

Pat 11202



A2

165/1223

Tiazol-származékok; KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY
eljárás az előállításukra és ezeket tartalmazó
gyógyászati készítmények
~~F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, CH-4070 Basel, Grenzacherstraße 124,~~
Svájc

K I V O N A T

Az (I) általános képletű vegyületek

[mely képletben

- R¹ jelentése (A), (B) vagy (C) általános képletű csoport;
- R² jelentése (II) általános képletű csoport;
- R³ jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, aril-, aralkil-, heteroaril-, karboxil-, alkil-O-CO- vagy aralkil-O-CO- csoport;
- R⁴ jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, aril- vagy heteroaril-csoport;
- R⁵ és R⁶ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, cikloalkil- vagy heteroaril-csoport;
- R⁷ és R⁸ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, cikloalkil- vagy heteroaril-csoport; vagy
- R⁷ és R⁸ a nitrogénatomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, 5-8-tagú, adott esetben egy vagy több alkil-helyettesítőt hordozó heterociklikus gyűrűt képeznek;
- R⁹ jelentése hidrogénatom, alkil- vagy cikloalkil-csoport;
- R¹⁰ jelentése hidrogénatom, aril-, aralkil-, heteroaril-, heterociklikus-alkil-, karboxi-alkil-, alkil-, cikloalkil-, alkil-O-CO- , aralkil-O-CO- , alkil-CO- , alkil-

szulfonil-, arilszulfonil- vagy heteroarilszulfonil-csoport;

A jelentése oxigénatom, kénatom, $-\text{CH}=\text{CH}-$ csoport; vagy (D) általános képletű csoport;

a-f értéke 0 vagy pozitív egész szám; azzal a feltétellel, hogy a értéke 0-2; b értéke 0-4; c és d értéke 0-1; azzal a feltétellel, hogy c és d közül legalább az egyik 0-tól eltérő jelentésű; e értéke 0-5; azzal a feltétellel, hogy e 0-tól eltérő jelentésű, ha d értéke 0, és e értéke 0-3, ha A jelentése $-\text{CH}=\text{CH}-$ csoport; és f értéke 0-3, azzal a feltétellel, hogy f 0-tól eltérő jelentésű, ha A jelentése oxigénatom, kénatom vagy (D) általános képletű csoport]

és gyógyászatilag alkalmas sóik és észterek gátolják kötődő fehérjék kötődését különböző típusú sejtek felületéhez és ezáltal a sejt-sejt és sejt-mátrix kölcsönhatásokat befolyásolják. A találmány szerinti vegyületeket gyógyászati készítmények alakjában neoplazmák, tumor metasztázis, tumornövekedés, osteoporosis, Paget-féle betegség, diabéteszes retinopátia, makuláris degenerálódás, vaszkuláris beavatkozást követő restenosis, psoriasis, arthritis, fibrózis, vesezavarok, valamint vírusok, baktériumok vagy gombák által előidézett fertőzések kezelésére vagy megelőzésére alkalmazhatják.

PK

Képviselő: Dr. Tóth-Urbán László ügyvéd
 Társképviselő: Dr. Jalsovszky Györgyné ügyvéd

Ar

165/1223

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Tiazol-származékok ,
eljárás az előállításukra és ezeket tartalmazó
gyógyszerészeti készítmények

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

Feltalálók:

ALIG Leo Liebrütistraße 32, CH-4303 Kaiseraugst
 HILPERT Kurt Eichenstraße 5, CH-4414 Hofstetten
 WELLER Thomas Leimenstraße 60, CH-4051 Basel

Svájc

Bejelentés napja: 1999. 10. 15.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP99/07824

A nemzetközi közzététel száma: WO 00/24724

Elsőbbsége: 1998. 10. 22. 98119985.4 EP

Találmányunk új tiazol-származékokra vonatkozik. A találmány szerinti vegyületek a sejt-sejt és sejt-mátrix kölcsönhatások befolyásolása által gátolják a kötődő fehérjék kötődését a különböző típusú sejtek felületéhez.

Találmányunk tárgya közelebbről (I) általános képletű tiazol-származékok

[mely képletben

- R^1 jelentése (A), (B) vagy (C) általános képletű csoport;
- R^2 jelentése (II) általános képletű csoport;
- R^3 jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, aril-, aralkil-, heteroaril-, karboxil-, alkil-O-CO- vagy aralkil-O-CO- csoport;
- R^4 jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, aril- vagy heteroaril-csoport;
- R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, cikloalkil- vagy heteroaril-csoport;
- R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, cikloalkil- vagy heteroaril-csoport; vagy
- R^7 és R^8 a nitrogénatomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, 5-8-tagú, adott esetben egy vagy több alkil-helyettesítőt hordozó heterociklikus gyűrűt képeznek;
- R^9 jelentése hidrogénatom, alkil- vagy cikloalkil-csoport;
- R^{10} jelentése hidrogénatom, aril-, aralkil-, heteroaril-, heterociklikus-alkil-, karboxi-alkil-, alkil-, cikloalkil-, alkil-O-CO-, aralkil-O-CO-, alkil-CO-, alkil-szulfonil-, arilszulfonil- vagy heteroarilszulfonil-csoport;
- A jelentése oxigénatom, kénatom, -CH=CH- csoport; vagy (D) általános képletű csoport;

a-f értéke 0 vagy pozitív egész szám; azzal a feltétellel, hogy *a* értéke 0-2; *b* értéke 0-4; *c* és *d* értéke 0-1; azzal a feltétellel, hogy *c* és *d* közül legalább az egyik 0-tól eltérő jelentésű; *e* értéke 0-5; azzal a feltétellel, hogy *e* 0-tól eltérő jelentésű, ha *d* értéke 0, és *e* értéke 0-3, ha *A* jelentése -CH=CH- csoport; és *f* értéke 0-3, azzal a feltétellel, hogy *f* 0-tól eltérő jelentésű, ha *A* jelentése oxigénatom, kénatom vagy (D) általános képletű csoport]

éa gyógyászatiilag alkalmas sóik és észterekik.

Az (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatiilag alkalmas sóik és észterekik értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkező új vegyületek. A találmány szerinti vegyületek közelebbről kötődő fehérjék (pl. fibrinogén, vitronectin, von Willebrand-faktor, fibronectin, thrombospondin és osteospondin kötődését) gátolják a vitronectin receptorokhoz (pl. $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, stb.) különböző típusú sejtek felületén. A találmány szerinti vegyületek ezért a sejt-sejt és sejt-mátrix kölcsönhatásokat befolyásolják és kötődő fehérjék vitronectin receptorokhoz történő kötődésének hibás működésén alapuló betegségek kezelésére és megelőzésére alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyületek különösen az alábbi betegségek kezelésére és megelőzésére alkalmazhatók vitronectin receptor antagonistaként: neoplazmák, tumor metasztázis, tumornövekedés, osteoporosis, Paget-féle betegség, diabéteszes retinopátia, makuláris degenerálódás, vaszkuláris beavatkozást követő restenosis, psoriasis, arthritis, fibrózis, vesezavarok, valamint vírusok, baktériumok vagy gombák által előidézett fertőzések.

Találmányunk tárgya

- (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatilag alkalmas sóik és észterek önmagukban és e vegyületek felhasználása gyógyászati hatóanyagként;
- eljárás a fenti vegyületek előállítására;
- közbenső termékek;
- a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények;
- az (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatilag alkalmas sóik és észterek és szolvátjaik felhasználása betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére, különösen az alábbi betegségek esetében:
neoplazmák, tumor metasztázis, tumornövekedés, osteoporosis, Paget-féle betegség, diabéteszes retinopátia, makuláris degenerálódás, vaszkuláris beavatkozást követő restenosis, psoriasis, arthritis, fibrózis, vesezavarok, valamint vírusok, baktériumok vagy gombák által előidézett fertőzések; és
- az (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatilag alkalmas sóik és észterek felhasználása betegségek - pl. az alábbi betegségek - kezelésére és megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására:
neoplazmák, tumor metasztázis, tumornövekedés, osteoporosis, Paget-féle betegség, diabéteszes retinopátia, makuláris degenerálódás, vaszkuláris beavatkozást követő restenosis, psoriasis, arthritis, fibrózis, vesezavarok, valamint vírusok, baktériumok vagy gombák által előidézett fertőzések.

A jelen szabadalmi leírásban használt kifejezések értelmezése a következő:

Az "alkilcsoport" kifejezésen - önmagában vagy kombinációkban - egyenes- vagy elágazóláncú, 1-8 szénatomos, előnyösen 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportok értendők. Az 1-8 szénatomos egyenes- vagy elágazóláncú alkilcsoportok példái-ként a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terciér butil-csoportokat, izomer pentilcsoportokat, izomer hexilcsoportokat, izomer heptilcsoportokat, izomer oktilcsoportokat, előnyösen a metil-, etil-, izopropil- és terciér butil-csoportot említjük meg.

A "cikloalkilcsoport" kifejezés - önmagában vagy kombinációkban - 3-8, előnyösen 3-6 szénatomos cikloalkil-gyűrűkre vonatkozik. A 3-8 szénatomos cikloalkil-csoportok példái-ként a ciklopropil-, metil-ciklopropil-, dimetil-ciklopropil-, ciklobutil-, metil-ciklobutil-, ciklopentil-, metil-ciklopentil-, ciklohexil-, metil-ciklohexil-, dimetil-ciklohexil-, cikloheptil- és ciklooktil-csoportot, előnyösen a ciklopentilcsoportot említjük meg.

Az "alkoxics csoport" kifejezésen - önmagában vagy kombinációkban - a fentiekben meghatározott alkilcsoportokat tartalmazó alkil-éter-csoportok értendők (pl. metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, izobutoxi-, szekunder butoxi-, terciér butoxi-csoport, előnyösen metoxi- és etoxi-csoport).

Az "arilcsoport" kifejezés - önmagában vagy kombinációkban - adott esetben egy vagy több helyettesítőt hordozó fenil- és naftilcsoportokra vonatkozik. A helyettesítő(k) pl. alkil-, alkoxi-, halogén-, karboxil-, alkoxi-karbonil-, amino-karbonil-, hidroxil-, amino- és/vagy nitrocs csoport(ok) és hasonló csoport(ok) lehet(nek). Az arilcsoport pl. fenil-,

p-tolil-, 4-metoxi-fenil-, 4-tercier butoxi-fenil-, 4-fluor-fenil-, 2-klór-fenil-, 3-klór-fenil-, 4-klór-fenil-, 4-hidroxifeni-, 1-naftil-, 2-naftil-csoport lehet. Előnyösek az alkoxi-fenil- és klór-fenil-csoportok, különösen a fenil-, orto-, meta- és para-monoklór-fenil-csoportok, különösen előnyösen a para- és meta-klór-fenil-csoport, valamint a para- és meta-metoxi-fenil-csoport. Különösen előnyös a fenilcsoport.

Az "aril-oxi-csoport" kifejezésen - önmagában vagy kombinációkban - -O-aril csoportok értendők (ahol "aril" értelmezése a korábbiakban megadott).

Az "aralkilcsoport" kifejezés - önmagában vagy kombinációkban - a fentiekben meghatározott olyan alkil- vagy cikloalkilcsoportokra vonatkozik, amelyekben egy hidrogénatom helyén egy fentiekben meghatározott arilcsoport van jelen (pl. benzil-, 2-fenil-etil-csoport és más hasonló csoportok, előnyösen benzilcsoport).

Az "aralkoxi-csoport" kifejezésen - önmagában vagy kombinációkban - a fentiekben meghatározott olyan aralkilcsoportok értendők, amelyek az alkil-lánc egyik hidrogénatomja helyén szabad vegyértéket hordozó oxigénatomot tartalmaznak (előnyösen benziloxi-csoport).

Az "arilén-csoport" kifejezés - önmagában vagy kombinációkban - adott esetben egy vagy több helyettesítőt (pl. alkil-, cikloalkil-, halogén-, hidroxil-, amino-, nitro-, ariloxi-, aralkoxi- és/vagy alkoxi-alkoxi-csoport, előnyösen alkoxi-, karboxil- vagy -CO-O-CH₂-CO-O-alkil- csoportot) hordozó fenilén- vagy naftilén-csoportra vonatkozik. Az arilén-csoport pl. orto-, meta- vagy para-fenilén-, tolilén-, metoxi-fenilén-, terciér butoxi-fenilén-, fluor-fenilén-, klór-fenilén-, hidroxifeni-, naftilén-, benziloxi-fenilén-csoport stb. lehet. Előnyösek azok a meta- és para-fenilén-

-csoportok, amelyek R^2 jelentésénél megadott és egymáshoz viszonyítva meta- vagy para-állású helyettesítőket hordoznak és ezenkívül az arilén-gyűrűn egy vagy több alkil-, cikloalkil-, halogén-, hidroxil-, amino-, ariloxi- és/vagy alkoxi-alkoxi-helyettesítőt hordoznak, és pedig az arilén-gyűrűn előnyösen alkoxi-, karboxi- és $-CO-O-CH_2-CO-O-$ alkil- csoportot hordoznak. Különösen előnyösek a fenilén-gyűrűn a fentiekben felsorolt helyettesítőket hordozó meta- és para-fenilén-csoportok; ez esetben különösen előnyösek a fenilén-gyűrűn metoxi-, karboxil- vagy $-CO-O-CH_2-CO-O-$ alkil- csoporttal helyettesített meta- és para-fenilén-csoportok. Különösen előnyös a meta- és para-fenilén-csoport.

A "heterociklikus csoport" kifejezés - önmagában vagy kombinációkban - telített, részlegesen telítetlen vagy aromás 5-10-tagú, egy vagy több nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot tartalmazó heterociklusokra vonatkozik. A heterociklikus csoport adott esetben egy vagy több szénatomján halogénatommal, alkil-, alkoxi-, oxocsoporttal stb. és/vagy szekunder nitrogénatomján (-NH-) alkil-, cikloalkil-, aralkoxikarbonil-, alkanoil-, fenil- vagy fenil-alkil-csoporttal vagy terciér nitrogénatomján (=N-) oxido-, halogén-, alkil-, cikloalkil- vagy alkoxi-szubsztituenssel helyettesítve lehet. A heterociklikus csoportok példáulként az alábbiakat soroljuk fel: pirrolidinil-, piperidinil-, piperazinil-, morfolinil-, tio-morfolinil-, pirrolil-, imidazolil- (pl. imidazol-4-il-, 1-benziloxikarbonil-imidazol-4-il-), pirazolil-, piridil-, pirazinil-, pirimidinil-, hexahidropirimidinil-, furil-, tienil-, tiazolil-, oxazolil-, tiazolil-, indolil- (pl. 2-indolil-), kinolil- (pl. 2-kinolil-, 3-kinolil-, 1-oxido-2-ki-

nolil-), izokinolil- (pl. 1-izokinolil-, 3-izokinolil-), tetrahydrokinolil- (pl. 1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolil-), 1,2,3,4-tetrahydroizokinolil- (pl. 1,2,3,4-tetrahydro-1-oxo-izokinolil-) és kinoxalinil-csoport. Előnyösek az 5- vagy 6-tagú gyűrűk, különösen a piperidil- és piridil-gyűrű.

A "heteroaril-csoport" kifejezés - önmagában vagy kombinációkban - a "heterociklikus-csoport" definíciója alá eső és az ott megadott helyettesítőket hordozó aromás csoportokra vonatkozik. Előnyösek az 5- és 6-tagú gyűrűk, különösen a piridil-gyűrű.

Az "aminocsoport" kifejezésen - önmagában vagy kombinációkban - nitrogénatomon keresztül kapcsolódó primer, szekunder vagy terciér aminocsoportok értendők. A szekunder aminocsoport alkil- vagy cikloalkil-helyettesítőt hordoz. A terciér aminocsoport két azonos vagy különböző alkil- vagy cikloalkil-helyettesítőt hordoz, vagy a nitrogénatomon levő két helyettesítő együtt gyűrűt képez (pl. amino-, metil-amino-, etil-amino-, dimetil-amino-, dietil-amino-, metil-etil-amino-, pirrolidin-1-il- vagy piperidino-csoport stb., előnyösen amino-, dimetil-amino- vagy dietil-amino-csoport, különösen előnyösen primer aminocsoport).

A "halogénatom" kifejezés a fluor-, klór-, bróm- és jód-atomot öleli fel, előnyös a klóratom.

Az "alkil-O-CO- csoport" kifejezés a korábbiakban meghatározott alkilcsoportokat tartalmazó alkil-észter-csoportokra vonatkozik. Előnyösek a metil-, etil-, izomer propil- és izomer butil-észter-csoportok. Különösen előnyösek a metil- és etil-észter-csoportok.

Az "aralkil-O-CO- csoport" kifejezésen a korábbiakban meghatározott aralkil-csoportokat tartalmazó aralkil-észter-csoportok értendők. Előnyös a benzil-észter-csoport.

A "heterociklikus-alkil-csoport" kifejezés a korábbiakban meghatározott, az egyik hidrogénatom helyén heterociklikus csoportot tartalmazó alkilcsoportokra vonatkozik. A heterociklikus-alkil-csoportok közül pl. a piridil-metil-, 1-piridil-etil- és 2-piridil-etil-csoportot említjük meg.

Az "alkilszulfonil-csoportok" az (E) általános képletnek felelnek meg (ahol az "alkilcsoport" jelentése a korábbiakban megadott). Az alkilszulfonil-csoportok közül előnyösek a metilszulfonil-, etilszulfonil-, izomer propilszulfonil- és izomer butilszulfonil-csoportok.

Az "arilszulfonil-csoportok" az (F) általános képletnek felelnek meg (ahol az "arilcsoport" jelentése a korábbiakban megadott). Az arilszulfonil-csoportok közül előnyös a fenilszulfonil-, 1-naftilszulfonil-, 2-naftilszulfonil- és 2-metilén-szulfonil-csoport.

A "heteroarilszulfonil-csoportok" a (G) általános képletnek felelnek meg (ahol a "heteroaril-csoport" jelentése a korábbiakban megadott). A heteroarilszulfonil-csoportok közül előnyös a 2-tiofénszulfonil- és 3,5-dimetil-izoxazol-4-szulfonil-csoport.

Az "alkil-CO- csoport" kifejezés a korábbiakban meghatározott alkilcsoportokat tartalmazó alkil-karbonil-csoportokra vonatkozik. Előnyös a metil- és etil-karbonil-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmas sói gyógyászatilag alkalmas ásványi savakkal (pl. kén-sav, foszforsav vagy előnyösen sósav) vagy szerves savakkal

(pl. metánszulfonsav, ecetsav, trifluor-ecetsav, citromsav, fumársav, maleinsav, borkősav, borostyánkősav vagy szalicilsav) képezett sók lehetnek. A szabad karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmas bázisokkal is sókat képeznek. E sók közül pl. az alkálifémsókat, alkáliföldfémsókat, ammónium-sókat és alkil-ammónium-sókat említjük meg (pl. nátrium-, kálium-, kalcium- vagy tetrametil-ammónium-sók). Az (I) általános képletű vegyületek iker-ion alakban is jelen lehetnek.

A jelen szabadalmi leírásban a tiazol-gyűrűt az (1) képletnél feltüntetett módon számozzuk. Az R^1 helyettesítő a 2-helyzethez kapcsolódik. Az R^2 helyettesítő a 4-helyzethez és az R^3 helyettesítő az 5-helyzethez kötődik [lásd (2) képlet], vagy az R^2 helyettesítő az 5-helyzethez és az R^3 helyettesítő a 4-helyzethez kapcsolódik [lásd (3) képlet].

A találmány kifejezetten kiterjed az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmas származékaira is. Így pl. az R^2 csoportban levő karboxilcsoport észterezhető. Előnyösek az alkil- és aralkil-észterek, különösen a metil-, etil-, propil-, butil-, benzil- és [R/S]-1-[(izopropoxi-karbonil)-oxi]-etil-észterek. Különösen előnyösek az etil- és izomer butil-észterek.

Az (I) általános képletű vegyületek szolvatálhatók (pl. hidratálhatók). A hidratálódás a gyártási eljárás alatt játszódhat le vagy pl. a kezdetben vízmentes (I) általános képletű vegyület higroszkópikus tulajdonságai révén következhet be.

Az (I) általános képletű vegyületek több aszimmetriacentrumot tartalmazhatnak és optikailag tiszta enantiomerek,

enantiomer keverékek (pl. racemátok), optikailag tiszta diasztereomerek, diasztereomer keverékek, diasztereomer racemátok vagy diasztereomer racemátok keverékei alakjában lehetnek jelen.

Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek az R^2 helyén (III) általános képletű csoportot tartalmazó származékok.

Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek továbbá az R^2 helyén (IV) általános képletű csoportot tartalmazó származékok.

Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek továbbá az R^2 helyén (V) általános képletű csoportot tartalmazó származékok.

Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek továbbá az R^2 helyén (VI) általános képletű csoportot tartalmazó származékok.

Előnyösek az A helyén oxigénatomot vagy $-CH=CH-$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek, különösen ha A oxigénatomot képvisel.

Előnyösek az R^1 helyén (A) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben az arilénecsoport jelentése fenilénecsoport, vagy egy vagy több helyettesítőt hordozó, előnyösen egy aralkoxi-, halogén-, alkoxi-alkoxi-helyettesítőt, különösen előnyösen alkoxi-, karboxil- vagy $-CO-O-CH_2-CO-O-$ alkil helyettesítőt hordozó fenilénecsoport.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben az arilénecsoport jelentése meta- vagy para-

-fenilén-csoport, vagy a fenilén-gyűrűn egymáshoz viszonyítva meta- vagy para-helyzetben levő, R^2 jelentésénél megadott helyettesítőket hordozó és további alkoxi-, karboxil- vagy -CO-O-CH₂-CO-O-alkil csoporttal, különösen előnyösen metoxi-, karboxil- vagy -CO-O-CH₂-CO-O-etil csoporttal helyettesített meta- vagy para-fenilén-csoport. Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben az arilén-csoport jelentése helyettesítetlen fenilén-csoport, különösen előnyösen helyettesítetlen meta- vagy para-fenilén-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös csoportját képezik az R^3 helyén hidrogénatomot, alkil-, cikloalkil- vagy fenilcsoportot tartalmazó származékok. R^3 jelentése különösen előnyösen hidrogénatom vagy alkilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek másik előnyös csoportját képezik az R^4 helyén hidrogénatomot, alkil-, cikloalkil- vagy fenilcsoportot tartalmazó származékok. R^4 jelentése előnyösen hidrogénatom vagy fenilcsoport.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^5 , R^6 , R^7 és R^8 jelentése hidrogénatom; vagy R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom és R^7 és R^8 a nitrogénatomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, 5- vagy 6-tagú gyűrűt képeznek. Ezek közül különösen előnyösek az R^5 , R^6 , R^7 és R^8 helyén hidrogénatomot tartalmazó származékok.

Az (I) általános képletű vegyületek másik előnyös csoportját képezik az R^9 helyén hidrogénatomot vagy cikloalkil-csoportot tartalmazó származékok. R^9 jelentése különösen előnyösen hidrogénatom.

Előnyösek az A helyén (D) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek (ahol R^{10} jelen-



tése alkil- vagy cikloalkilcsoport és különösen előnyösen hidrogénatom). R^{10} különösen előnyösen fenilcsoportot képvisel.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^2 a tiazol-gyűrű 4-helyzetéhez és R^3 a tiazol-gyűrű 5-helyzetéhez kapcsolódik. A fenti vegyületek közül különösen előnyösek azok, amelyekben R^2 a tiazol-gyűrű 4-helyzetéhez, R^3 a tiazol-gyűrű 5-helyzetéhez kapcsolódik és R^1 jelentése (A) általános képletű csoport.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben "a" értéke 1. Különösen előnyösek az "a" helyén 0 jelen-tésnek megfelelő (I) általános képletű vegyületek.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben b értéke 0-2, különösen amelyekben b értéke 1.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben e értéke 0-4, különösen amelyekben e értéke 3 és d értéke 0.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben e értéke 0 és d értéke 1.

Az (I) általános képletű vegyületek további előnyös csoportját képezik azok a származékok, amelyekben f értéke 1 és A jelentése oxigénatom, kénatom vagy (D) általános képletű csoport és különösen amelyekben A jelentése oxigénatom.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben f értéke 0 és A jelentése $-CH=CH-$ csoport.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben A jelentése (D) általános képletű csoport, R^{10} jelentése fenilcsoport, c értéke 1 és e értéke 0.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös képviselői az alábbiak:

butil-[3-[(2-guanidino-4-metil-tiazol-5-karbonil)-amino]-
-propoxi]-acetát;

[3-[(2-guanidino-4-metil-tiazol-5-karbonil)-amino]-propoxi]-
-ecetsav-hidroklorid;

etil-[4-[(2-guanidino-4-metil-tiazol-5-karbonil)-amino]-fen-
oxi]-acetát;

[4-[(2-guanidino-4-metil-tiazol-5-karbonil)-amino]-fenoxi]-
-ecetsav-hidroklorid;

butil-[3-[(2-guanidino-4-metil-tiazol-5-karbonil)-amino]-fen-
oxi]-acetát;

[3-[(2-guanidino-4-metil-tiazol-5-karbonil)-amino]-fenoxi]-
-ecetsav;

etil-[4-[(2-guanidino-tiazol-4-karbonil)-amino]-fenoxi]-
-acetát;

[4-[(2-guanidino-tiazol-4-karbonil)-amino]-fenoxi]-ecetsav-
-hidroklorid;

etil-[4-[(2-guanidino-tiazol-5-karbonil)-amino]-fenoxi]-
-acetát;

[4-[(2-guanidino-tiazol-5-karbonil)-amino]-fenoxi]-ecetsav-
-hidroklorid;

etil-[4-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-
-fenoxi]-acetát;

[4-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-fen-
oxi]-ecetsav;

etil-[4-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-
-2-metoxi-fenoxi]-acetát;

[4-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-2-met-

oxi-fenoxi]-ecetsav;
 (etoxikarbonil-metil)-5-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-
 -karbonil]-amino]-2-(etoxikarbonil-metoxi)-benzoát;
 5-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-2-
 -(karboxi-metoxi)-benzoesav;
 etil-(E)-3-[4-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-
 -amino]-fenil]-akrilát;
 (E)-3-[4-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-
 -fenil]-akrilsav;
 metil-[[4-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-
 -fenil]-fenil-amino]-acetát.

Különösen előnyösek az alábbi (I) általános képletű ve-
gyületek:

etil-[4-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-
 -fenoxi]-acetát;
 [4-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-fen-
 oxi]-ecetsav;
 etil-[4-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-
 -2-metoxi-fenoxi]-acetát;
 [4-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-2-met-
 oxi-fenoxi]-ecetsav;
 (etoxikarbonil-metil)-5-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-
 -karbonil]-amino]-2-(etoxikarbonil-metoxi)-benzoát;
 5-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-2-(karb-
 oxi-metoxi)-benzoesav;
 etil-(E)-3-[4-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-
 -amino]-fenil]-akrilát;
 3-[4-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-fe-
 nil]-akrilsav.

Találmányunk tárgya továbbá eljárások az (I) általános képletű vegyületek előállítására. Mindegyik eljárás azon alapul, hogy a tiazol-alapszerkezetet tartalmazó tiazol-származékot az R^2 helyettesítőt tartalmazó reakcióképes reagenssel vagy reakcióképes komponensével és/vagy származékával reagáltatunk.

A megfelelő tiazol-alapszerkezetet tartalmazó vegyületek előállítását az alábbi reakciósémákon tüntetjük fel. A helyettesítők jelentése a korábbiakban megadott.

A megfelelő tiazol-alapszerkezetű vegyületeket pl. az 1a. reakciósémán feltüntetett módon állíthatjuk elő. Ennek során valamely (VII) általános képletű α -bróm-ketont (piroszólósavas etil-észtert) oldószerben (pl. etanol) magasabb hőmérsékleten valamely (VIII) általános képletű tio-karbamid-származékkal (pl. 2-imino-4-tio-biuret) reagáltatunk [*J. Med. Chem.*, 34, 914 (1991)]. Ezután az észter-csoportot bázissal (pl. vizes nátrium- vagy kálium-hidroxid-oldat) elszappanosítjuk és ily módon (X) általános képletű tiazol-4-karbonsav-származékot kapunk.

Az egyik eljárás-változat szerint valamely (IX) általános képletű, adott esetben helyettesített tiokarbamidot alkalmazunk, majd tiazollá történő gyűrűzárás után a kapott terméket oldószerben (pl. dimetil-formamid) szobahőmérsékleten valamely izocianáttal (pl. benzil-izocianát) reagáltatjuk, majd a kapott észtert a fentiekben ismertetett módon elszappanosítjuk.

Az 1b. reakciósémán feltüntetett másik eljárás szerint α -halogén-ketonokat alkalmazunk és a fenti eljárással analóg módon (XIII) általános képletű tiazol-5-karbonsav-származéko-

kat kapunk [*Farmaco*, 44, 1011 (1989)]. A (XII) általános képletű α -halogén-ketonokat a megfelelő (XI) általános képletű β -keto-észterekből (pl. etil-butiril-acetát, etil-pivaloil-acetát stb.) oldószerben (pl. víz), előnyösen 0-5 °C-on végzett halogénezéssel (pl. brómmal) állítjuk elő [*J. Chem. Soc. Perkin I*, 162 (1982)].

Az 1c. reakciósémán feltüntetett eljárás-változat szerint a tiazol-alapszerkezetet oly módon alakítjuk ki, hogy valamely, az amino-nitrogéneken adott esetben helyettesített N-védett-aminosav-tioamidot (pl. N-Boc-glicin-tioamid) valamely (VII) vagy (XIb) általános képletű α -halogén-ketonnal reagáltatunk. Ezután az észter-csoportot az 1a. reakcióséma kapcsán leírtak szerint bázissal elszappanosítjuk és ily módon (XIV) általános képletű tiazol-karbonsav-származékokat kapunk. A védőcsoport eltávolítása után a kapott terméket tovább módosíthatjuk, pl. a 7. reakcióséma szerint.

Ha a COOR⁰¹ csoport helyén [(CH₂)_e-NH-(védőcsoport)]-ot tartalmazó (XIb) vagy (XII) általános képletű vegyületet alkalmazunk, úgy a (XIII) általános képletnek megfelelő amino-tiazol-származékokat kapunk. Ez az 1a. reakciósémára is vonatkozik.

Az 1d. reakciósémán feltüntetett további eljárás-változat szerint a megfelelő nitro-olefint oly módon állítjuk elő, hogy valamely helyettesített benzaldehydet (pl. 3-nitro-benzaldehyd vagy 3-formil-benzoát) valamely nitroalkánnal (pl. nitro-etán) oldószerben (pl. ecetsav) ammónium-acetát hozzáadása közben magasabb hőmérsékleten (pl. visszafolyató hűtő alkalmazása mellett történő forralás közben) reagáltatunk [*Org. Synth. Coll. IV*. vagy *Synthesis*, 258 (1994)]. A kapott

terméket oxidálószerrel (pl. hidrogénperoxid) megfelelő oldószerben (pl. víz) vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadása közben epoxidálva (XV) általános képletű nitro-epoxidot kapunk [Synthesis, 53 (1976)]. A kapott nitro-epoxidot valamely tiokarbamid-származékkal (pl. 2-imino-4-tio-biuret) magasabb hőmérsékleten (pl. visszafolyató hűtő alkalmazása mellett történő forralás közben) reagáltatjuk és ily módon (XVI) általános képletű aril-tiazolt kapunk.

A fenti reakcióban alternatív tiokarbamid-származékot alkalmazunk, majd a kapott terméket oldószerben (pl. dimetil-formamid) szobahőmérsékleten valamely izocianáttal (pl. benzil-izocianát) reagáltatjuk. A kapott (XVII) általános képletű aril-tiazolba a további R^5 helyettesítőt szokásos módszerekkel vihetjük be.

Ha az 1d. reakciósémánál (XV) általános képletű vegyület helyett valamely (XVA) általános képletű vegyületet alkalmazunk, úgy a (XVI) vagy (XVII) általános képletű vegyületnek megfelelő olyan vegyületeket kapunk, amelyekben az arilén-csoport a tiazol-gyűrű 4-helyzetéhez és R^3 a tiazol-gyűrű 5-helyzetéhez kapcsolódik.

Az (I) általános képletnek megfelelő, "a" \neq 0 értéknek megfelelő (XVI) és (XVII) általános képletű vegyületeket oly módon állítunk elő, hogy az 1d. reakciósémánál felhasznált tiokarbamid-származék helyett az 1c. reakciósémánál kiindulási anyagként felhasznált tioamidot alkalmazunk.

A fenti eljárások szerint előállított, tiazol-alapvázat tartalmazó vegyületeket az R^2 helyettesítőt tartalmazó reakcióképes komponensekkel és/vagy reakcióképes származékaikkal

történő utólagos reagáltatással, egy vagy több reakciólépésben alakítjuk az (I) általános képletű vegyületekké.

Ha c értéke 1 (azaz a tiazol-szerkezetben amid-kötés van jelen) a megfelelő tiazol-karbonsavat ismert módon a megfelelő aminnal reagáltatva (I) általános képletű vegyületet kapunk. Elvileg az alábbi reakcióutat követhetjük:

A 2. reakciósémán feltüntetett eljárás szerint a kívánt (I) általános képletű vegyületet oly módon állítjuk elő, hogy valamely (XVIII) általános képletű tiazol-karbonsavat BOP, HBTU vagy CDMT jelenlétében egy (XIX) általános képletű aminnal reagáltatunk, majd az észter-csoportot hidrolizáljuk [Z.J. Kaminski: *Synthesis*, 917 (1987)].

Ha A jelentése -NH- , úgy ezt az amincsoportot szokásos védőcsoportokkal (pl. Boc) meg kell védeni.

A (XVIII) általános képletű tiazol-karbonsav és a (XIX) általános képletű amin kapcsolását szokásos kapcsoló szerek (pl. HBTU, CDMT stb.) és bázis (pl. N-metil-morfolin) jelenlétében, oldószerben (pl. dimetil-formamid vagy tetrahidrofurán) végezzük el. Az (I) általános képletű szabad vegyületet erős savval (pl. trifluor-ecetsav metilén-kloridban, vagy vizes sósav) vagy vizes bázissal (pl. nátrium-hidroxid) végzett észter-hasítással állítjuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületeket alternatív módon is előállíthatjuk a (XIX) általános képletű amin reakcióképes részleges komponensével történő reagáltatás, majd az R^2 komponens hiányzó részének bevitele útján.

Ha c értéke 0 (azaz a tiazol-gyűrű amidkötést nem hordoz) és d értéke 1, úgy az (I) általános képletű vegyületeket a következőképpen állítjuk elő.

Ha e értéke is 0, úgy a tiazol-alapszerkezetet az 1d. reakciósémával analóg módon alakítjuk ki (Y jelentése -O-benzil). Az eljárást a 3. reakciósémán tüntetjük fel.

A benzilcsoportot hidrogenolitikusan lehasítjuk és - ha A jelentése oxigénatom - a kapott alkoholt valamely (XXIII) általános képletű halogeniddel reagáltatjuk.

Ha c értéke 0, d értéke 1, e értéke 0 és A jelentése kénatom, úgy az alábbi eljárást alkalmazzuk:

Valamely (XXIV) általános képletű tiazol-arilén-halogenidet réz- vagy palládium-katalizátor jelenlétében, dimetilformamidban vagy dimetil-szulfoxidban a megfelelő (XXV) általános képletű tioláttal reagáltatunk.

A (XXIV) általános képletű halogénezett arilén-vegyületeket az 1d. reakcióséma szerint állítjuk elő (Y jelentése bróm-, klór- vagy jódatom).

Ha c értéke 0, d értéke 1, e 0-tól eltérő jelentésű és A jelentése kénatom, úgy a 3. reakcióséma szerinti termékeket alkalmazzuk. A benzilcsoport hidrogénnel palládium-szén katalizátor jelenlétében végzett hidrogenolitikus lehasítása után kapott alkoholt a megfelelő meziláttá vagy toziláttá alakítjuk (pl. metánszulfonil-kloriddal vagy p-toluolszulfonil-kloriddal). A kapott terméket ezután a megfelelő tiollal vagy tioláttal, nem-nukleofil bázis (pl. diizopropil-etil-amin) jelenlétében reagáltatjuk.

Ha c értéke 0, d értéke 1, e értéke 0 és A jelentése $-NR^{10}-$, úgy a megfelelő tiazol-alapszerkezetet az 1d. reakcióséma szerint alakítjuk ki (Y jelentése nitrocsoport). A megfelelő amint hidrogénnel, palládium-szén vagy Raney-nikkel katalizátor jelenlétében, alkoholban végzett redukcióval állítjuk elő.

Az R^{10} helyén aralkil-, alkil-, cikloalkil-, heterociklikus-alkil- vagy karboxi-alkil-csoportot tartalmazó vegyületeket a megfelelő aldehiddel, borohidridek jelenlétében vagy katalitikus hidrogénezéssel végzett redukzív aminálással állítjuk elő [lásd: G. Verardo et al.: *Synthesis*, 121 (1993)].

Ha R^{10} jelentése aril- vagy heteroaril-csoport, úgy az 1d. reakcióséma szerinti tiazol-alapszerkezetet alkalmazzuk (Y jelentése aminocsoport). A terméket a megfelelő heteroaril-halogeniddel vagy aril-halogeniddel reagáltatjuk [lásd: J.P. Wolfe et al.: *Tetrahedron Letters*, 38, 6367 (1997); S.L. Buchwald et al.: *Tetrahedron Letters*, 38, 6359 (1997); S.L. Buchwald et al.: *J. Org. Chem.*, 62, 6066 (1997); D. Ma et al.: *Tetrahedron Asymm.*, 9, 1137 (1998)].

Az ily módon kapott aminokat ezután a megfelelő (XXXIII) általános képletű halogenidekkel (ahol R^{11} jelentése alkil- vagy aralkil-csoport) reagáltatjuk, a nukleofil szubsztitúciós reakciók körülményei között. Az ily módon kapott észtereket az 1a. példa szerint bázikus körülmények között hasítjuk.

Ha R^{10} jelentése acil- vagy szulfonilcsoport, úgy az alábbi eljárást alkalmazzuk:

Ha d értéke 1, úgy a (XXXIV) általános képletű védett aminokat (ahol R^{11} jelentése alkil- vagy aralkilcsoport és a védőcsoport pl. Boc vagy Cbz) [lásd: L. Christensen et al.: *Nucleic Acids Res.*, 26, 2735 (1998)] a szabad nitrogénatomon valamely karbonsav-kloriddal vagy karbonsavanhidriddel acilezzük vagy valamely szulfonsav-kloriddal szulfonáljuk [lásd: I.S. Weitz et al.: *J. Org. Chem.*, 62, 2527 (1997); vagy P.H.H. Hermkens et al.: *Tetrahedron*, 44, 1991 (1988)]. A védőcsoport lehasítása után kapott amint valamely (X) vagy (XIII) általános képletű tiazol-karbonsavval szokásos módon

kapcsolhatjuk, majd az észter-csoport hidrolízise után a megfelelő (I) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk.

Ha d értéke 1, úgy valamely (XXXV) általános képletű vegyületet (mely képletben R^{11} jelentése alkil- vagy aralkil-csoport) [lásd: J. Kihlberg et al.: *Acta Chem. Scand.*, Ser. B, B37, 911 (1983) és A.G. Katopodis et al.: *Biochemistry*, 29, 454 (1990)] a szabad nitrogénatomon a fentiekben ismertett módon acilezhetünk vagy szulfonálhatunk. A kapott vegyületeket ezután a megfelelő (XXXVI) általános képletű aminokká redukáljuk (ahol R^{10} jelentése acil- vagy szulfonilcsoport és R^{11} jelentése alkil- vagy aralkilcsoport).

Ha R^9 jelentése alkil- vagy cikloalkilcsoport, úgy a kapott amint a megfelelő aldehiddel redukativ aminálás körülményei között reagáltatjuk (a redukativ aminálási eljárást a $c=0$, $d=1$, $e=0$ és A jelentése $-NR^{10}$ - eljárással kapcsolatban ismertettük).

A megfelelő (I) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy a fenti aminokat a (X) vagy (XIII) általános képletű tiazol-karbonsavakkal kapcsoljuk, majd az észtercsoportot hidrolizáljuk.

Ha c értéke 0, d értéke 1, e 0-tól eltérő jelentésű és A jelentése $-NR^{10}$ - , úgy az ld. reakcióséma szerinti vegyületet (ahol y jelentése -O-benzil) hidrogénezéssel a megfelelő alkohollá alakítjuk (és) majd a megfelelő meziláttá vagy toziláttá alakítjuk (pl. metánszulfonil-kloriddal, illetve p-toluolszulfonil-kloriddal történő reagáltatás útján). A kapott terméket a nukleofil szubsztitúciós reakciók körülményei között a megfelelő amin-komponenssel reagáltatjuk.

A (XXVI) általános képletű tiazol-származékokat (c értéke 0, d értéke 1, e értéke 0 és A jelentése $-\text{CH}=\text{CH}-$) a 4. reakcióséma szerinti eljárással állítjuk elő.

A megfelelő (XXIV) általános képletű tiazol-arilén-bromidot vagy jodidot a Heck-reakció körülményei között, palládium-szén katalizátor jelenlétében, pl. dimetil-formamidban, kb. $80-100^{\circ}\text{C}$ -on a megfelelő alkénné alakítjuk [lásd: S.G. Davies et al.: *J. Chem. Soc. Perkin 1*, 2597 (1987)].

Ha c értéke 0, d értéke 1, e értéke 1-3 és A jelentése $-\text{CH}=\text{CH}-$, úgy az alábbi eljárást alkalmazzuk. Az 1d. reakcióséma szerint járunk el, a (XXVII) általános képletű aldehidek alkalmazásával (ahol a védőcsoport pl. benzilcsoport).

Az ily módon kapott (XXVIII) általános képletű tiazol-származékokat az 5. reakcióséma szerint alakítjuk tovább. A benzil-védőcsoportot katalitikus hidrogénezéssel eltávolítjuk. A redukció során kapott alkoholt szokásos módon aldehidé oxidáljuk [pl. *Tetrahedron Lett.*, 33, 5029 (1992)].

Az ily módon kapott (XXIX) általános képletű aldehidet a Wittig-reakció vagy valamely változatának körülményei között a kettőskötés kialakítása közben valamely foszfonium-halogeniddel reagáltatjuk. A kívánt vegyület szabad savát észterhasítással [pl. lítium-hidroxid/tetrahidrofurán/víz rendszerrel] kapjuk.

Az eljárást a 6. reakciósémán tüntetjük fel.

A fentismertetett eljárásokon kívül az R^1 helyettesítőt az (I) általános képlet definícióin belül változtathatjuk. Így pl. egy (XIV) általános képletű vegyületben levő Boc védőcsoport lehasításával (XXXVII) és (XXXVIII) általános képletű vegyületeket állítunk elő.

A kapott amint megfelelő amidálószerrel (pl. amidino-szulfonsav) reagáltatva a megfelelő guanidin-származékot kapjuk (R^7 és R^8 jelentése hidrogénatom). Ha R^7 és R^8 hidrogénatomtól eltérő jelentésű, úgy az alábbi irodalmi helynek megfelelő amidálási eljárást alkalmazzuk: M.A. Poss et al.: *Tetrahedron Letters*, 33, 5933-36 (1992).

A 7. reakciósémán feltüntetett eljárás szerint valamely (XXXI) általános képletű tiazol-származékot az R^2 és R^3 csoportban levő savfunkciók átmeneti megvédése mellett guanidinálhatunk [*Tet. Lett.*, 29, 3183-86 (1998)].

A (XXXI) általános képletű vegyületet valamely izocianáttal reagáltatva a megfelelő karbamid-származékot állítjuk elő.

Alternatív módon a (XXXI) általános képletű amint bázis (pl. trietil-amin) jelenlétében ekvimoláris mennyiségű foszfénnel reagáltatjuk, majd a kapott terméket valamely (XXXIX) általános képletű aminnal hozzuk reakcióba.

Ha R^6 hidrogénatomtól eltérő jelentésű, úgy a Boc-védőcsoportnak a (XIV) általános képletű vegyületből történő lehasítása után az alkilezést a megfelelő aldehiddel végzett redukzív aminálással hajtjuk végre.

A (XXXI) általános képletű vegyületeket pl. a (XIV) általános képletű vegyületekből a Boc-védőcsoport savas körülmények között (pl. trifluor-ecetsav) történő eltávolításával állítjuk elő.

Alternatív módon az ily módon kapott amint a megfelelő aldehiddel végzett redukzív aminálással (pl. borohidridek jelenlétében vagy hidrogénnel palládium-szén katalizátor jelen-

létében) lépésenként a megfelelő monoalkilaminokká alakíthatjuk.

A (XIV) általános képletű megfelelő heteroaril-vegyületek előállításához az 1c. reakcióséma szerinti, a nitrogénatomon heteroaril-csoporttal helyettesített tiokarbamid-származékokat alkalmazzuk. Ezeket a vegyületeket a (VII) vagy (XIb) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk.

Ha "a" értéke 0, úgy az eljárást az 1a., 1b. és 1d. reakciósémának megfelelő tiazol-alapvegyületekből kiindulva végezzük el.

A 2. reakciósémánál felhasznált (XIX) általános képletű aminokat általánosan ismert eljárásokkal állítjuk elő. Így pl. ha A jelentése oxigénatom, úgy az alábbi eljárást alkalmazzuk. Az éter-kötést a hidroxil-csoport és a megfelelő halogénid reakciójával alakíthatjuk ki. Ugyanakkor a jelenlevő egyéb reakcióképes csoportokat (pl. amino-funkció) szokásos védőcsoport-beviteli módszerekkel inaktiválni kell.

Ha A jelentése kénatom, úgy a tioéter-csoportot oly módon alakíthatjuk például ki, hogy valamely halogénidet a megfelelő tioláttal dimetil-formamidban vagy dimetil-szulfoxidban reagáltatunk. A felhasznált tiolátot a megfelelő tiolból a proton valamely bázissal történő lehasításával állíthatjuk elő. Az eljárás egyik változata szerint a kívánt tioéter-vegyületet valamely tiolát és a megfelelő mezilát vagy tozilát reakciójával állíthatjuk elő. A mezilátot vagy tozilátot pl. a megfelelő alkohol és metánszulfonil-klorid vagy p-toluolszulfonil-klorid reakciójával állíthatjuk elő.

Ha A jelentése $-NR^{10}-$, úgy a kívánt nitrogén-szén kötést a korábbiakban leírt elvek szerint alakíthatjuk ki (lásd c értéke 0 és A jelentése $-NR^{10}-$).

Ha A jelentése $-CH=CH-$, úgy a 2. reakciósémánál felhasznált amint a korábbiakban ismerttetett eljárásokkal analóg módon állíthatjuk elő (lásd 4., 5. és 6. reakcióséma). Így pl. a 4. reakciósémával analóg módon a megfelelő amino-bróm-arilént vagy amino-jód-arilént palládium-katalízis közben a megfelelő alkénnel reagáltathatjuk. Ebben az esetben az aminocsoport Boc-védőcsoportot hordozhat. Alternatív módon a megfelelő nitro-bróm-arilénből indulunk ki, majd palládiummal katalizált kapcsolás után a kapott terméket a kettőskötés megtartása mellett etanolban ón-diklorid-dihidrátal redukáljuk. Hasonlóképpen az 5. reakciósémával analóg módon a megfelelő nitro-ariléneket alkalmazhatjuk. Aldehiddé történő oxidáció, majd a Wittig-reakció elvégzése után a nitrocsoportot ón(II)-vegyülettel történő redukcióval aminocsoporttá alakíthatjuk.

A 2. reakciósémánál felhasznált, $d = 0$ értéknek megfelelő aminokat a megfelelő védett amino-alkoholokból kiindulva állíthatjuk elő. Az aldehiddé történő oxidáció (lásd 5. reakcióséma) után a kívánt amint Wittig-reakcióval állítjuk elő.

A találmány tárgya továbbá (XL) és (XLI) általános képletű közbenső termékek és sóik [mely képletekben R^1 , R^3 és a jelentése a korábbiakban megadott és R^3 jelentése az (XLI) általános képletben hidrogénatomtól és metilcsoporttól eltérő jelentésű, ha R^1 jelentése (H) vagy (J) képletű csoport].

Különösen előnyösek az alábbi közbenső termékek:

butil-(3-tercier butoxikarbonilamino-propoxi)-acetát;

butil-(3-amino-propoxi)-acetát-hidroklorid;

(etoxikarbonil-metil)-5-(benziloxikarbonil-amino)-2-(etoxi-
karbonil-metil)-benzoát;

(etoxikarbonil-metil)-5-amino-2-(etoxikarbonil-metoxi)-ben-
zoát.

Találmányunk tárgya továbbá a fentismertetett (I) általános képletű vegyületek, gyógyászati hatóanyagként történő felhasználásra.

Találmányunk tárgya továbbá (I) általános képletű vegyületek felhasználása kötődő fehérjéknek a vitronectin receptorokhoz történő hibás kötődésén alapuló betegségek kezelésére és megelőzésére.

Találmányunk tárgya továbbá gyógyászati készítmény, amely valamely (I) általános képletű vegyületet és gyógyászatiilag inert hordozóanyagot tartalmaz.

Találmányunk tárgya továbbá gyógyászati készítmény, amely valamely (I) általános képletű vegyületet és egy vagy több antikoagulánst, fibrinolitikumot, valamint kötődő fehérjéknek vitronectin receptorokhoz történő hibás kötődésén alapuló betegségek megelőzésére és gyógyítására alkalmas gyógyászati hatóanyagot tartalmaz.

Találmányunk tárgya továbbá (I) általános képletű vegyületek felhasználása kötődő fehérjék vitronectin receptorokhoz történő hibás kötődésén alapuló betegségek kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyászati készítmények előállítására.

Találmányunk tárgya továbbá (I) általános képletű vegyületek felhasználása pl. az alábbi betegségek kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyászati készítmények előállítására: neopláziák, tumormetasztázis, tumornövekedés, osteoporosis, Paget-féle betegség, diabetikus retinopátia, makuláris degenerálódás, vaszkuláris beavatkozást követő restenózis, psoriasis, arthritis, fibrózis, vesezavarok és vírusok, baktériumok vagy gombák által okozott fertőzések.

Találmányunk tárgya továbbá a fenti eljárásokkal előállítható (I) általános képletű vegyületek.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás kötődő fehérjék vitronectin receptorokhoz történő hibás kötődésén alapuló betegségek kezelésére és megelőzésére oly módon, hogy a betegnek hatékony mennyiségben valamely (I) általános képletű vegyületet adunk be.

Találmányunk célkitűzése továbbá eljárás neoplazmák, tumor metasztázis, tumornövekedés, osteoporosis, Paget-féle betegség, diabéteszes retinopátia, makuláris degenerálódás, vaszkuláris beavatkozást követő restenosis, psoriasis, arthritis, fibrózis, vesezavarok, valamint vírusok, baktériumok vagy gombák által előidézett fertőzések kezelésére és megelőzésére oly módon, hogy a betegnek hatékony mennyiségben valamely (I) általános képletű vegyületet adunk be.

Találmányunk tárgya továbbá (I) általános képletű vegyületek, neoplazmák, tumor metasztázis, tumornövekedés, osteoporosis, Paget-féle betegség, diabéteszes retinopátia, makuláris degenerálódás, vaszkuláris beavatkozást követő restenosis, psoriasis, arthritis, fibrózis, vesezavarok, valamint

vírusok, baktériumok vagy gombák által előidézett fertőzések kezelésére és megelőzésére.

Az (I) általános képletű vegyületeket oly módon alakíthatjuk gyógyászatilag alkalmas sóikká, hogy valamely szervetlen savval (pl. hidrogén-halogenidek, mint pl. sósav vagy hidrogénbromid; kénsav, salétromsav, foszforsav stb.) vagy szerves savval (pl. ecetsav, citromsav, maleinsav, fumársav, borkősav, metánszulfonsav vagy p-toluolszulfonsav) reagáltatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek megfelelő karbonsavas sóit gyógyászatilag alkalmas bázisokkal történő reagáltatással állíthatjuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületeket ismert módon vagy a példákban leírtak szerint alakíthatjuk gyógyászatilag alkalmas észtereikké.

Az (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatilag alkalmas sóik és észterek - mint már említettük - különböző kötődő fehérjéknek (pl. fibrinogén, vitronectin, von Willebrand faktor, fibronectin, trombospondin és osteopontin) különböző típusú sejtek felületén a vitronectin receptorokhoz (pl. $\alpha\beta 3$, $\alpha\beta 5$, $\alpha\beta 6$, $\alpha\beta 8$ stb.) történő kötődését gátolják. A találmány szerinti vegyületek ezáltal a sejt-sejt és sejt-mátrix kölcsönhatásokat befolyásolják. Minthogy a vitronectin receptorok többek között a tumorsejtek elterjedésében, a vaszkuláris szövetek újránövekedésében, a csontszövet bomlásában, a simaizomsejteknek az érfalakban való migrációjában és vírusrészecskéknek a target sejtekbe történő behatolásában szerepet játszanak, a találmány szerinti vegyületeket vitronectin receptor antagonistaként neoplazmák, tumor metasztá-

zis, tumornövekedés, osteoporosis, Paget-féle betegség, diabéteszes retinopátia, makuláris degenerálódás, vaszkuláris beavatkozást követő restenosis, psoriasis, arthritis, fibrózis, vesezavarok, valamint vírusok, baktériumok vagy gombák által előidézett fertőzések kezelésére vagy megelőzésére alkalmazhatjuk.

Minthogy a kötődő fehérjéknek vérlemezkék felületén fibronogén receptorhoz ($\alpha_{IIb}\beta_3$) történő kötődése gyakorlatilag nem gátolt, a találmány szerinti vegyületek gyógyászati alkalmazása során a nem-kívánatos mellékhatások (pl. vérzés) visszaszoríthatók.

Az (I) általános képletű vegyületeknek a kötődő fehérjék (pl. fibrinogén) vitronectin receptorokhoz (pl. $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$ stb.) történő kötődését gátló hatását az alábbi irodalmi helyen leírt módon határozhatjuk meg: Alig L. et al.: *J. Med. Chem.*, 35, 4393-4407 (1992).

Mikrotiter lemezek (Nunc-ImmunoPlate MaxiSorp) mélyedéseit egy éjjelen át 4 °C-on vitronectin receptor $\alpha_v\beta_3$ -al vonjuk be (humán placentából, 100 μ l/mélyedés) puffer-rendszerben [150 mmól/l NaCl, 1 mmól/l CaCl₂, 1 mmól/l MgCl₂, 0,0005 % Triton X-100 és 20 mmól/l Tris HCl, pH 7,4]. A nem-specifikus kötődési helyeket 3,5 %-os szarvasmarha szérum albuminnal (BSA; Fluka cég terméke) 20 °C-on legalább 1 órán át végzett inkubálással blokkoljuk. A teszt megkezdése előtt a lemezeket minden esetben egyszer 150 mmól/l NaCl, 1 mmól/l CaCl₂, 1 mmól/l MgCl₂ és 20 mmól/l Tris HCl, pH 7,4 pufferrel (A-puffer) mossuk. Az ily módon bevont lemezeket 0,05 % nátrium-azid (A-pufferben) jelenlétében 4 °C-on nedves légkörben legalább 2 hónapon át a kötődési affinitás csökke-

nése nélkül tárolhatjuk. Fibrinogént (IMCO, fibronectintól mentes) A-pufferben 1 % BSA jelenlétében 1,5 µl/ml-re hígítunk. A receptorral bevont mélyedéseket növekvő koncentrációjú RGDS (referens szubsztrátum) vagy meghatározandó teszt-vegyület jelenlétében vagy anélkül szobahőmérsékleten egy éjjelen át fibrinogénnel (100 µl/mélyedés) inkubáljuk. A meg nem kötött fibrinogén A-t pufferrel végzett háromszoros mosással eltávolítjuk. A megkötött fibrinogént ELISA eljárással detektáljuk. Ezután A-pufferben 0,1 % BSA jelenlétében hígított, humán fibrinogén ellen irányított nyúl antitesteket (Dekopatts, Dánia) adunk szobahőmérsékleten egy óra alatt hozzá, majd nyúl immunoglobulin (Amersham) ellen irányított biotinilezett antitestekkel 30 percen át inkubáljuk. A meg nem kötött antitesteket A-pufferral végzett háromszoros mosással eltávolítjuk. Ezután 30 perc alatt előre kialakított streptavidin-biotinilezett peroxidáz komplexet (Amersham) adunk hozzá, majd A-pufferral ismét háromszor mossuk. Ezután ABTS peroxidáz szubsztrátumot [2,2'-azino-bisz(3-etil-benzotiazolin-6-szulfonsav); Boehringer Mannheim] adunk hozzá. Az enzimaktivitást többcsatornás fotométerrel (UVmax, Molecular Devices) mérjük. A teszt-vegyület nélkül mért teljes kötődési aktivitás és a 100 µM RGDS jelenlétében mért nonspecifikus kötődési aktivitás különbségét specifikus kötődési aktivitásnak tekintjük. A specifikus kötődési aktivitás 50 %-os gátlásához szükséges teszt-vegyület koncentrációt IC₅₀-nek tekintjük.

A teszthez felhasznált $\alpha_v\beta_3$ receptor izolálását a következőképpen végezzük el.

Humán placentát közvetlenül annak kivágása után -80 °C-

-on tárolunk. A receptor kivonása céljából minden placentát felületén felengedünk és szikével vékony csíkokra vágunk. A csíkokat pufferrel [150 mmól/l NaCl, 1 mmól/l CaCl₂, 1 mmól/l MgCl₂ és 20 mmól/l Tris HCl, pH 7,4] kétszer mossuk. A fehérjéket szobahőmérsékleten egy órán át az alábbi összetételű pufferrel extraháljuk: 1 % Triton X-100, 150 mmól/l NaCl, 1 mmól/l CaCl₂, 1 mmól/l MgCl₂, 20 mmól/l Tris HCl, 0,02 % NaN₃, 0,5 mmól/l fenil-metánszulfonil-fluorid, 1 mmól/l leupeptin és 7 mmól/l N-etil-maleimid (pH 7,4), majd steril gézen átszűrjük. A szűrletet 30 000 g mellett 4 °C-on 30 percen át centrifugáljuk. A glikoproteineket előbb concanavalin A-Sepharose 4B oszlop segítségével elválasztjuk. Az oszlophoz kötött fehérjéket eluáljuk, majd AEG-RGDS oszlopra visszük fel. A megkötött vitronectin receptort ismételt mosás után 3 mmól/liter RGDS-el az alábbi pufferben eluáljuk: 1 % Triton X-100, 150 mmól/l NaCl, 20 mmól/l Tris HCl, 1 mmól/l CaCl₂, 1 mmól/l MgCl₂, 0,05 % NaN₃ (pH 7,0).

Az (I) általános képletű vegyületek reprezentatív képviselőivel kapott eredményeket az 1. táblázatban foglaljuk össze:

1. táblázat

Teszt-vegyület	VNR IC ₅₀ (nM)
[4-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-2-metoxi-fenoxi]-ecetsav	0,2
5-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-2-(karboxi-metoxi)-benzoesav	1,3
4-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-fenoxi]-ecetsav	1,0

Az előnyös (I) általános képletű vegyületek IC_{50} értéke 100 nM-nél kisebb; a különösen előnyös vegyületek esetében 10 nM alatti érték. A legelőnyösebb vegyületek IC_{50} értéke 2 nM-nél kisebb.

Az (I) általános képletű vegyületeket, gyógyászatilag alkalmas sóikat és észtereiket a gyógyászatban gyógyászati készítmények alakjában alkalmazhatjuk. A gyógyászati készítmények belsőleg, pl. orálisan (pl. tabletták, bevonatos tabletták, drázsék, kemény- és lágyzselatinkapszulák, oldatok, emulziók vagy szuszpenziók), nazálisan (pl. orrspray) vagy rektálisan (pl. kúpok) adagolhatók. A találmány szerinti gyógyászati készítmények továbbá parenterálisan is adagolhatók, pl. intramuszkulárisan vagy intravénásan (pl. injekciós oldatok alakjában).

A találmány szerinti gyógyászati készítmények előállítására a gyógyszergyártás szokásos módszereivel történik. Ennek során az (I) általános képletű vegyületet, gyógyászatilag alkalmas sóját vagy észterét gyógyászatilag inert szervesetlen vagy szerves adjuvánsokkal összekeverjük.

A tabletták, drázsék, bevonatos tabletták és keményzselatinkapszulák adjuvánsként pl. laktózt, kukoricakeményítőt vagy származékait, talkumot, sztearinsavat vagy sóit stb. tartalmazhatnak.

A lágyzselatinkapszulák készítésénél adjuvánsként pl. növényi olajokat, viaszokat, zsírokat, félszilárd vagy folyékony polioloikat stb. alkalmazhatunk.

Az oldatok és szirupok készítésénél adjuvánsként pl. vizet, polioloikat, szacharózt, invertcukrot, glükózt stb. alkalmazhatunk.

Az injekciós oldatok akjuvánsként pl. vizet, alkoholo-
kat, polioloikat, glicerint, növényi olajokat stb. tartalmaz-
hatnak.

A kúpok adjuvánsként pl. természetes vagy keményített
olajokat, viaszokat, zsírokat, félszilárd vagy folyékony po-
lioloikat stb. tartalmazhatnak.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények továbbá
tartósító-, szolubilizálószeret, viszkozitásnövelő anyago-
kat, stabilizáló-, nedvesítő-, emulgeáló-, édesítőszeret,
színezőanyagokat, ízesítőanyagokat, az ozmózisnyomás megvál-
toztatására szolgáló sókat, puffereket, maszkírozó anyagokat
vagy antioxidánsokat tartalmazhatnak. A találmány szerinti
gyógyászati készítmények további gyógyászati hatóanyagokat is
tartalmazhatnak.

Találmányunk értelmében az (I) általános képletű vegyü-
leteket, gyógyászatilag alkalmas sóikat és észtereiket vitro-
nectin receptor antagonistaként alkalmazhatjuk, különösen az
alábbi betegségek kezelésére vagy megelőzésére: neoplazmák,
tumor metasztázis, tumornövekedés, osteoporosis, Paget-féle
betegség, diabéteszes retinopátia, makuláris degenerálódás,
vaszkuláris beavatkozást követő restenosis, psoriasis,
arthritis, fibrózis, vesezavarok, valamint vírusok, baktéri-
umok vagy gombák által előidézett fertőzések. A hatóanyag dó-
zisa tág határokon belül változhat és természetesen mindenkor
az adott eset körülményeitől függ. Orális adagolás esetén a
napi dózis kb. 0,1 mg/kg testtömeg és kb. 20 mg/kg testtömeg
közötti érték, előnyösen kb. 0,5 mg/kg testtömeg és kb. 4
mg/kg testtömeg közötti érték (pl. mintegy 300 mg/beteg). A
fenti dózist előnyösen 1-3, azonos vagy különböző részletben

adhatjuk be. A megadott tartományok felső értékét szükség esetén túlléphetjük.

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

1. példa

175 mg 2-guanidino-4-metil-tiazol-5-karbonsav, 2,6 ml dimetil-formamid, 0,29 ml N-MM és 332 mg HBTU elegyét szobahőmérsékleten egy órán át keverjük, majd 197 mg butil-(3-amino-propoxi)-acetát-hidrokloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten további 18 órán át keverjük. Az elegyet feldolgozás céljából etil-acetáttal hígítjuk, híg nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, híg nátrium-klorid-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk és metilén-klorid/alkohol eleggyel eluáljuk. 162 mg butil-[3-[(2-guanidino-4-metil-tiazol-5-karbonil)-amino]-propoxi]-acetátot kapunk. MS: 372 (M+H)⁺.

A butil-(3-amino-propoxi)-acetát-hidrokloridot a következőképpen állítjuk elő:

a) Butil-2-ciano-etoxi-acetátot palládium-szén jelenlétében ecetsavban hidrogénezünk, majd tercier butanolban és trietil-aminban di-tercier butil-dikarbonáttal reagáltatjuk. A kapott butil-(3-tercier butoxikarbonilamino-propoxi)-acetátot kromatográfiás úton tisztítjuk. MS: 290 (M+H)⁺.

b) A butil-(3-tercier butoxikarbonilamino-propoxi)-acetátot etil-acetátban 4 n sósavval kezeljük. A kapott butil-(3-amino-propoxi)-acetát-hidroklorid 36-36 °C-on olvad. MS: 190 (M+H)⁺.

2. példa

150 mg butil-[3-[(2-guanidino-4-metil-tiazol-5-karbonil)-amino]-propoxi]-acetátot 3 ml 25 %-os sósavban 5 órán át keverünk. A reakcióelegyet vákuumban szárazrapároljuk és a maradékot ecetsavból liofilizáljuk. 144 mg [3-[(2-guanidino-4-metil-tiazol-5-karbonil)-amino]-propoxi]-ecetsav-hidrokloridot (1:1) kapunk. Op.: 48-51 °C, MS: 316 (M+H)⁺.

3. példa

400 mg 2-guanidino-4-metil-tiazol-5-karbonsav, 463 mg etil-4-amino-fenoxi-acetát-hidroklorid, 6 ml dimetil-formamid, 0,67 ml N-MM és 759 mg HBTU elegyét szobahőmérsékleten 22 órán át keverjük. A reakcióelegy feldolgozását és tisztítását az 1. példában leírt módon végezzük el. Acetonitriles kristályosítás után 223 °C-on olvadó etil-[4-[(2-guanidino-4-metil-tiazol-5-karbonil)-amino]-fenoxi]-acetátot kapunk. MS: 378 (M+H)⁺.

4. példa

330 mg etil-[4-[(2-guanidino-4-metil-tiazol-5-karbonil)-amino]-fenoxi]-acetátot 6 ml 25 %-os sósavban szobahőmérsékleten 11 órán át keverünk. A reakcióelegyet vákuumban szárazrapároljuk és a maradékot acetonitrillel eldörzsöljük. 293 mg [4-[(2-guanidino-4-metil-tiazol-5-karbonil)-amino]-fenoxi]-ecetsav-hidrokloridot (1:1) kapunk. Op.: 273 °C, MS: 350 (M+H)⁺.

5. példa

2-guanidino-4-metil-tiazol-5-karbonsavat a 3. példában leírt módon tercier butil-(3-amino-fenoxi)-acetáttal reagáltatunk. Szilikagélen végzett kromatografálás, majd metilén-

-klorid/etil-acetát eleggyel és metilén-klorid/alkohol eleggyel végrehajtott eluálás után 176 mg tercier butil-[3-[(2-guanidino-4-metil-tiazol-5-karbonil)-amino]-fenoxi]-acetátot kapunk. Op.: 204 °C, MS: 406 (M+H)⁺.

6. példa

142 mg tercier butil-[3-[(2-guanidino-4-metil-tiazol-5-karbonil)-amino]-fenoxi]-acetátot 1,1 ml metilén-kloridban és 1,1 ml trifluor-ecetsavban szobahőmérsékleten egy órán át keverünk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A maradékot vízben felvesszük és az oldatot szárazrapároljuk. A szilárd maradékot vízben szuszpendáljuk, a pH-t keverés közben 1 n ammónium-hidroxiddal 8-ra állítjuk be, a kiváló terméket vákuumban szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. 101 mg [3-[(2-guanidino-4-metil-tiazol-5-karbonil)-amino]-fenoxi]-ecetsavat kapunk. Op.: 284 °C, MS: 350 (M+H)⁺.

7. példa

A 3. példában ismertetett eljárással analóg módon 2-guanidino-tiazol-4-karbonsavból és etil-4-amino-fenoxi-acetát-hidrokloridból etil-[4-[(2-guanidino-tiazol-4-karbonil)-amino]-fenoxi]-acetátot állítunk elő. Op.: 206 °C, MS: 364 (M+H)⁺.

8. példa

227 mg etil-[4-[(2-guanidino-tiazol-4-karbonil)-amino]-fenoxi]-acetátot 25 %-os sósavban szobahőmérsékleten 3 napon át keverünk. A kiváló csapadékot vákuumban szűrjük, vízzel mossuk, metanollal eldörzsöljük, vákuumban szűrjük és szárítjuk. 165 mg [4-[(2-guanidino-tiazol-4-karbonil)-amino]-fenoxi]-ecetsav-hidrokloridot (1:1) kapunk. Op.: 278 °C, MS: 336 (M+H)⁺.

9. példa

A 3. példában ismertetett eljárással analóg módon és metanolos kristályosítással 2-guanidino-tiazol-5-karbonsavból és etil-4-amino-fenoxi-acetát-hidrokloridból etil-[4-[(2-guanidino-tiazol-5-karbonil)-amino]-fenoxi]-acetátot állítunk elő. Op.: 218 °C, MS: 364 (M+H)⁺.

10. példa

239 mg etil-[4-[(2-guanidino-tiazol-5-karbonil)-amino]-fenoxi]-acetátot 4,8 ml 25 %-os sósavban 27 órán át keverünk. A kiváló csapadékot vákuumban szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. 222 mg [4-[(2-guanidino-tiazol-5-karbonil)-amino]-fenoxi]-ecetsav-hidrokloridot (1:1) kapunk. Op.: 336 °C, MS: 364 (M+H)⁺.

11. példa

419 mg 2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonsav, 265 mg CDMT, 4,5 ml tetrahidrofurán és 0,18 ml N-MM elegyét szobahőmérsékleten 4,5 órán át keverjük. Ezután 350 mg etil-4-amino-fenoxi-acetát-hidrokloridot és 0,18 ml N-MM-t adunk hozzá. A reakcióelegyet további 20 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd feldolgozás céljából etil-acetáttal hígítjuk, egymásután híg sósavval, vízzel, híg nátrium-karbonát-oldattal, vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk és 99:1 arányú metilén-klorid/alkohol eleggyel eluáljuk. Éteres kristályosítás után 350 mg etil-[4-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-fenoxi]-acetátot kapunk. Op.: 173 °C, MS: 455 (M+H)⁺.

12. példa

243 mg etil-4-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-fenoxi]-acetátot 4,3 ml etanolban és 0,8 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldatban szobahőmérsékleten 4,5 órán át keverünk. A reakcióelegyet feldolgozás céljából etil-acetát/sósav eleggyel keverjük. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel és nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Éteres kristályosítás után 208 mg [4-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-fenoxi]-ecetsavat kapunk. Op.: 208 °C, MS: 427 (M+H)⁺.

13. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon 2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonsavból és etil-(4-amino-2-metoxi-fenoxi)-acetátból etil-[4-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-2-metoxi-fenoxi]-acetátot állítunk elő. Op.: 197-198 °C, MS: 485 (M+H)⁺.

14. példa

A 12. példában ismertetett eljárással analóg módon és acetonitriles kristályosítással etil-[4-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-2-metoxi-fenoxi]-acetátból [4-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-2-metoxi-fenoxi]-ecetsavat állítunk elő. Op.: 210 °C, MS: 457 (M+H)⁺.

15. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon 2-(3-benzil-karbamido)-triazol-4-karbonsavból és (etoxikarbonil-metil)-5-amino-2-(etoxikarbonil-metoxi)-benzoátból (etoxikarbonil-metil)-5-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-

-karbonil]-amino]-2-(etoxikarbonil-metoxi)-benzoátot állítunk elő. Op.: 125-127 °C (etil-acetátból). MS: 585 (M+H)⁺.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

a) 5-(benziloxi-karbonilamino)-2-hidroxi-benzoésavat visszafolyató hűtő alkalmazása mellett történő forralás közben acetonban kálium-karbonát jelenlétében etil-bróm-acetáttal reagáltatunk. A kapott (etoxikarbonil-metil)-5-(benziloxikarbonil-amino)-2-(etoxikarbonil-metoxi)-benzoát 77-78 °C-on olvad. MS: 460 (M+H)⁺.

b) Az (etoxikarbonil-metil)-5-(benziloxikarbonil-amino)-2-(etoxikarbonil-metoxi)-benzoátot etanolban palládium-szén jelenlétében katalitikusan hidrogénezzük. Ily módon (etoxikarbonil-metil)-5-amino-2-(etoxikarbonil-metoxi)-benzoátot kapunk. MS: 326 (M+H)⁺.

16. példa

378 mg (etoxikarbonil-metil)-5-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-2-(etoxikarbonil-metoxi)-benzoát, 6,5 ml etanol és 1,29 ml 2 n nátrium-hidroxid oldatát szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük. Ezután 3 ml ecetsavat és 2 ml vizet adunk hozzá és az elegyet homogén oldat keletkezéséig melegítjük. Az elegyet lehűtjük, a kiváló csapadékot vákuumban szűrjük, 1:1 arányú ecetsav-víz eleggyel mossuk és szárítjuk. 290 mg 5-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-2-(karboxi-metoxi)-benzoésavat kapunk. Op.: 219 °C, MS: 471 (M+H)⁺.

17. példa

2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonsavat a 11. példában ismertetett eljárással analóg módon etil-(E)-3-(4-amino-

-fenil)-akriláttal kapcsolunk. Szilikagélen végzett kromatografálás, 98:2 arányú metilén-klorid/etanol eleggyel végrehajtott eluálás és éteres kristályosítás után etil-(E)-3-[4-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-fenil]-akrilátot kapunk. Op.: 207 °C, MS: 451 (M+H)⁺.

18. példa

235 mg etil-(E)-3-[4-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-fenil]-akrilát, 4,7 ml etanol és 1 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldat elegyét szobahőmérsékleten 6 órán át keverjük. A reakcióelegyet 4,7 ml vízzel hígítjuk, és a pH-t 2 ml 1 n sósavval 2-re állítjuk be. A kiváló csapadékot vákuumban szűrjük, vízzel mossuk, etanollal eldörzsöljük, vákuumban szűrjük és szárítjuk. 164 mg (E)-3-[4-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-fenil]-akrilsavat kapunk. Op.: 264 °C, MS: 423 (M+H)⁺.

19. példa

1,1 g (4 millimól) 2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonsav, 1,05 g (4 millimól) metil-[(4-amino-fenil)-fenil-amino]-acetát, 1,7 g (4,4 millimól) HTBU és 0,6 ml (6 millimól) N-MM 50 ml dimetil-formamiddal képezett oldatát szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük. Szokásos feldolgozás, majd szilikagélen végzett kromatografálás és 30:1 arányú diklórmetán/metanol eleggyel végrehajtott eluálás után amorf por alakjában 1,2 g metil-[4-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-fenil]-fenil-amino]-acetátot kapunk. MS: 516 (M+1).

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

a) 4-nitro-difenilamint (Aldrich) kálium-karbonát jelenlétében dimetil-formamidban 70 °C-on metil-bróm-acetáttal

reagáltatunk. Ily módon metil-[(4-nitro-fenil)-fenil-amino]-acetátot kapunk. Barna olaj, MS: 287 (M+1).

b) Metil-[(4-nitro-fenil)-fenil-amino]-acetátot metanolban 10 %-os palládium-szén jelenlétében katalitikusan hidrogénezünk. Szűrés és az oldószer eltávolítása után barna olaj alakjában metil-[(4-amino-fenil)-fenil-amino]-acetátot kapunk. MS: 256 (M+).

20. példa

Hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet tartalmazó, alábbi összetételű tablettákat a gyógyszergyártás ismert módszereivel állítunk elő:

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

21. példa

Hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet tartalmazó, alábbi összetételű kapszulákat a gyógyszergyártás ismert módszereivel állítunk elő:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, mg/kapszula</u>
Hatóanyag	100,0
Mikrokristályos cellulóz	20,0
Kukoricakeményítő	95,0
Talkum	4,5
Magnézium-sztearát	<u>0,5</u>
Össztömeg:	220,0

A példákban az alábbi rövidítéseket alkalmaztuk:

AcOEt	etil-acetát
AcOH	ecetsav
Aeg-RGDS	aminoetilglicin-Arg-Gly-As-Ser-OH
Boc	tercier butoxikarbonil
BOP	(benzotriazol-1-il-oxi)-trisz-(dimetilamino)- -foszfonium-hexafluorofoszfát
BSA	szarvasmarha szérum albumin
Cbz	benziloxikarbonil
CDMT	2-klór-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin
DMF	dimetil-formamid
EDC	N-(3-dimetilamino-propil)-N'-etil-karbodiimid- -hidroklorid
EI	elektron impakt
ELISA	enzim-kötődésű immunoszorbens teszt
EtOH	etanol
FAB	gyors atom bombázás
HBTU	O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil- -uronium-hexafluorofoszfát
ISP	ion spray (pozitív töltésű ionok)
MeCN	acetonitril
MeOH	metanol
MS	tömeg spektroszkópia
NMM	N-metil-morfolin
RGDS	H-Arg-Gly-Asp-Ser-OH
RP	fordított fázis
t-BuOH	tercier butanol
TFA	trifluor-ecetsav
THF	tetrahidrofurán

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek

[mely képletben

- R^1 jelentése (A), (B) vagy (C) általános képletű csoport;
- R^2 jelentése (II) általános képletű csoport;
- R^3 jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, aril-, aralkil-, heteroaril-, karboxil-, alkil-O-CO- vagy aralkil-O-CO- csoport;
- R^4 jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, aril- vagy heteroaril-csoport;
- R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, cikloalkil- vagy heteroaril-csoport;
- R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, cikloalkil- vagy heteroaril-csoport; vagy
- R^7 és R^8 a nitrogénatomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, 5-8-tagú, adott esetben egy vagy több alkil-helyettesítőt hordozó heterociklikus gyűrűt képeznek;
- R^9 jelentése hidrogénatom, alkil- vagy cikloalkil-csoport;
- R^{10} jelentése hidrogénatom, aril-, aralkil-, heteroaril-, heterociklikus-alkil-, karboxi-alkil-, alkil-, cikloalkil-, alkil-O-CO-, aralkil-O-CO-, alkil-CO-, alkil-szulfonil-, arilszulfonil- vagy heteroarilszulfonil-csoport;
- A jelentése oxigénatom, kénatom, -CH=CH- csoport; vagy (D) általános képletű csoport;
- a-f értéke 0 vagy pozitív egész szám; azzal a feltétellel, hogy a értéke 0-2; b értéke 0-4; c és d értéke 0-1; azzal a feltétellel, hogy c és d közül legalább az egyik

0-tól eltérő jelentésű; e értéke 0-5; azzal a feltétellel, hogy e 0-tól eltérő jelentésű, ha d értéke 0, és e értéke 0-3, ha A jelentése $-CH=CH-$ csoport; és f értéke 0-3, azzal a feltétellel, hogy f 0-tól eltérő jelentésű, ha A jelentése oxigénatom, kénatom vagy (D) általános képletű csoport]

és gyógyászatiilag alkalmas sóik és észterekik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^2 jelentése (III) általános képletű csoport és R^9 , A , d - f jelenése az 1. igénypontban megadott.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^2 jelentése (IV) általános képletű csoport és R^9 , A , e és f jelentése az 1. igénypontban megadott.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^2 jelentése (V) általános képletű csoport és R^9 , A és f jelentése az 1. igénypontban megadott.

5. A 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^2 jelentése (VI) általános képletű csoport; e értéke 1-5 és R^9 , A és f jelentése az 1. igénypontban megadott.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben A jelentése oxigénatom vagy $-CH=CH-$.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése (A) általános képletű csoport.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben az arilénecsoport jelentése fenilénecsoport vagy egy vagy több alkoxi-, aralkoxi-, halogén-, alkoxi-alkoxi-, karboxil- vagy (K) képletű helyettesítőt hordozó fenilénecsoport.

9. A 8. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben az arilénecsoport jelentése meta- vagy para-fenilén-csoport, vagy

egymáshoz viszonyítva meta- vagy para-helyzetben R^2 jelentésénél a korábbiakban megadott helyettesítőkkal és a gyűrűn adott esetben további alkoxi-, karboxil- vagy (K) általános képletű helyettesítővel helyettesített meta- vagy para-fenilén-csoport.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^3 jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil- vagy fenilcsoport.

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^4 jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil- vagy fenilcsoport.

12. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^5 , R^6 , R^7 és R^8 jelentése hidrogénatom; vagy R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom és R^7 és R^8 a nitrogénatomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, 5- vagy 6-tagú gyűrűt képeznek.

13. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^9 jelentése hidrogénatom vagy cikloalkilcsoport.

14. Az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^2 a tiazol-gyűrű 4-helyzetéhez és R^3 a tiazol-gyűrű 5-helyzetéhez kapcsolódik.

15. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti alábbi vegyületek:

etil-[4-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-
-fenoxi]-acetát;

[4-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-fenoxi]-ecetsav;

etil-[4-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-
-2-metoxi-fenoxi]-acetát;

[4-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-2-metoxi-fenoxi]-ecetsav;
 (etoxikarbonil-metil)-5-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-2-(etoxikarbonil-metoxi)-benzoát;
 5-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-2-(karboxi-metoxi)-benzoesav;
 etil-(E)-3-[4-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-fenil]-akrilát;
 (E)-3-[4-[[2-(3-benzil-karbamido)-tiazol-4-karbonil]-amino]-fenil]-akrilsav.

16. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely (XVIII) általános képletű vegyületet valamely (XIX) általános képletű aminnal reagáltatunk (mely képletben R^1 , R^3 , R^9 , a és $d-f$ jelentése az 1. igénypontban megadott; c értéke 1 és R^{11} jelentése alkil- vagy aralkil-csoport).

17. Az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, gyógyászati hatóanyagként történő felhasználásra.

18. Az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek felhasználása kötődő fehérjék vitronectin receptorokhoz történő hibás kötődésén alapuló betegségek megelőzésére és kezelésére szolgáló gyógyászati készítmények előállítására.

19. Gyógyászati készítmény, amely az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és gyógyászatilag inert hordozóanyagot tartalmaz.

20. A 19. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely valamely (I) általános képletű vegyületet, sóját vagy észterét és további hatóanyagként egy vagy több antikoagulánst, fibrinolitikumot és kötődő fehérjék vitronectin re-

ceptorokhoz történő hibás kötődésén alapuló betegségek kezelésére vagy megelőzésére szolgáló hatóanyagot tartalmaz.

21. Az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek felhasználása gyógyászati készítmények előállítására.

22. Az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek felhasználása neoplazmák, tumor metasztázis, tumornövekedés, osteoporosis, Paget-féle betegség, diabéteszes retinopátia, makuláris degenerálódás, vaszkuláris beavatkozást követő restenosis, psoriasis, arthritis, fibrózis, vesezavarok, valamint vírusok, baktériumok vagy gombák által előidézett fertőzések kezelésére és megelőzésére szolgáló gyógyászati készítmények előállítására, valamint a fenti betegségek kezelésére és megelőzésére.

23. Az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyeket a 16. igénypont szerinti eljárással állítunk elő.

24. Eljárás kötődő fehérjék vitronectin receptorokhoz történő hibás kötődésén alapuló betegségek kezelésére és megelőzésére, *azzal jellemezve*, hogy a betegnek hatékony mennyiségben valamely, az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet adunk be.

25. Eljárás neoplazmák, tumor metasztázis, tumornövekedés, osteoporosis, Paget-féle betegség, diabéteszes retinopátia, makuláris degenerálódás, vaszkuláris beavatkozást követő restenosis, psoriasis, arthritis, fibrózis, vesezavarok, valamint vírusok, baktériumok vagy gombák által előidézett fertőzések kezelésére és megelőzésére, *azzal jellemezve*, hogy a betegnek hatékony mennyiségben valamely, az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet adunk be.

26. A találmány, ahogyan a jelen szabadalmi leírásban ismertetésre került.

12 oldal rajzzal

*2001. 11. 09
PK*

A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

Dr. Tóth-Urbán László

ügyvéd

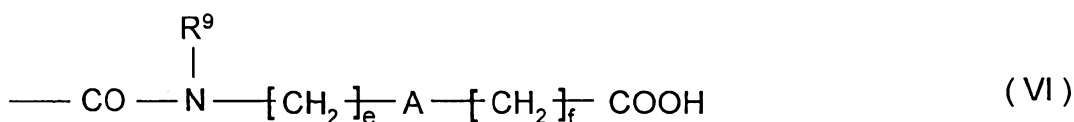
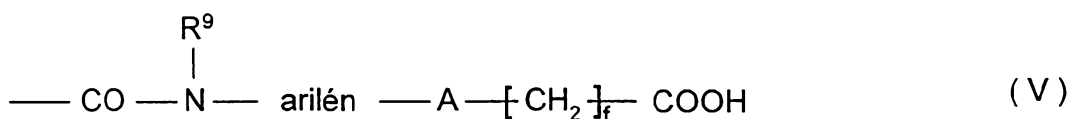
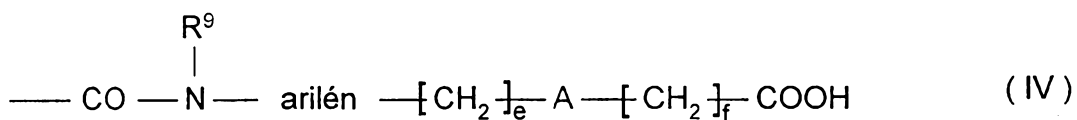
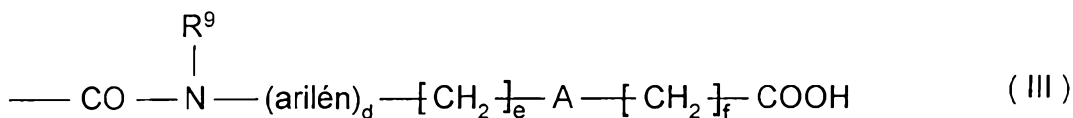
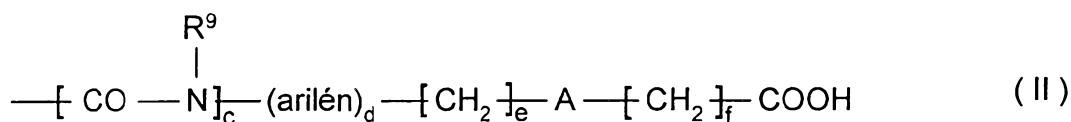
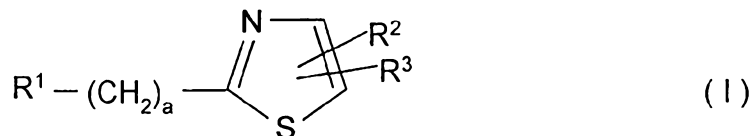
1093 Budapest, *Práter utca 11/a*

Adószám: 41462056-2-43

OTP számlaszám: 11705008-20145410

A2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



Dr. Tóth-Urbán László

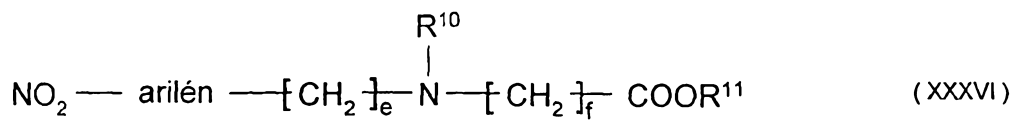
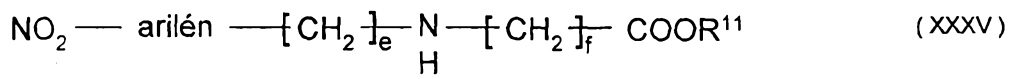
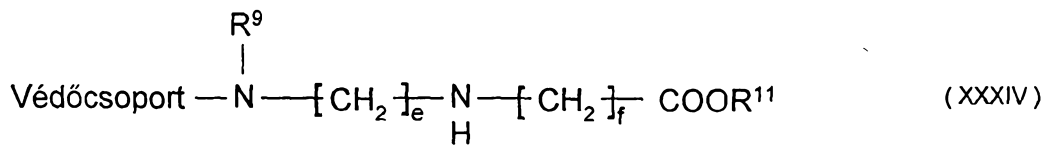
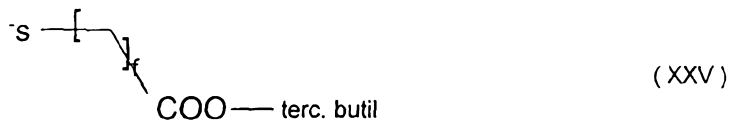
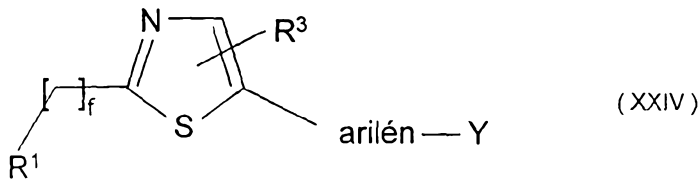
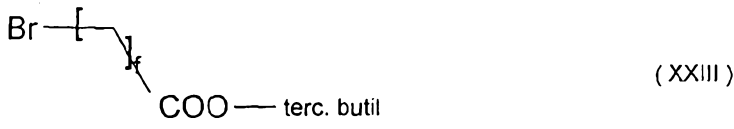
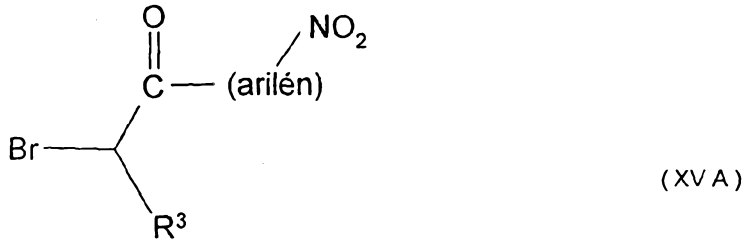
ügyvéd

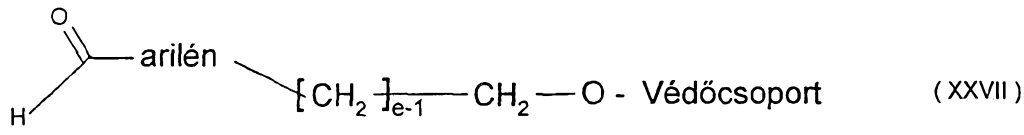
1093 Budapest, Közvartár u. 24. I. 11/a

Adószám: 41462056-2-43

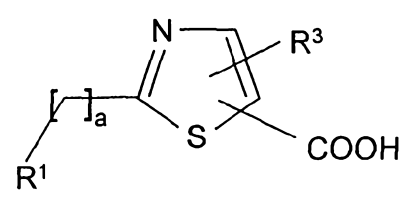
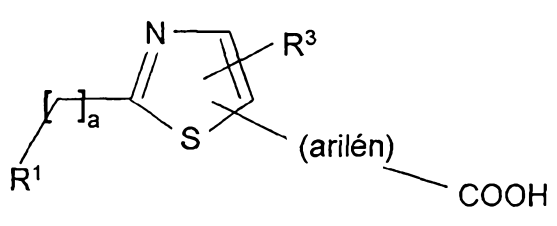
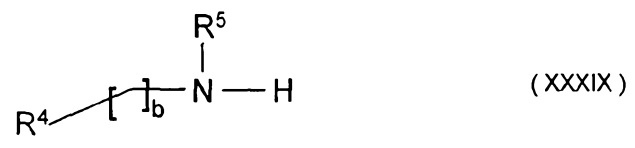
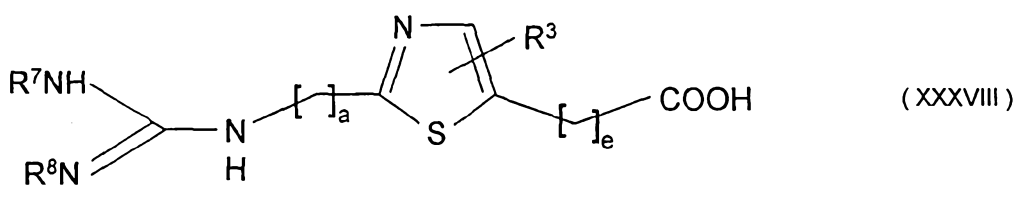
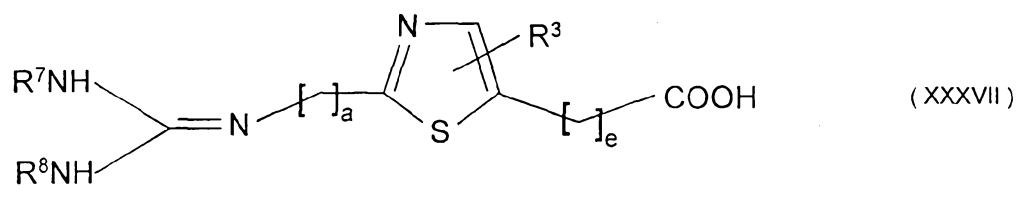
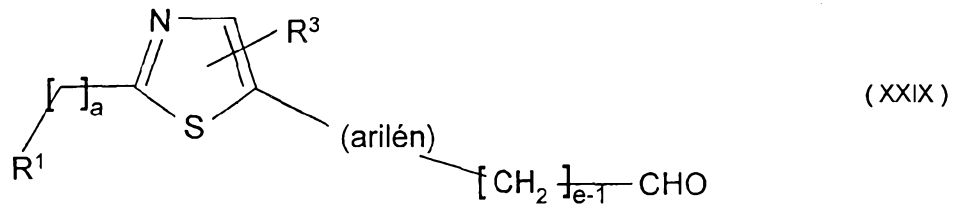
OTP számlaszám: 11705008-20145410

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



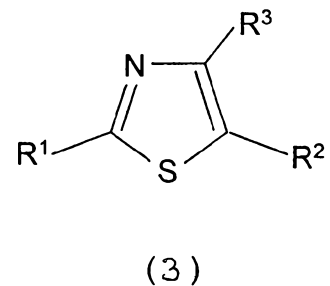
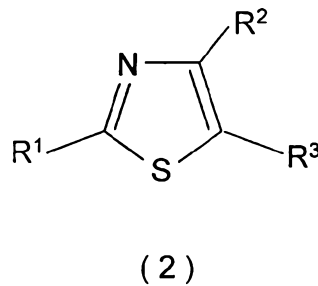
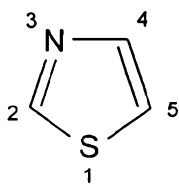
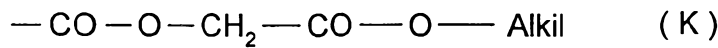
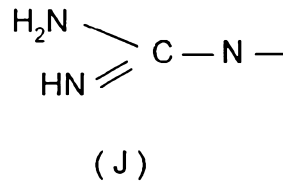
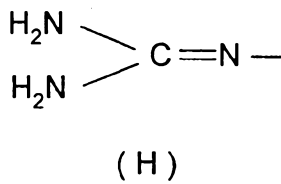
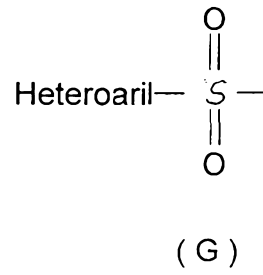
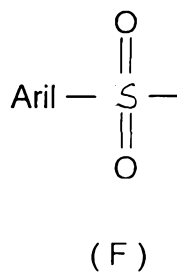
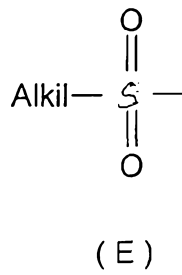
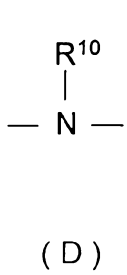
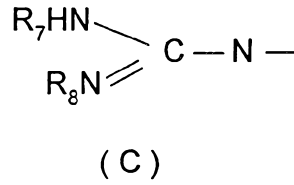
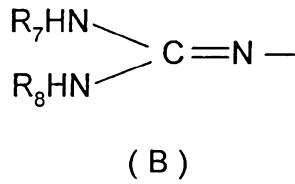
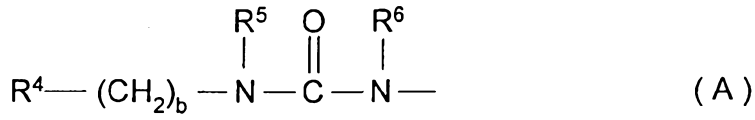


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



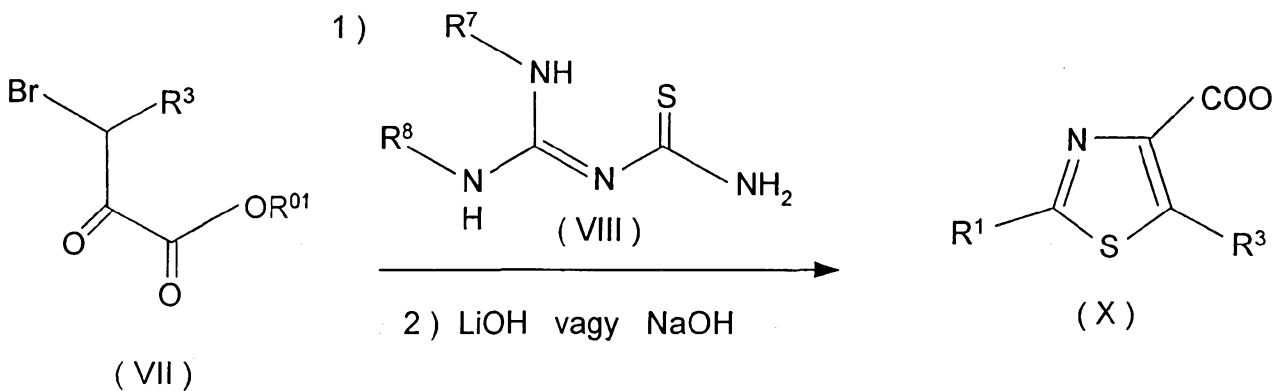
Dr. Iohn-Urban László
 ügyvéd
 1093 Budapest, Közpártár u. 24. I. 1
 Adószám: 41462056-2-43
 OTP számlaszám: 11705008-201454

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

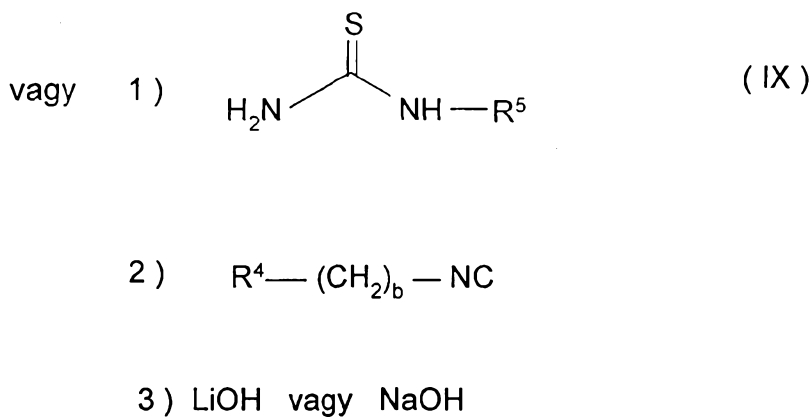


1a. reakcióséma

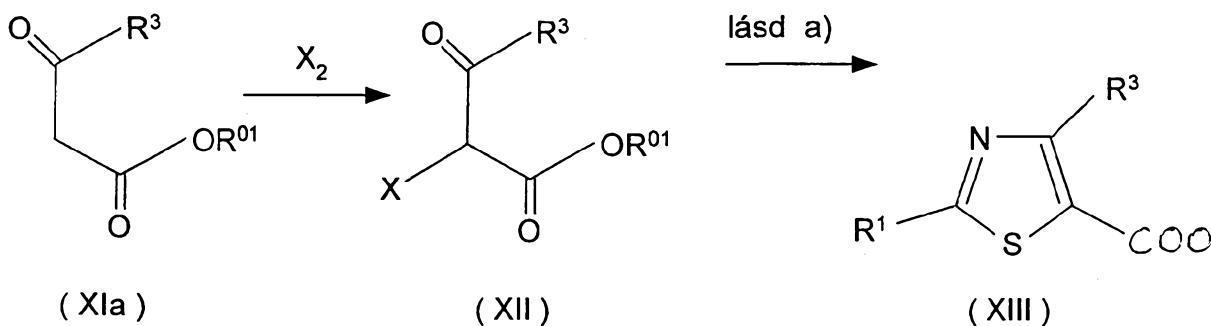
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



R⁰¹ = alkil



1b. reakcióséma



X=Br, Cl
R⁰¹ = alkil

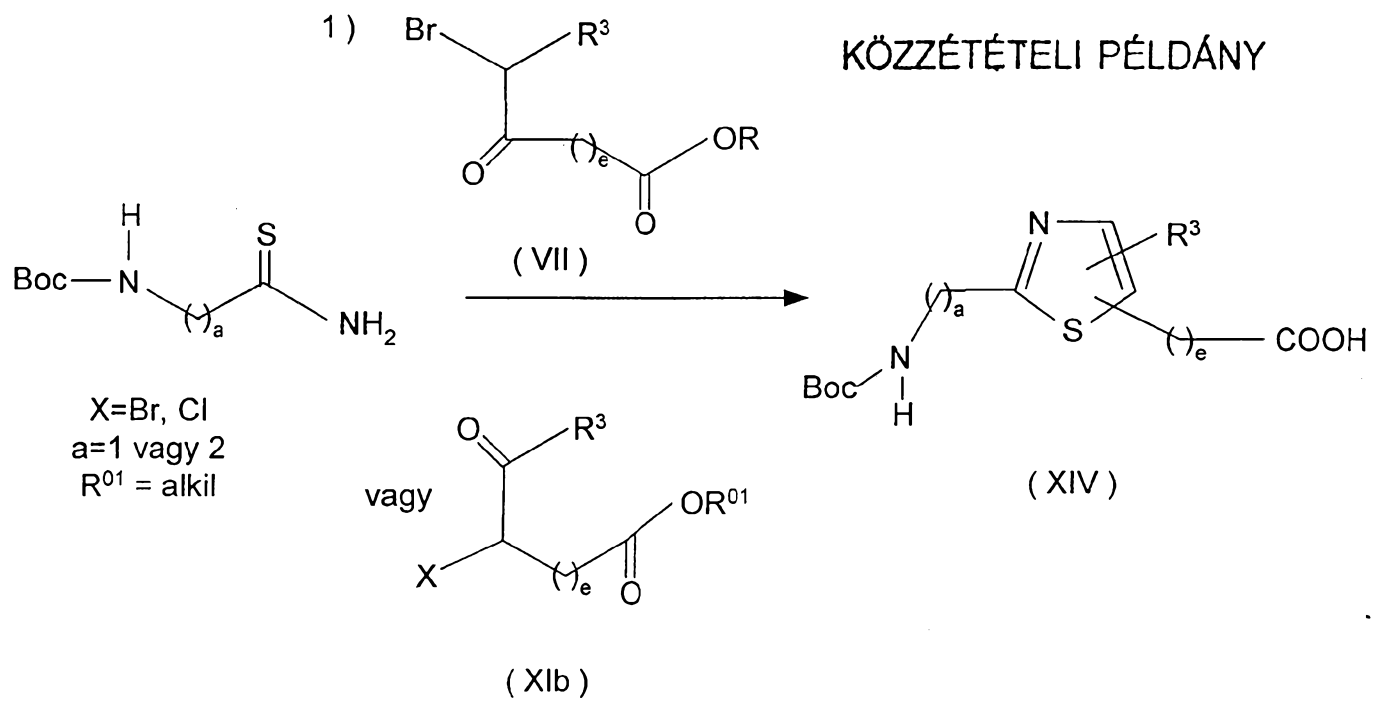
Dr. Ión-Urbán László

ügyvéd

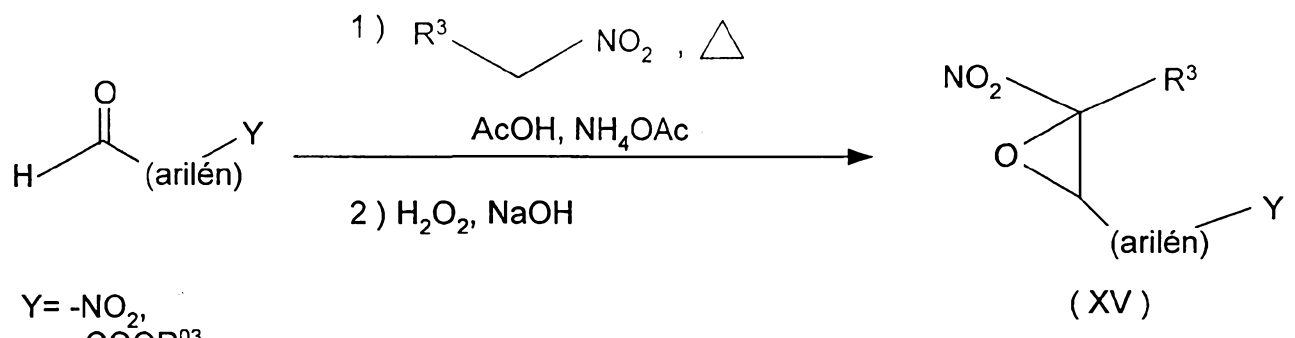
1093 Budapest, Közvárosi u. 24. I. 11/a.
Adószám: 41462056-2-43

OTP számlaszám: 11705008-20145410

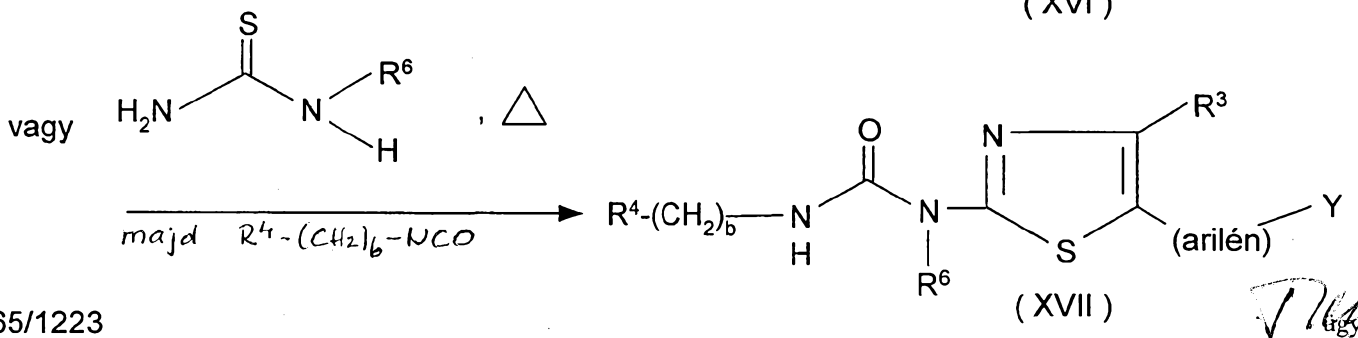
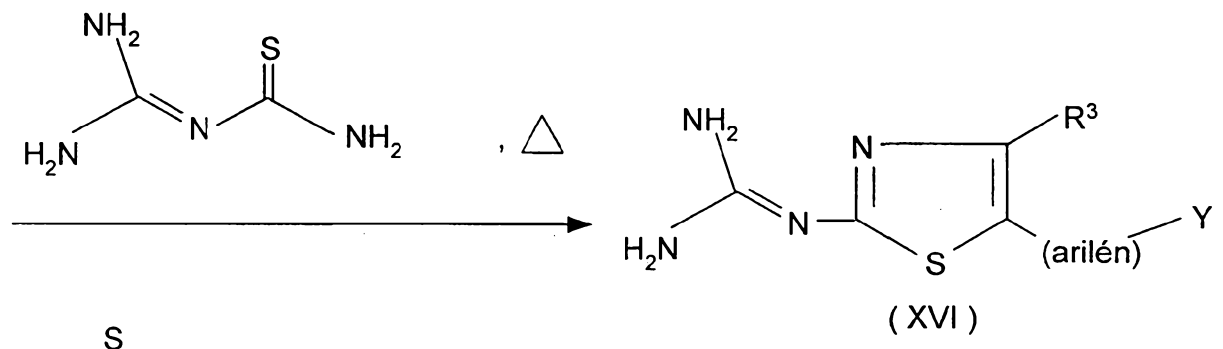
1c. reakcióséma



1d. reakcióséma

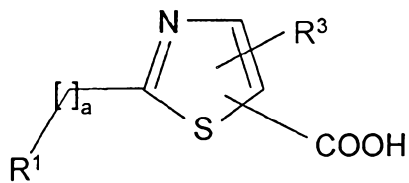


Y = -NO₂,
-COOR⁰³,
-(CH₂)_e-NH- (védőcsoport, pl. Boc vagy Cbz)
R⁰³ = alkil



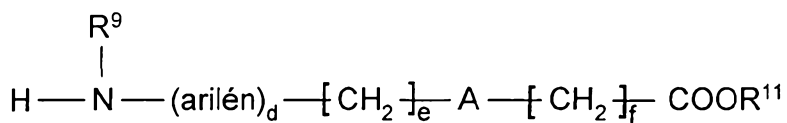
2. reakcióséma

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



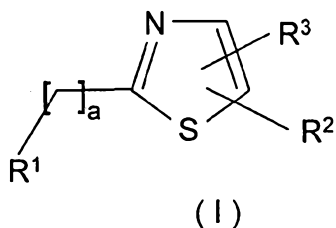
R¹¹=alkil, aralkil

(XVIII)



(XIX)

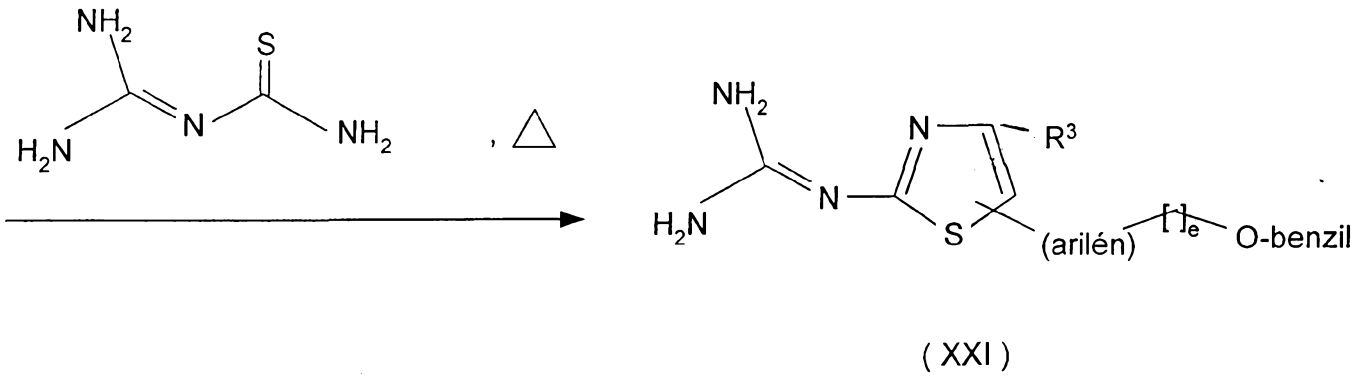
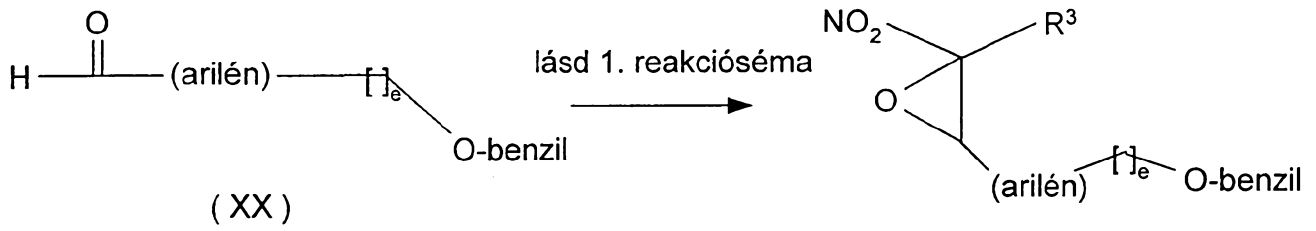
- 1) BOP, 4-etil-morfolin, DMF
 vagy HBTU, NMM, DMF
 vagy CDMT, NMM, THF
 adott esetben
 2) az észtercsoport hidrolízise



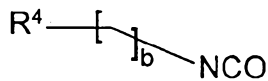
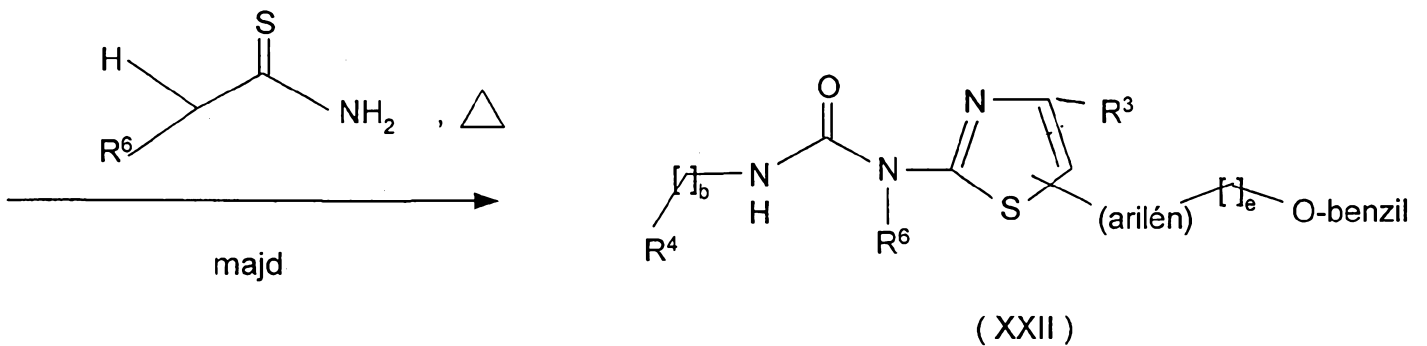
(I)

3. reakcióséma

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

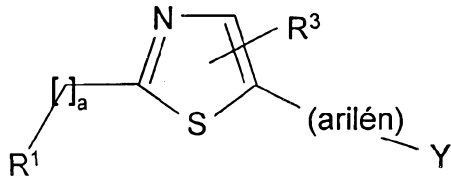


vagy



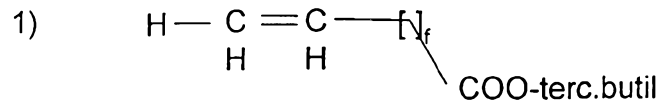
4. reakcióséma

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



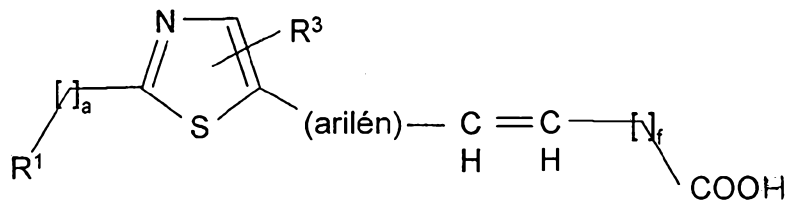
Y = Br vagy I

(XXIV)



Pd(OAc)₂, PPh₃, DMF, 100 °C

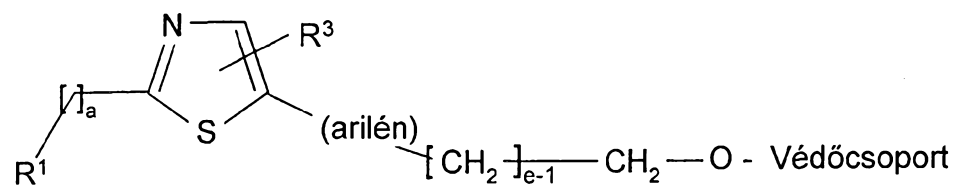
2) Észterhasítás (pl. LiOH, THF/víz)



(XXVI)

5. reakcióséma

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

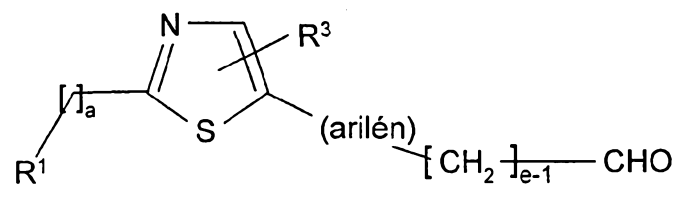


(XXVIII)



- 1) Védőcsoport lehasítása
(pl. benzilcsoporté katalitikus hidrogénezéssel)

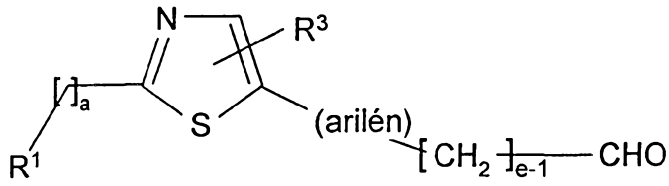
- 2) Aldehiddé oxidálás
(pl. Tetrahedron Lett. 1992, 33, 5029)



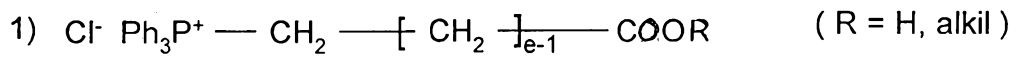
(XXIX)

6. reakcióséma

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

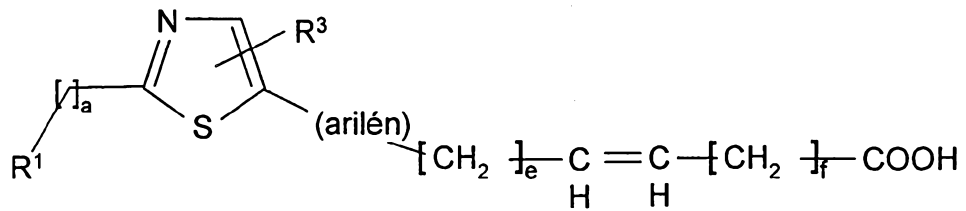


(XXIX)



Bázis (pl. NaH, tBuOK vagy
nátrium-hexametil-diszilazán)
THF-ban vagy DMSO-ban

2) Észterhasítás (ha R=alkil)



(XXX)

Dr. Toth-Urbán László

ügyvéd

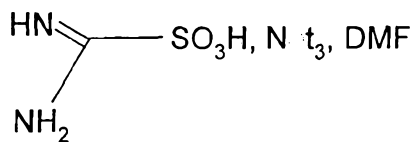
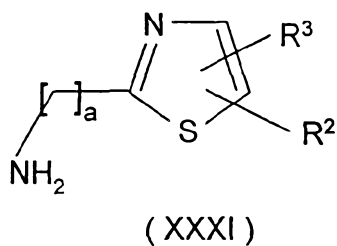
1093 Budapest, Köztársaság u. 24. 11/a

Adószám: 41462056-2-43

OTP számlaszám: 11705008-20145410

7. reakciósema

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



a = 1 vagy 2

