat és (S)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsavat kapunk.

2.7.

Az 1.10. példában ismertetett eljárással analóg módon a 2.3. példában leírt (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észter-hidrokloridot etil-klór-formiáttal történő reagáltatással (RS)-[4-(amino-etoxikarbonilimino-metil)-fenilamino]-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észterre alakítjuk. MS: 476 ($[M+H]^+$).

2.8.

Az 1.10. példában ismertetett eljárással analóg módon a 2.3. példában leírt (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észter-hidrokloridot 4-fluor-fenil-klór-formiáttal történő reagáltatással (RS)-{4-[amino-(4-fluor-fenoxikarbonilimino)-metil]-fenilamino}-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észterre alakítjuk. MS: 542 ($[M+H]^+$).

2.9.

Az 1.10. példában ismertetett eljárással analóg módon a 2.3. példában leírt (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észter-hidrokloridot 2,2,2-triklóretil-klór-formiáttal történő reagáltatással (RS)-{4-[amino-(2,2,2-triklór-etoxikarbonilimino)-metil]-fenilamino}-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észterre alakítjuk. MS: 580 ($[M+H]^+$).

2.10.

Az 1.10. példában ismertetett eljárással analóg módon a 2.3. példában leírt (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észter-hidrokloridot (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-en-4-il)-metil-p-nitro-fenil-karbonáttal történő reagáltatással (RS)-{4-[amino-(5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il-metoxikarbonilimino)-metil]-fenilamino}-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észterre alakítjuk. MS: 560 ($[M+H]^+$).

2.11.

Az 1.10. példában ismertetett eljárással analóg módon a 2.3. példában leírt (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észter-hidrokloridot metil-klór-formiáttal történő reagáltatással (RS)-[4-(amino-metoxikarbonilimino-metil)-fenilamino]-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észterre alakítjuk. MS: 462 ($[M+H]^+$).

2.12.

Az 1.10. példában ismertetett eljárással analóg módon a 2.3. példában leírt (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észter-hidrokloridot fenil-klór-formiáttal történő reagáltatással (RS)-[4-(amino-fenoxikarbonilimino-metil)-fenil-

amino]-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észterre alakítjuk. MS: 524 ($[M+H]^+$).

2.13.

Az 1.10. példában ismertetett eljárással analóg módon a 2.3. példában leírt (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észter-hidrokloridot izobutil-klór-formiáttal történő reagáltatással (RS)-[4-(amino-izobutoxikarbonilimino-metil)-fenilamino]-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észterre alakítjuk.

MS: 504 ($[M+H]^+$).

2.14.

Az 1.10. példában ismertetett eljárással analóg módon a 2.3. példában leírt (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észter-hidrokloridot 4-fluor-benzoil-kloriddal történő reagáltatással (RS)-{4-[amino-(4-fluor-benzoilimino)-metil]-fenilamino}-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észterre alakítjuk.

MS: 526 ($[M+H]^+$).

2.15.

1,02 g, a 2.2. példában leírt (RS)-(4-ciano-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észtert tetrahidrofuránban oldunk. Az oldathoz 3,96 ml 1 mólos lítium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd 4 ml 1 mólos sósavat adunk hozzá. A terméket etil-acetáttal extraháljuk. 970 mg (RS)-(4-ciano-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsavat kapunk, amelyet a következő lépésnél tisztítás nélkül használunk fel. MS: 357 ($[M-H]^-$).

2.16.

220 mg, a 2.15. példában leírt (RS)-(4-ciano-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsavat 3,3 ml tetrahidrofuránban oldunk. Az oldathoz 64 mg n-butanolt, 179 mg trifenil-foszfint és 122 mg dietilazo-dikarboxilátot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk.

Csaknem fehér szilárd anyag alakjában 109 mg (RS)-(4-ciano-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-butyl-észtert kapunk. MS: 414 ($[M+H]^+$).

2.17.

A 2.5. példában ismertetett eljárással analóg módon a 2.16. példában leírt (RS)-(4-ciano-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-butyl-észtert trietil-aminnal és hidroxil-amin-hidrokloriddal történő reagáltatással (RS)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-butyl-észterre alakítunk. MS: 448 ($[M+H]^+$).

2.18.

A 2.16. példában ismertetett eljárással analóg módon a 2.15. példában leírt (RS)-(4-ciano-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsavat izopropanollal, trifenil-foszfínnal és di-etilazo-dikarboxiláttal történő reagáltatással (RS)-(4-ciano-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-izopropil-észterre alakítunk. MS: 400 ($[M]^+$).

2.19.

A 2.5. példában ismertetett eljárással analóg módon a 2.18. példában leírt (RS)-(4-ciano-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-izopropil-észtert trietil-aminnal és hidroxil-amin-hidrokloriddal történő reagáltatással (RS)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-izopropil-észterre alakítunk. MS: 434 ($[M]^+$).

3. példa

3.1.

53,0 g 5-(tercier butil-dimetil-szilanoloxi)-2-fluor-fenol [K. Kawase, A.K. Sinhababu, R.T. Borchardt: *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 2939 (1990)] 120 ml dimetil-formamiddal képezett, 0 °C-ra hűtött oldatához 15 perc alatt 61,6 ml terciér butil-difenil-szilil-kloridot adunk. Ezután részletekben 16,4 g imidazolt adunk hozzá. A szuszpenziót egy éjjelen át keverjük, a reakciót 150 ml víz 0 °C-on történő hozzáadásával leállítjuk. A nyersterméket hexános extrakcióval izoláljuk és szilikagélén végzett kromatografálással (hexán) tisztítjuk. Színtelen folyadék alakjában 88,9 g 4-(tercier butil-dimetil-szilanoloxi)-2-(tercier butil-difenil-szilanoloxi)-fluor-benzolt kapunk.

3.2.

55,0 g, a 3.1. példában leírt 4-(tercier butil-dimetil-szilanoloxi)-2-(tercier butil-difenil-szilanoloxi)-fluor-benzol és 120 ml tetrahydrofuran oldatát -78°C -ra hűtjük, majd 30 perc alatt 97 ml 1,3 mólos ciklohexános szekunder butil-lítium oldatot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet -78°C -on 1 órán át keverjük, 20 perc alatt 9,7 ml dimetil-formamid és 18,3 ml tetrahydrofuran oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 1 órán át -78°C -on keverjük, 90 perc alatt szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, majd a reakciót 300 ml jegesvíz hozzáadásával leállítjuk. A terméket dietil-éteres extrakcióval izoláljuk. Sárga folyadék alakjában 60,6 g 5-(tercier butil-dimetil-szilanoloxi)-3-(tercier butil-difenil-szilanoloxi)-2-fluor-benzaldehidet kapunk.

3.3.

35,0 g, a 3.2. példában leírt 5-(tercier butil-dimetil-szilanoloxi)-3-(tercier butil-difenil-szilanoloxi)-2-fluor-benzaldehid és 8,13 g 4-amino-benzonitril 250 ml etanollal képezett oldatát szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezután 13,43 g toluol-4-szulfonilmetil-izocianidot adunk hozzá. Az oldatot 0°C -ra hűtjük, majd 25,9 ml bór-trifluorid-dietil-éterátot adunk hozzá olyan ütemben, hogy a hőmérséklet 5°C fölé ne emelkedjék. A reakcióelegyet 15 percen át 0°C -on, majd szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük, végül 25 ml vízzel kezeljük. Az oldatot 50°C -on 1 órán át keverjük. A nyersterméket etil-acetáttal extrakcióval izoláljuk és szilikagélen végzett kromatográfiával (ciklohexán/etil-acetát) tisztítjuk. Amorf enyhén sárga szilárd anyag alakjában 22,38 g (RS)-[3-(tercier butil-difenil-szilanoloxi)-2-fluor-5-hidroxi-fenil]-(4-ciano-fenilamino)-ecetsav-etil-észtert kapunk.

3.4.

49 g, a 3.3. példában leírt (RS)-[3-(tercier butil-difenil-szilanoloxi)-2-fluor-5-hidroxi-fenil]-(4-ciano-fenilamino)-ecetsav-etil-észter 900 ml tetrahydrofuránnal képezett oldathoz szekvenciálisan 24,86 g trifenil-foszfint, 5,53 ml etanolt és 21,82 g di-tercier butil-azodikarboxilátot adunk. A reakcióoldatot szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük, majd bepároljuk. A nyersterméket szilikagélen végzett kromatográfiával (ciklohexán/etil-acetát) tisztítjuk. Enyhén sárga amorf szilárd anyag alakjában 27,6 g (RS)-[3-(tercier butil-

-difenil-szilanoloxi)-5-etoxi-2-fluor-fenil]-(4-ciano-fenilamino)-ecetsav-etil-észtert kapunk.

3.5.

27,6 g, a 3.4. példában leírt (RS)-[3-(tercier butil-difenil-szilanoloxi)-5-etoxi-2-fluor-fenil]-(4-ciano-fenilamino)-ecetsav-etil-észter és 470 ml tetrahidrofurán oldatát 0 °C-ra hűtjük és 50,9 ml 1 mólos tetrahidrofurános tetrabutil-ammonium-fluorid oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet 0 °C-on 4 órán át keverjük, a nyersterméket etil-acetátos extrakcióval izoláljuk és szilikagélen végzett kromatografálással (ciklohexán/etil-acetát) tisztítjuk. Sárga félszilárd anyag alakjában 12,89 g (RS)-(4-ciano-fenilamino)-(5-etoxi-2-fluor-3-hidroxi-fenil)-ecetsav-etil-észtert kapunk.

3.6.

7,38 g, a 3.5. példában leírt (RS)-(4-ciano-fenilamino)-(5-etoxi-2-fluor-3-hidroxi-fenil)-ecetsav-etil-észter 220 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatához 1,68 ml (S)-(+)-3-hidroxi-tetrahidrofuránt és 6,48 g trifenil-foszfint adunk. A reakcióelegyet 0 °C-ra hűtjük, 3,84 ml dietil-azodikarboxilátot adunk hozzá, az oldatot szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd bepároljuk. A nyersterméket szilikagélen végzett kromatografálással (ciklohexán/etil-acetát) tisztítjuk. Csaknem fehér szilárd anyag alakjában 6,53 g (RS)-(4-ciano-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(R)-tetrahidrofurán-3-il-oxi]-fenil]-ecetsav-etil-észtert kapunk.

3.7.

8,85 g, a 3.6. példában leírt (RS)-(4-ciano-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(R)-tetrahidrofurán-3-il-oxi]-fenil]-ecetsav-etil-észter és 515 ml etanol elegyéhez 20,21 g hidroxil-amin-hidrokloridot és 81,1 ml trietil-amint adunk. Az oldatot egy éjjelen át 50 °C-on keverjük, majd bepároljuk. A nyersterméket etil-acetátos extrakcióval izoláljuk, majd szilikagélen végzett kromatografálással (diklór-metán/metanol) tisztítjuk. Világosbarna amorfszilárd anyag alakjában 7,64 g (RS)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(R)-tetrahidrofurán-3-il-oxi]-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-etil-észtert kapunk.

A kapott izomer-keveréket preparatív HPLC úton királis stationer fázison (Chiralpak AD) mobil fázisként 70:30:0,2 arányú heptán/izopropanol/trifluor-ecetsav elegy felhasználásával a diasztereomerekre szétválasztjuk. Semlegesítés után amorf szilárd anyagok alakjában (R)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(R)-tetrahydrofuran-3-il-oxi]-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-etil-észtert és (S)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(R)-tetrahydrofuran-3-il-oxi]-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-etil-észtert kapunk.

3.8.

3,85 g, a 3.6. példában leírt (RS)-(4-ciano-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(R)-tetrahydrofuran-3-il-oxi]-fenil]-ecetsav-etil-észtert 80 ml 3:1 arányú kloroform/etanol elegyben oldunk és -10 °C-ra hűtjük. Az elegyen 1 órán keresztül száraz hidrogén-klorid gázáramot vezetünk át. A reakcióelegyet egy éjjelen át -4 °C-on tartjuk, majd bepároljuk. A maradékot 35 ml 2 mólos etanolos ammóniában felvesszük és 2 órán át 60 °C-on keverjük. A reakcióelegyet bepároljuk. A nyersterméket szilikagélen végzett kromatografálással (diklór-metán/metanol) tisztítjuk. Csaknem fehér szilárd anyag alakjában 4,04 g (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(R)-tetrahydrofuran-3-il-oxi]-fenil]-ecetsav-etil-észter-hidrokloridot kapunk.

3.9.

170 mg, a 3.8. példában leírt (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(R)-tetrahydrofuran-3-il-oxi]-fenil]-ecetsav-etil-észter-hidroklorid 5 ml tetrahydrofuránnal képezett 0 °C-ra hűtött szuszpenziójához 1,8 ml 1 n lítium-hidroxid oldatot adunk. A reakcióelegyet 2 órán át 0 °C-on keverjük, majd semlegesítjük. A kiváló csapadékot szűrjük és vízzel és dietil-éterrel mossuk. Csaknem fehér szilárd anyag alakjában 129 mg (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(R)-tetrahydrofuran-3-il-oxi]-fenil]-ecetsavat kapunk.

A kapott izomer-keveréket preparatív HPLC úton királis stationer fázison (Chiralpak AD) mobil fázisként 75:25:0,2 arányú heptán/izopropanol/trifluor-ecetsav elegy felhasználásával a diasztereomerekre szétválasztjuk. Semlegesítés után (R)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(R)-tetrahydrofuran-3-il-oxi]-fenil]-ecetsavat és

(S)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(R)-tetrahydrofuran-3-il-oxi]-fenil]-ecetsavat kapunk.

3.10.

A 3.6. példában ismertetett eljárással analóg módon (RS)-(4-ciano-fenilamino)-(5-etoxi-2-fluor-3-hidroxi-fenil)-ecetsav-etil-észtert (R)-(-)-3-hidroxi-tetrahydrofuran-3-il-oxi]-fenil]-ecetsav-etil-észtert állítunk elő. A kapott terméket a 3.8. és 3.9. példában ismertetett eljárással analóg módon (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(S)-tetrahydrofuran-3-il-oxi]-fenil]-ecetsav-etil-észter-hidrokloridon keresztül (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(S)-tetrahydrofuran-3-il-oxi]-fenil]-ecetsavvá alakítjuk.

A kapott izomer-keveréket preparatív HPLC úton királis stationer fázison (Chiralpak AD) mobil fázisként 80:20:0,2 arányú heptán/izopropanol/trifluor-ecetsav elegy felhasználásával a diasztereomerekre szétválasztjuk. Semlegesítés után csaknem fehér szilárd anyagok alakjában (R)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-[(S)-tetrahydrofuran-3-il-oxi]-fenil]-ecetsavat és (S)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-[(S)-tetrahydrofuran-3-il-oxi]-fenil]-ecetsavat kapunk.

3.11.

A 3.7. példában ismertetett eljárással analóg módon a 3.10. példában leírt (RS)-(4-ciano-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(S)-tetrahydrofuran-3-il-oxi]-fenil]-ecetsav-etil-észtert (RS)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(S)-tetrahydrofuran-3-il-oxi]-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-etil-észterre alakítjuk.

4. példa

I. gyógyászati készítmény előállítása

Alábbi összetételű tablettákat állítunk elő

Komponens	Mennyiség, mg/tabletta
Hatóanyag	200 mg
Mikrokristályos cellulóz	155 mg
Kukoricakeményítő	25 mg
Talkum	25 mg
Hidroxi-propil-metil-cellulóz	20 mg
	425 mg

5. példa

II. gyógyászati készítmény

Alábbi összetételű kapszulákat állítunk elő

Komponens	Mennyiség, mg/kapszula
Hatóanyag	100,0 mg
Kukoricakeményítő	20,0 mg
Laktóz	95,0 mg
Talkum	4,5 mg
Magnézium-sztearát	0,5 mg
	220,0 mg

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek

[mely képletben

R^1 jelentése alkil-csoport;

R^2 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, alkoxi-, karbonilalkoxi- vagy halogén-alkoxi-karbonilalkoxi-csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, alkoxi- vagy heterocikloalkoxi-csoport;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy fiziológiai körülmények között lehasítható észter-csoport maradéka;

R^5 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, alkoxikarbonil-, halogén-alkoxikarbonil-, aril-oxikarbonil-, aralkoxikarbonil-, alkoxi-alkoxikarbonil-, cikloalkoxikarbonil-, alkiniloxikarbonil-, 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il-metoxikarbonil-, arilkarbonil-oxi-, alkilaminokarboniloxi-, arilaminokarboniloxi-, alkilkarbonil-, arilkarbonil-, heteroarilkarbonil- vagy arilaminokarbonil-csoport;

X jelentése fluor-, klór- vagy brómatom]

és e vegyületek hidrátjaira vagy szolvátjaira és/vagy fiziológiailag alkalmas sóira és/vagy fiziológiailag alkalmas észtereire vonatkozik;

azzal a feltétellel, hogy az alábbi vegyületek nem tartoznak az (I) általános képlet oltalmi körébe:

(RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észter;

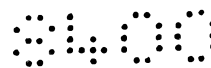
(RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav;

(RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(2-fluor-3,5-dimetoxi-fenil)-ecetsav; és

(RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(2-fluor-3,5-dimetoxi-fenil)-ecetsav-etil-észter.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^2 és R^3 közül csak az egyik képvisel hidrogénatomot.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése etil-csoport.



4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^2 jelentése hidrogénatom, 2-hidroxi-etoxi- vagy 2-(2,2,2-triklór-etoxikarboniloxi)-etoxi-csoport.
5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^2 jelentése hidrogénatom.
6. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^2 jelentése 2-hidroxi-etoxi-csoport.
7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^3 jelentése hidrogénatom.
8. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^3 jelentése etoxi-csoport.
9. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^3 jelentése tetrahydrofuran-3-yl-oxi-csoport.
10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^4 jelentése hidrogénatom, alkil- vagy aralkil-csoport.
11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^4 jelentése hidrogénatom, etil-, izopropil-, butil-, izobutil- vagy benzil-csoport.
12. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^4 jelentése etil-csoport.
13. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^4 jelentése hidrogénatom.
14. Az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^5 jelentése hidrogénatom, hidroxi-, etoxikarbonil-, 2,2,2-triklór-etoxikarbonil-, metoxikarbonil-,

4-fluor-fenoxikarbonil-, benziloxikarbonil-, 2-metoxi-etoxikarbonil-, 2-izopropil-5-metil-ciklohexiloxikarbonil-, prop-2-iniloxikarbonil-, 5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-il-metoxikarbonil-, benzoiloxi-, etilaminokarboniloxi-, fenilaminokarboniloxi-, benzoil-, 3-fluor-benzoil-, 4-fluor-benzoil-, 2,4-difluor-benzoil-, 3,4-dimetoxi-benzoil-, 3,5-dimetoxi-benzoil-, 4-metil-benzoil-, 4-(trifluor-metil)-benzoil-, fenilaminokarbonil- vagy izobutoxi-karbonil-csoport.

15. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^5 jelentése hidroxilcsoport.

16. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^5 jelentése 2,2,2-triklór-etoxikarbonil-csoport.

17. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^5 jelentése benzoil-csoport.

18. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^5 jelentése hidrogénatom.

19. Az 1-18. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben X jelentése fluoratom.

20. Az 1-19. igénypontok bármelyike szerinti (Ia) általános képletű vegyületek (mely képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és X jelentése az 1-19. igénypontok bármelyikében megadott).

21. Az 1-20. igénypontok bármelyike szerinti alábbi vegyületek:

(RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter-hidroklorid;

(RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav;

(S)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav;

(R)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav;

- (RS)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenil-amino]-ecetsav-etil-észter;
- (S)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenil-amino]-ecetsav-etil-észter;
- (R)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenil-amino]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenil-amino]-ecetsav-nátriumklorid;
- (RS)-[4-[amino-etoxikarbonilimino-metil]-fenilamino]-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-{4-[amino-(2,2,2-triklór-etoxikarbonilimino)-metil]-fenilamino}-{5-etoxi-2-fluor-4-[2-(2,2,2-triklór-etoxikarboniloxi)-etoxi]-fenil}-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-{4-[amino-(2,2,2-triklór-etoxikarbonilimino)-metil]-fenilamino}-{5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil}-ecetsav-etil-észter;
- (S)-{4-[amino-(2,2,2-triklór-etoxikarbonilimino)-metil]-fenilamino}-{5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil}-ecetsav-etil-észter;
- (R)-{4-[amino-(2,2,2-triklór-etoxikarbonilimino)-metil]-fenilamino}-{5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil}-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-[4-(Amino-metoxikarbonilimino-metil)-fenilamino]-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-{4-[amino-(4-fluor-fenoxikarbonilimino)-metil]-fenilamino}-{5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil}-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-[4-(amino-benziloxikarbonilimino-metil)-fenilamino]-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-{4-[amino-(2-metoxi-etoxikarbonilimino)-metil]-fenilamino}-{5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil}-ecetsav-etil-észter;
- {4-[amino-[1R-(2S-izopropil-5R-metil-ciklohexil)-oxikarbonilimino]-metil]-fenilamino}- α (RS)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-[4-(amino-prop-2-iniloxi-karbonilimino-metil)-fenilamino]-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-{4-[amino-5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il-metoxikarbonilimino)-metil]-fenilamino}-{5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil}-ecetsav-etil-észter;

- (RS)- α -[[4-[[[(benzoiloxi)-amino]-iminometil]-fenil]-amino]-5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-benzol-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-5-etoxi- α -[[4-[[[(etilamino)-karbonil]-oxi]-amino]-iminometil]-fenil]-amino]-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-benzoesav-etil-észter;
- (RS)-5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)- α -[[4-[imino-[[[(fenilamino)-karbonil]-oxi]-amino]-metil]-fenil]-amino]-benzol-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-{4-[amino-(4-fluor-benzoilimino)-metil]-fenilamino}-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-[4-(amino-benzoilimino-metil)-fenilamino]-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (S)-[4-(amino-benzoilimino-metil)-fenilamino]-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (R)-[4-(amino-benzoilimino-metil)-fenilamino]-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-[4-(amino-fenilkarbamoilimino-metil)-fenilamino]-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-butyl-észter;
- (S)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-butyl-észter;
- (R)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-butyl-észter;
- (RS)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-izopropil-észter;
- (S)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-izopropil-észter;
- (R)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-izopropil-észter;
- (RS)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-benzil-észter;
- (S)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-benzil-észter;

- (R)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenil-amino]-ecetsav-benzil-észter;
- (RS)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenil-amino]-ecetsav-izobutil-észter;
- (S)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenil-amino]-ecetsav-izobutil-észter;
- (R)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenil-amino]-ecetsav-izobutil-észter;
- (RS)-{4-[amino-(2,4-difluor-benzoilimino)-metil]-fenilamino}-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-{4-[amino-(3,5-dimetoxi-benzoilimino)-metil]-fenilamino}-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-{4-[amino-(3,4-dimetoxi-benzoilimino)-metil]-fenilamino}-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-{4-[amino-(3-fluor-benzoilimino)-metil]-fenilamino}-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-{4-[amino-[4-(trifluor-metil)-benzoilimino]-metil]-fenilamino}-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-{4-[amino-(4-metil-benzoilimino)-metil]-fenilamino}-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
- (R)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav;
- (S)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav;
- (RS)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-etil-észter;
- (R)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-etil-észter;
- (S)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav;
- (R)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav;
- (S)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav;

- (RS)-[4-(amino-etoxikarbonilimino-metil)-fenilamino]-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-{4-[amino-(4-fluor-fenoxikarbonilimino)-metil]-fenilamino}-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-{4-[amino-(2,2,2-triklór-etoxikarbonilimino)-metil]-fenilamino}-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-{4-[amino-(5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il-metoxikarbonilimino)-metil]-fenilamino}-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-[4-(amino-metoxikarbonilimino-metil)-fenilamino]-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-[4-(amino-fenoxikarbonilimino-metil)-fenilamino]-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-[4-(amino-izobutoxikarbonilimino-metil)-fenilamino]-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-{4-[amino-(4-fluor-benzoilimino)-metil]-fenilamino}-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-butil-észter;
- (RS)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-izopropil-észter;
- (RS)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(R)-tetrahydrofurán-3-il-oxi]-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-etil-észter;
- (R)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(R)-tetrahydrofurán-3-il-oxi]-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-etil-észter;
- (S)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(R)-tetrahydrofurán-3-il-oxi]-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-etil-észter;
- (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(R)-tetrahydrofurán-3-il-oxi]-fenil]-ecetsav-etil-észter-hidroklorid;
- (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(R)-tetrahydrofurán-3-il-oxi]-fenil]-ecetsav;
- (R)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(R)-tetrahydrofurán-3-il-oxi]-fenil]-ecetsav;

- (S)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(R)-tetrahydro-furán-3-il-oxi]-fenil]-ecetsav;
 (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(S)-tetrahydrofurán-3-il-oxi]-fenil]-ecetsav-etil-észter-hidroklorid;
 (RS)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(S)-tetrahydrofurán-3-il-oxi]-fenil]-ecetsav;
 (R)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(S)-tetrahydrofurán-3-il-oxi]-fenil]-ecetsav; és
 (S)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(S)-tetrahydrofurán-3-il-oxi]-fenil]-ecetsav.

22. Az 1-21. igénypontok bármelyike szerinti alábbi vegyületek:

- (R)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav;
 (R)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-ecetsav;
 (R)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(R)-tetrahydrofurán-3-il-oxi]-fenil]-ecetsav;
 (R)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-etil-észter;
 (R)-{4-[amino-(2,2,2-triklór-etoxikarbonilimino)-metil]-fenilamino}-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
 (R)-[4-(amino-benzoilimino-metil)-fenilamino]-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-észter;
 (R)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-butil-észter;
 (R)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-izopropil-észter;
 (R)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-benzil-észter; és
 (R)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-ecetsav-izobutil-észter.

23. Az 1-21. igénypontok bármelyike szerinti alábbi vegyületek:

(R)-(4-karbamimidoil-fenilamino)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-ecetsav-etil-
-észter;

(R)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimidoil)-fenilamino]-
-ecetsav; és

(RS)-[5-etoxi-2-fluor-3-[(S)-tetrahidrofurán-3-il-oxi]-fenil]-[4-(N-hidroxi-karbamimi-
doil)-fenilamino]-ecetsav-etil-észter.

24. Az 1-23. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben ha R^5 jelentése hidrogénatom, úgy R^3 alkoxi-csoporttól eltérő jelentésű.

25. Gyógyászati készítmény, amely valamely, 1-24. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és gyógyászatilag alkalmas hordozóanyagot és/vagy adjuvánst tartalmaz.

26. Az 1-24. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek felhasználása gyógyászati hatóanyagként, különösen Xa és IXa véralvadásgátló faktorok és trombin VIIa faktor és szövetfaktor által kiváltott képződésének gátlására, különösen trombózis, apoplexia, szívinfarktus, gyulladás és/vagy arterioszklerózis kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati hatóanyagként és/vagy tumorellenes szerként.

27. Gyógyászati eljárás trombózis, apoplexia, szívinfarktus, gyulladás, arterioszklerózis és/vagy tumor kezelésére és/vagy megelőzésére, *azzal jellemezve, hogy a kezelésre rászoruló betegnek valamely, az 1-24. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet adunk be.*

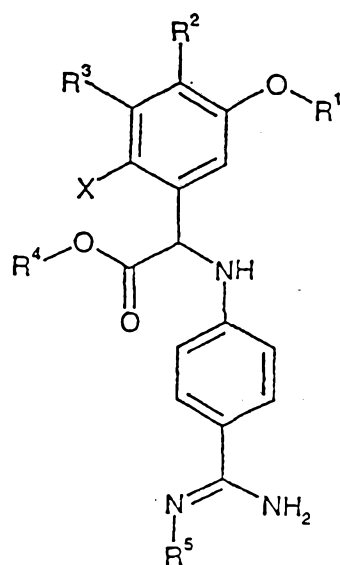
28. Az 1-24. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek felhasználása trombózis, apoplexia, szívinfarktus, gyulladás, arterioszklerózis és/vagy tumor kezelésére vagy megelőzésére.

29. Az 1-24. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek felhasználása trombózis, apoplexia, szívinfarktus, gyulladás és arterioszklerózis kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények vagy tumorellenes szerek előállítására.

- A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

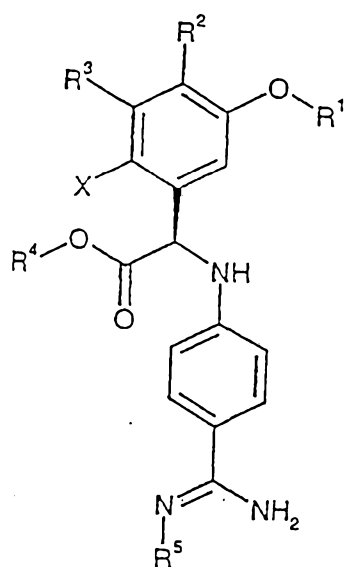
Dr. Jahnke, Gyöngyösi
1093 Budapest, Tóthábr. 24
Tel.: 21-414-4141; Fax: 21-45006

1000
L. G. G. G.

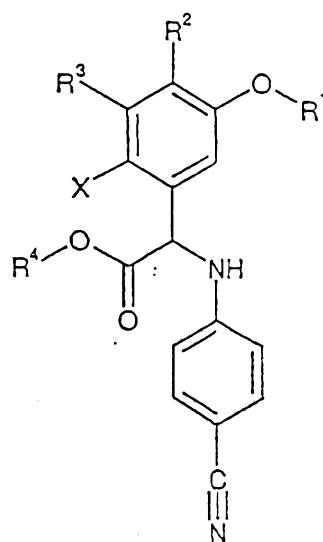


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

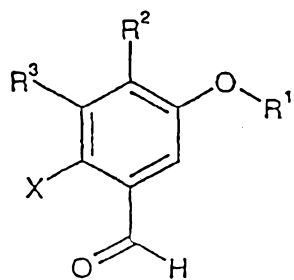
(I)



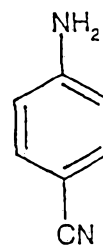
(Ia)



(II)



(III)



(IV)