

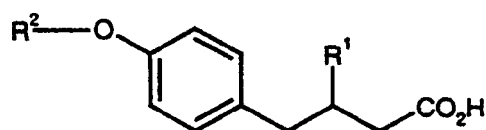
P02 02710

VITRONEKTIN RECEPTOR ANTAGONISTÁK, EZEKET TARTALMAZÓ
GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ÉS ALKALMAZÁSUK

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány gyógyszerészetileg aktív, a vitronektin receptort gátló (I) általános képletű vegyületekre



(I)

— amelyek képletében

R^1 jelentése Het vagy Ar általános képletű csoport; és

R^2 jelentése



képletű csoport —

és gyógyászatilag elfogadható sóikra vonatkozik. A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók gyulladás, rák és cardiovascularis rendellenességek, például az atherosclerosis és a restenosis, valamint olyan betegségek kezelésére, amelyekben a csontreszorpció szerepet játszik, amilyen például az osteoporosis. A találmány kiterjed a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre is.

PK

P02 027 10

74.321/DE

S. B. G. & K.

Ügyvivői Iroda
Andrássy út 113.
Fax: 461-1099

S. B. G. & K.

Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

VITRONEKTIN RECEPTOR ANTAGONISTÁK
EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZER KÉSZÍTMÉNYEK ÉS ALKALMAZÁSUK

A2

A találmány gyógyszerészetileg aktív, a vitronektin receptort gátló vegyületekre vonatkozik. A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók gyulladás, rák és cardiovascularis rendellenességek, például az atherosclerosis és a restenosis, valamint olyan betegségek kezelésére, amelyekben a csontreszorpció szerepet játszik, amilyen például az osteoporosis.

Az integrinek a különféle sejteken expresszáldó transzmembrán glikoprotein sejtadhéziós receptorok főcsaládját alkotják. Ezek közé a sejtfelületi adhéziós receptorok közé tartozik a gpIIb/IIIa fibrinogén receptor, valamint az $\alpha_v\beta_3$ vitronektin receptor. A gpIIb/IIIa fibrinogén receptor a vérlemezke-felületen expresszáldik; ez szabályozza egy vérző seb helyén a vérlemezke-aggregációt és a hemosztatikus vérrög képződését [Phillips et al., BLOOD, 71, 831 (1988)]. Az $\alpha_v\beta_3$ vitronektin receptor számos sejten, például endothelialis sejteken, simaizomsejteken, osteoclastokon és tumorsejteken expresszáldik, ennek megfelelően többféle funkciója van. Az osteoclastok membránján expresszáldott $\alpha_v\beta_3$ receptor szabályozza a csontreszorpciós folyamatot és szerepet játszik az osteoporosis kifejlődésében [Ross et al., J. BIOL. CHEM., 262, 7703 (1987)]. A humán aorta simaizomsejteken expresszáldott $\alpha_v\beta_3$ receptor stimulálja a sejteknek a neointimába történő migrációját, ami az angioplasztikát követő atherosclerosis és restenosis kialakulását eredményezi [Brown et al., CARDIOVASCULAR RES., 28, 1815 (1994)]. Az előbbieken kívül az utóbbi időben végzett vizsgálatok kimutat-

ták, hogy az $\alpha_v\beta_3$ receptor az angiogén véredények apoptózisának indukálása révén alkalmasak a tumorregresszió elősegítésére is [Brooks *et al.*, CELL, 79, 1157 (1994)]. Ennek megfelelően az olyan hatóanyagok, amelyek blokkolják a vitronektin receptort, felhasználhatók a vitronektin receptor által szabályozott betegségek, például az osteoporosis, a restenosis és a rák kezelésére.

Ismert, hogy a vitronektin receptor három különböző integrinre, nevezetesen az $\alpha_v\beta_1$, az $\alpha_v\beta_3$ és az $\alpha_v\beta_5$ integrinre vonatkozik [Horton *et al.*, INT. J. EXP. PATHOL., 71, 741 (1990)]. Az $\alpha_v\beta_1$ a fibronektint és a vitronektint köti. Az $\alpha_v\beta_3$ számos különféle ligandot számos különféle ligandot köt, köztük a következőket: fibrin, fibrinogén, laminin, trombospondin, vitronektin, von Willebrand-faktor, oszteopontin és csont szialoprotein I. Az $\alpha_v\beta_5$ a vitronektint köti. Az $\alpha_v\beta_5$ vitronektin receptorról kimutatták, hogy szerepet játszik különféle sejttípusok, köztük a microvascularis endothelialis sejtek sejtheadhéziójában [Davis *et al.*, J. CELL BIOL., 51, 206 (1993)], ezenkívül bizonyítást nyert, hogy az $\alpha_v\beta_5$ vitronektin receptor az angiogenezisben is részt vesz [Brooks *et al.*, SCIENCE, 264, 569 (1994)]. Ez az integrin normál bőrben nem, csak a humán seb granulációs szövet véredényein expresszálódik.

Ismert, hogy a vitronektin receptor hozzákapcsolódik az olyan csontmátrix-proteinekhez, amelyek az Arg-Gly-Asp (vagy RGD) tripeptid ismétlődő egységet tartalmazzák; ilyen például az oszteopontin, a csont szialoprotein és a thrombospondin. Horton és munkatársai megállapítják, hogy az RGD-tartalmú pep-

tidek és egy anti-vitronektin receptor antitest (23C6) gátolják az osteosclastok által okozott dentinreszorpciót és sejtszóródást [Horton *et al.*, EXP. CELL RES., 195, 368 (1991)]. Ezen túlmenően, Sato és munkatársai leírják, hogy az echistatin, amely egy RGD szekvenciát tartalmazó kígyóméregpeptid, szövettenyészetekben hatásosan gátolja a csontreszorpciót, illetve gátolja az osteoclastoknak a csonthoz kötődését [Sato *et al.*, J. CELL BIOL. 111, 1713 (1990)].

Felismertük, hogy bizonyos vegyületek az $\alpha_v\beta_3$ és $\alpha_v\beta_5$ receptorok hatásos inhibitorai. Közelebbről felismertük, hogy az ilyen vegyületek hatásosabban gátolják a vitronektin receptort, mint a fibrinogén receptort.

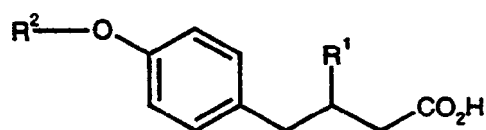
A jelen találmány egyik tárgya olyan, az alábbiakban meghatározott (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, amelyek a vitronektin receptort gátló farmakológiai aktivitással rendelkeznek; a vegyületek felhasználhatók gyulladás, rák és cardiovascularis rendellenességek, például az atherosclerosis és a restenosis, valamint olyan betegségek kezelésére, amelyekben a csontreszorpció szerepet játszik, amilyen például az osteoporosis.

A találmány kiterjed az olyan gyógyszerkészítményekre is, amelyek egy (I) általános képletű vegyületet és egy gyógyszerészeti hordozót tartalmaznak.

Ugyancsak a találmány részét képezi egy eljárás olyan betegségek kezelésére, amely betegségeket a vitronektin receptor közvetíti. Ennek megfelelően a találmány szerinti vegyületek felhasználhatók atherosclerosis, restenosis, gyulladás, rák,

valamint olyan betegségek kezelésére, amelyekben a csontreszorpció szerepet játszik, amilyen például az osteoporosis.

A találmány olyan, új vegyületekre vonatkozik, amelyek a vitronektin receptort hatásosabban gátolják, mint a fibrinogén receptort. A találmány tehát (I) általános képletű vegyületekre



(I)

— amelyek képletében

R^1 jelentése Het vagy Ar általános képletű csoport; és

R^2 jelentése



képletű csoport —

és gyógyászatilag elfogadható sóikra vonatkozik.

A találmány magában foglalja a találmány szerinti vegyületek gyógyászatilag elfogadható addíciós sóit és komplexeit is. Azokban az esetekben, amelyekben a találmány szerinti vegyületek egy vagy több királis centrumot tartalmazhatnak, a találmány kiterjed a racém, valamint az összes egyedi nemracém vegyületre; az utóbbi vegyületeket direkt szintézissel és hagyományos módszerek alkalmazásával végzett rezolválással állíthatjuk elő. A találmány szerinti megoldás szempontjából az (I) általános képletű vegyületek (S)-konfigurációja az előnyös.

Azokban az esetekben, ahol a találmány szerinti vegyületek telítetlen szén-szén kettőst kötést tartalmaznak, mind a *cisz-* (*Z-*), mind pedig a *transz-* (*E-*) izomerek a találmány oltalmi körébe tartoznak. Azokban az esetekben, ahol a találmány szerinti vegyületek tautomer formákban, például keto-enol tautomerekként, így  és  formában létezhetnek, valamennyi tautomer forma a találmány oltalmi körébe tartozik, függetlenül attól, hogy a tautomerek egyensúlyi állapotban vannak-e egymással vagy egy megfelelő R' szubsztitúció útján csak az egyik formában fordulhatnak elő.

A találmány szerinti vegyületek gátolják a vitronektinnek és más RGD-tartalmú peptideknek a vitronektin receptorhoz történő kötődését. Az osteoclastokon lévő vitronektin receptor inhibíciója gátolja az osteoclasticus csontreszorpciót és így felhasználható az olyan betegségek kezelésére, amelyekben a csontreszorpció egy patológiás állapottal, például osteoporosiszal vagy osteoarthritiszel áll összefüggésben.

A találmány további tárgya eljárás csontképződés stimulálására, amelynek során egy olyan vegyületet adunk be, amely az osteocalcin-felszabadulás növekedését váltja ki. A fokozott csontképződés egyértelműen előnyös az olyan betegségekben, amelyekben a mineralizált csonttömeg hiánya fordul elő, illetve amelyekben a csont újjáalakulása kívánatos, amilyen például a csonttörés gyógyulása és a csonttörés megelőzése. Az ilyen kezelés előnyös lehet az olyan betegségek és anyagcsere-rendellenességek esetén is, amelyek csontszerkezet-vesztéshez vezet-

hetnek. A találmány szerinti vegyületekkel végzett kezelés előnyös lehet — egyebek mellett — például a következő betegségek, illetve állapotok esetén: hyperparathyreoidismus, Paget-féle betegség, rosszindulatú hypercalcaemia, csontmetasztázis által létrejött osteolyticus károsodás, rögzítés vagy nemihormon-elégtelenség következtében fellépő csontvesztés, Behcet-szindróma, osteomalacia, hyperostosis és osteopetrosis.

Ezenkívül, mivel a találmány szerinti vegyületek a vitro-nektin receptorokat számos különféle sejttípuson gátolják, a vegyületeket előnyösen alkalmazhatjuk gyulladásos betegségek, például rheumatoid arthritis és psoriasis, valamint cardiovascularis betegségek, például atherosclerosis és restenosis kezelésére is. Az (I) általános képletű vegyületeket más betegségek, egyebek mellett például thromboemolikus rendellenességek, asztma, allergiák, kifejezett légzőszervi distressz szindróma, graft versus host reakció, szervtranszplantátum-kilökődés, szeptikus sokk, ekcéma, contact dermatitis, gyulladásos bélbetegség és egyéb autoimmun betegségek kezelésére vagy megelőzésére is felhasználhatjuk. Az előbbieken túlmenően a találmány szerinti vegyületeket a sebgyógyulás érdekében is előnyösen alkalmazhatjuk.

A találmány szerinti vegyületeket felhasználhatjuk továbbá angiogén rendellenességek kezelésére, ezen belül megelőzésére is. A jelen leírásban alkalmazott "angiogén rendellenességek" kifejezés abnormális neovascularisatióval együtt járó állapotokat jelöl. Ahol az új véredények növekedése betegséggel együtt járó patológiás állapotot okoz, illetve az ilyen állapot kiala-

kulásához hozzájárul, az angiogenesis gátlása csökkenti a betegség káros hatásait. Az egyik ilyen jellegzetes betegség a retinopathia diabetica. Ahol egy káros szövet növekedése új véredények kialakulását igényli, az angiogenesis gátlása csökkenti a szövet vérrellátását és ezáltal hozzájárul a vérrellátástól függő szövettömeg csökkenéséhez. Az ilyen állapotok példái közé tartozik a tumorok növekedése, ahol a tumor növekedése folyamatos neovascularisatiót igényel, valamint a szolid tumor metasztázisok kialakulása. Mivel a találmány szerinti vegyületek gátolják a tumorszövet angiogenesisét, a vegyületek megakadályozzák a tumor metasztázist és a tumornövekedést.

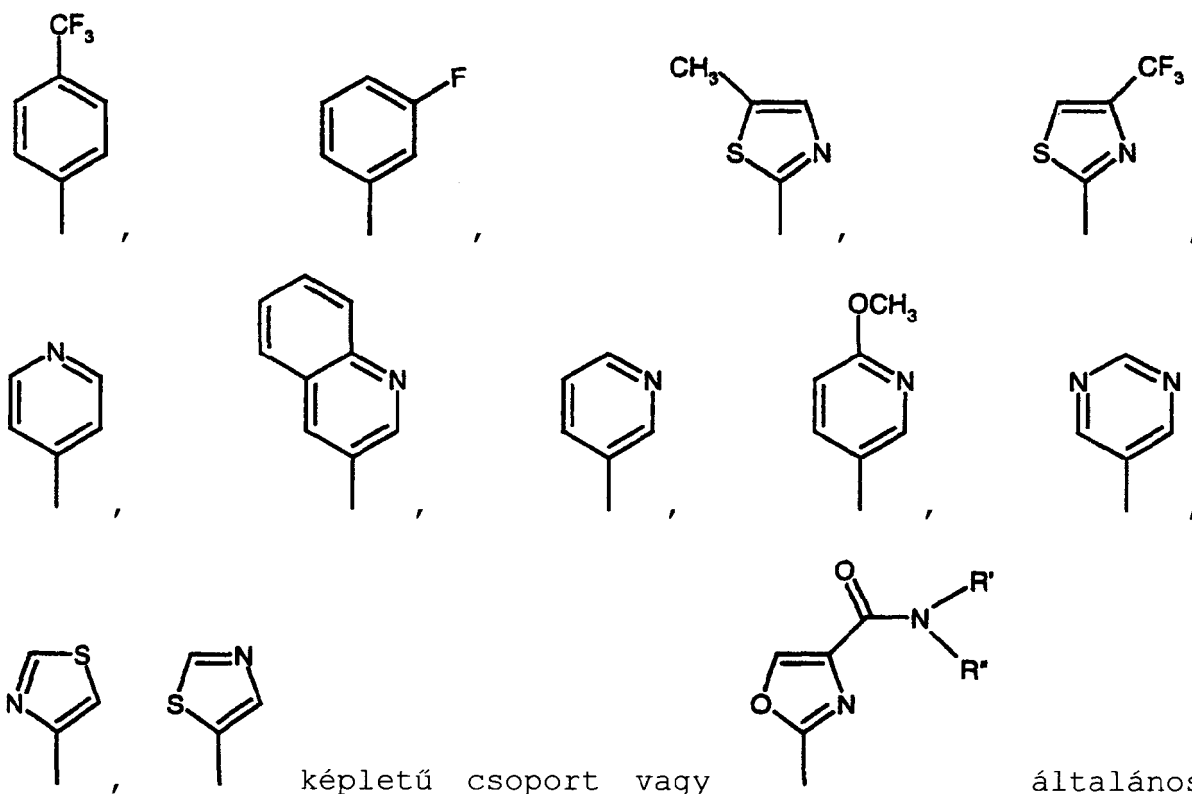
Ennek megfelelően az angiogenesisnek a találmány szerinti vegyületekkel történő gátlása csillapíthatja a betegség tüneteit, illetve bizonyos esetekben gyógyíthatja is a betegséget.

A találmány szerinti vegyületekkel végzett terápia további célbetegségei közé tartoznak a neovascularisatióval jellemezhető szembetegségek. Az ilyen szembetegségek körébe tartoznak — egyebek mellett — például a következők: cornalis neovascularis rendellenességek, például szaruhártya-transzplantáció, keratitis herpetica, lueticus keratitis, pterygium, valamint kontaktlencse-viselettel összefüggő neovascularis pannus. További ilyen típusú szembetegségek a következők: életkorral kapcsolatos macularis degeneráció, vélelmezett ocularis histoplasmosis, retinopathy of the prematurity (ROP) és neovascularis glaucoma.

A találmánynak egy további tárgyát képezi egy eljárás tumornövekedés gátlására, amelynek során lépésenként vagy fizikai keverék formájában egy találmány szerinti vegyületet és egy an-

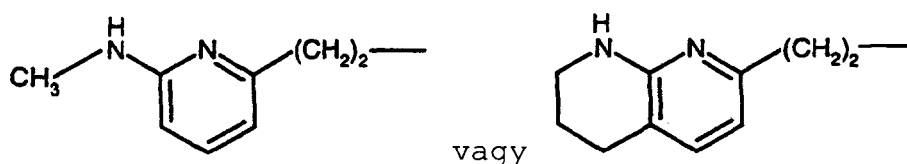
ti-neoplasztikus hatóanyagot, például topotecant vagy cisplatin-t adunk be.

Az (I) általános képletű vegyületekben R^1 jelentése alkalmasan



képletű csoport vagy általános képletű csoport, ahol az általános képletben R' jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, és R'' jelentése fenil-, benzil- vagy 2,2,2-trifluor-etil-csoport; vagy R' és R'' egymással kapcsolódva morfolinilcsoportot képez.

Alkalmasan R^2 jelentése



képletű csoport.

A találmány szerinti új vegyületek reprezentatív példái

közé tartoznak a következő származékok:

- (±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-[4-(trifluor-metil)-fenil]-butánsav;
- (±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-{4-[(N-fenil-N-metil-amino)-karbonil]-1,3-oxazol-2-il}-butánsav;
- (±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-[4-(morfolino-karbonil)-1,3-oxazol-2-il]-butánsav;
- (±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-[[4-[N-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-amino]-karbonil]-1,3-oxazol-2-il]-butánsav;
- (±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-[4-(trifluor-metil)-2-tiazolil]-butánsav;
- (±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-(3-metil-2-tiazolil)-butánsav;
- (S)-3-(3-fluor-fenil)-4-{4-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)-etoxi]-fenil}-butánsav;
- (±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-(3-piridil)-butánsav;
- (S)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-(3-piridil)-butánsav; és
- (S)-3-(3-piridil)-4-{4-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)-etoxi]-fenil}-butánsav.

Azokban az esetekben, amelyekben a találmány szerinti vegyületek egy vagy több királis centrumot tartalmazhatnak, a találmány kiterjed a racém, valamint az összes egyedi nemracém vegyületre; az utóbbi vegyületeket direkt szintézissel és ha-

gyományos módszerek alkalmazásával végzett rezolválással állíthatjuk elő.

Azokban az esetekben, ahol a találmány szerinti vegyületek telítetlen szén-szén kettőst kötést tartalmaznak, mind a *cisz-* (*Z-*), mind pedig a *transz-* (*E-*) izomerek a találmány oltalmi körébe tartoznak. Amennyiben másképpen nem jelezzük, egy adott szubsztituens jelentése független az adott szubsztituens bármely más előfordulásának jelentésétől, illetve bármely egyéb szubsztituens jelentésétől.

A találmány magában foglalja a találmány szerinti vegyületek prodrogjait is. A prodrogok olyan, kovalens kötéssel kapcsolódó hordozókat tartalmaznak, amelyek *in vivo* szabaddá teszik az eredeti hatóanyagokat (azaz a találmány szerinti vegyületeket). Ennek megfelelően a találmány önálló tárgyát képezik az — (Ia) általános képletű vegyületek előállításának intermediereiként is funkcionáló — (II) általános képletű új prodrogok is.

A találmány szerinti vegyületek leírása során a peptidek és a szerves kémia területén szokásosan használt rövidítéseket és szimbólumokat alkalmazzuk. Az aminosavak rövidítései a nemzetközi előírások szerintiek [IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature; EUR. J. BIOCHEM., 158, 9 (1984)].

A jelen leírásban alkalmazott 1-4 szénatomos alkilcsoport kifejezés egy adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, amilyenek — egyebek mellett — például a következő csoportok: metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil- és *terc*-butil-csoport. Adott esetben bármely 1-4

szénatomos alkilcsoportot egy R^x szubsztituens szubsztituálhat, amely bármely szénatomon elhelyezkedhet, ha stabil és szokásos szintetikus módszerekkel kialakítható szerkezetet eredményez. Alkalmas R^x szubsztituensek — egyebek mellett — például a következők: 1-4 szénatomos alkilcsoport, $-OR^*$, $-SR^*$ általános képletű csoport, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-csoport, 1-4 szénatomos alkil-szulfinil-csoport, cianocsoport, $-N(R^*)_2$, $-CH_2N(R^*)_2$ általános képletű csoport, nitro-, trifluor-metil-csoport, $-CO_2R^*$, $-CON(R^*)_2$, $-COR^*$, $-SO_2N(R^*)_2$, $-NR^*C(O)R^*$ általános képletű csoport, fluor-, klór-, bróm-, jódatom vagy $CF_3S(O)_r$ - általános képletű csoport, ahol r értéke 0, 1 vagy 2, és R^* jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenil- vagy benzilcsoport.

A halogénatom kifejezés fluor-, klór-, bróm- és jódatomot jelöl.

A jelen leírásban alkalmazott Ar rövidítés vagy arilcsoport kifejezés egy adott esetben egy-háromszorosan szubsztituált fenil- vagy naftilcsoportot jelent. A szubsztituensek jelentése azonos a fentiekben az alkilcsoport szubsztituensre megadottakkal, különösen 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, 1-4 szénatomos alkil-tio-csoport, trifluor-metil-, amino-, hidroxics csoport, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom.

A jelen leírásban alkalmazott Het rövidítés vagy heterociklusos csoport kifejezés egy olyan, adott esetben szubsztituált öt- vagy hattagú monociklusos csoportot, illetve kilenc- vagy tíztágú biciklusos csoportot jelöl, amely egy-három nitro-

gén- és/vagy oxigén- és/vagy kénatomot tartalmaz, és amely egyrészt stabil, másrészt hagyományos kémiai szintézisekkel előállítható. A heterociklusos csoportok például a következő vegyületekből származtathatók: benzofurán, benzimidazol, benzopirán, benztiofén, benztiazol, furán, imidazol, indolin, morfolin, piperidin, piperazin, pirrol, pirrolidin, tetrahidropiridin, piridin, tiazol, oxazol, tiofén, kinolin, izokinolin, tetra- és perhidrokinolin, valamint tetra- és perhidroizokinolin. Legfeljebb három, például az alkilcsoport szubsztituensei közül kiválasztott csoport szubsztituálhatja bármely helyzetben a heterociklusos csoportokat, azzal a feltétellel, hogy a szubsztituált származék stabil és szokásos kémiai szintézissel előállítható. Az összes ilyen származék a találmány oltalmi körébe tartozik.

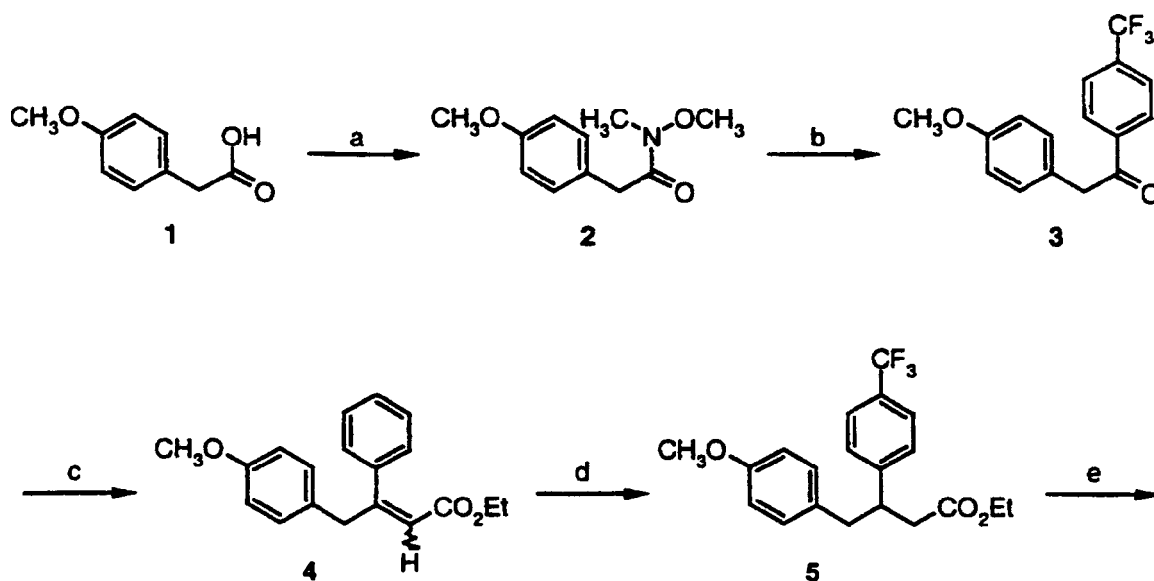
Bizonyos csoportokat rövidítéssel jelölünk: t-Bu jelentése *terc*-butil-csoport; Boc jelentése *terc*-butoxi-karbonil-csoport; Fmoc jelentése flurenil-metoxi-karbonil-csoport; Ph jelentése fenilcsoport; Cbz jelentése benzil-oxi-karbonil-csoport; Bn jelentése benzilcsoport; Me jelentése metilcsoport; Et jelentése etilcsoport; Ac jelentése acetilcsoport; Alk jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport; Nph jelentése 1- vagy 2-naftilcsoport; és cHex jelentése ciklohexilcsoport. Tet jelentése 5-tetrazolil-csoport.

Bizonyos reagenseket is rövidítéssel jelölünk: DCC jelentése *N,N'*-diciklohexil-karbodiimid; DMAP jelentése 4-(dimetil-amino)-piridin; DIEA jelentése diizopropil-etil-amin; EDC jelentése *N*-etil-*N'*-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimid-hidroklorid; HOBt jelentése 1-hidroxibenzotriazol; THF jelentése

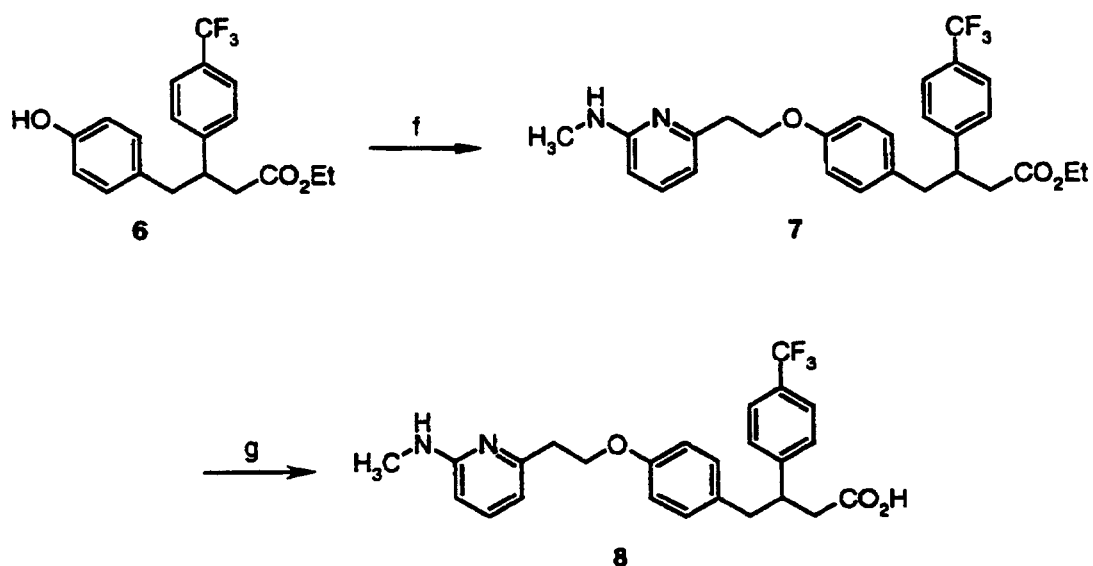
tetrahidrofurán; DIEA jelentése *N,N*-diizopropil-etil-amin; DEAD jelentése dietil-azo-dikarboxilát; PPh_3 jelentése trifenil-foszfín; DIAD jelentése diizopropil-azo-dikarboxilát; DME jelentése 1,2-dimetoxi-etán; DMF jelentése *N,N*-dimetil-formamid; NBS jelentése *N*-bróm-szukcinimid; Pd/C jelentése palládium/szén katalizátor; PPA jelentése polifoszforsav; DPPA jelentése difenil-foszfóril-azid; BOP jelentése [(1-benzotriazolil-oxi)-tris(dimetil-amino)-foszfónium]-(hexafluoro-foszfát) (BOP reagens); HF jelentése hidrogén-fluorid; TEA jelentése trietil-amin; TFA jelentése trifluor-ecetsav; PCC jelentése piridinium-klór-kromát.

A találmány szerinti vegyületeket az (I)-(VI) reakcióvázlatokon bemutatott általános eljárásokkal állítjuk elő.

1. reakcióvázlat



1. reakcióvázlat (folytatás)



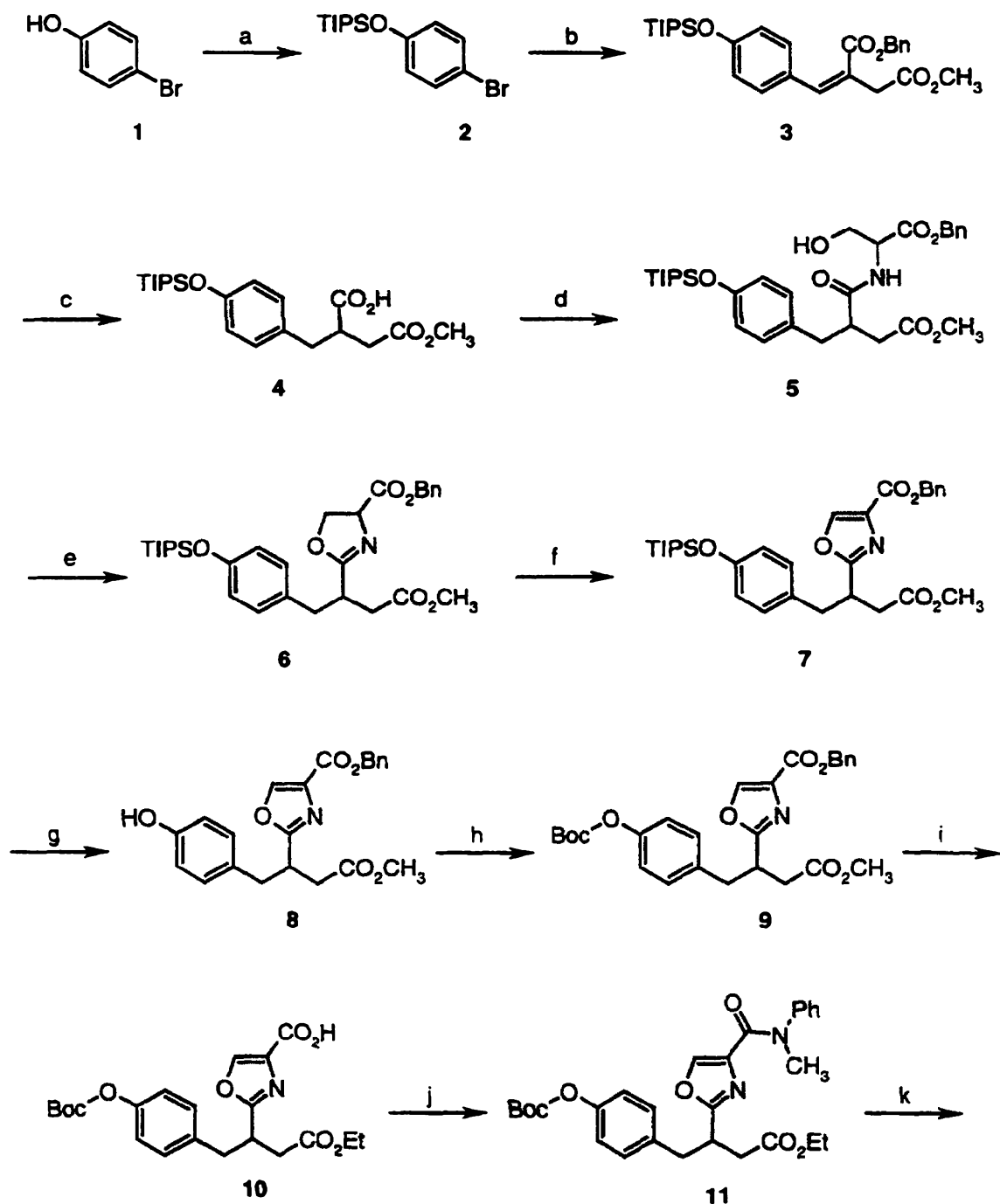
(a) $\text{CH}_3\text{NH}(\text{OCH}_3) \cdot \text{HCl}$, EDC, $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$, DMF; (b) 4-bróm-benzotri-fluorid, *szek*-BuLi, THF; (c) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH, toluol; (d) H_2 , 10 t% Pd/C, EtOH; (e) BBr_3 , CH_2Cl_2 ; (f) [6-(metil-ami-no)-2-piridil]-etanol; DIAD, Ph_3P , THF; (g) 1,0 M NaOH, MeOH, majd megsavanyítás

Egy megfelelő (alkoxi-fenil)-ecetsavat, például az **I-1** képletű (4-metoxi-fenil)-ecetsavat Weinreb módszerével [TETRAHEDRON LETTERS, 22, 3815 (1981)] átalakítjuk az **I-3** képletű dezoxi-benzoin-származékká, amelynek során a megfelelő **I-2** képletű *N*-metoxi-*N*-metil-amidot egy metallált aromás származékkal reagáltatjuk. Az **I-3** képletű vegyületet a jól ismert Wittig-reakcióval átalakítjuk az **I-4** képletű α,β -telítetlen észterré. Legelőnyösebben a reakciót egy aprotikus oldószerben, például toluolban és/vagy tetrahidrofuránban, egy alkalmas bázis, általában nátrium-hidrid vagy lítium-bisz(trimetil-szilil)-amid je-

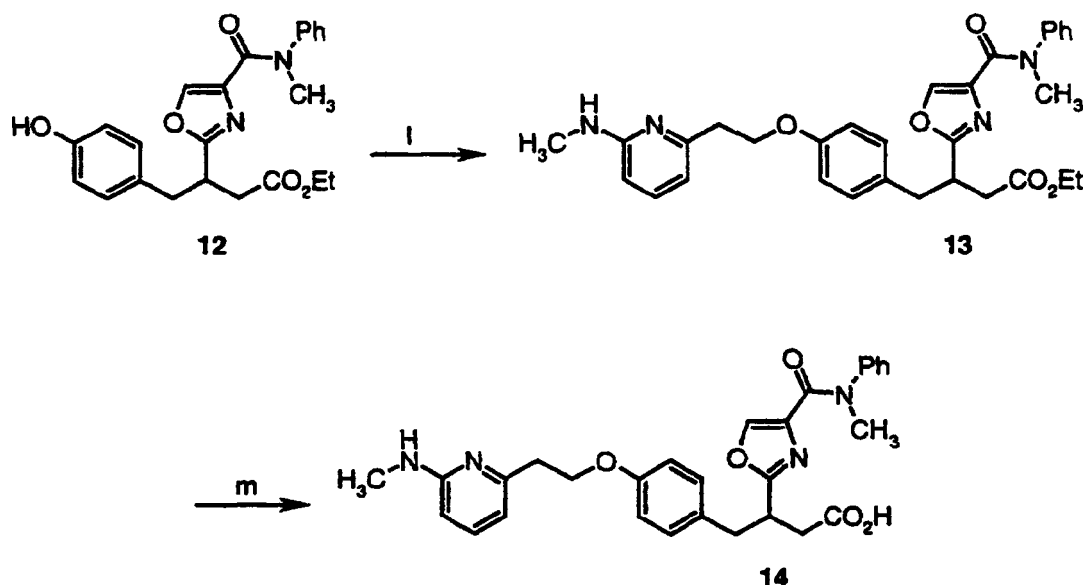
lenlétében, trietil-foszfono-acetát alkalmazásával hajtjuk végre. Az **I-4** képletű vegyület olefincsoportjának a redukcióját legelőnyösebben egy olyan hidrogénezéssel valósítjuk meg, amelyet egy alkalmas oldószerben, például etil-acetátban, metanolban, etanolban izopropil-alkoholban vagy az előbbieik keverékeiben, egy alkalmas palládiumkatalizátor, például palládium/szén katalizátor jelenlétében hajtunk végre. Az **I-5** képletű vegyület metiléterét inert oldószerben, előnyösen metilén-dikloridban bór-tribromiddal (BBr_3), vagy inert oldószerben, például metilén-dikloridban etil-merkaptánnal (EtSH) és alumínium-trikloriddal (AlCl_3) hasíthatjuk le. A metiléter védőcsoportok eltávolítására alkalmas egyéb eljárásokat — egyebek mellett — például a következő helyen ismertetnek: Greene, "*Protective Groups in Organic Synthesis*" (publ. Wiley-Interscience). Az így nyert **I-6** képletű fenolt ezt követően egy Mitsunobu-típusú kapcsolási reakcióban [ORGANIC REACTIONS, 42, 335656 (1992); SYNTHESIS, 1-28 (1981)] [6-(metil-amino)-2-piridil]-etanollal reagáltatva a **I-7** képletű vegyületet állítjuk elő. Az aprotikus oldószerben, például tetrahidrofuránban, metilén-dikloridban vagy *N,N*-dimetil-formamidban végzett reakció a dietil-azo-dikarboxilát és a trifenil-foszfin között kialakuló komplex közbeiktatásával játszódik le. Az **I-7** képletű etilésztert vizes bázis, például vizes tetrahidrofurános lítium-hidroxid-oldat, vagy vizes metanolos vagy etanolos nátrium-hidroxid-oldat alkalmazásával hidrolizáljuk, majd az intermediér karboxilátsót egy alkalmas savval, például trifluor-ecetsavval vagy hidrogén-kloriddal megsavanyítva az **I-8** képletű karbonsavat nyerjük.

Egy másik megoldás értelmében kívánt esetben a karboxilátsó intermediert izolálhatjuk, illetve a szabad karbonsavból az ezen a területen jártas szakember számára jól ismert eljárásokkal karboxilátsókat állíthatunk elő.

2. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat (folytatás)



(a) (triizopropil-szilil)-klorid, imidazol, DMF; (b) metil-3-[(benzil-oxi)-karbonil]-3-butenoát, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, tritolil-foszfin, $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$, propiononitril; (c) H_2 , 10 t% Pd/C , EtOAc ; (d) szerin-benzil-észter-hidroklorid, EDC, $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$, DMF; (e) Burgess-reagens, THF; (f) Cl_3CBr , DBU, CH_2Cl_2 ; (g) TBAF, THF; (h) $(\text{Boc})_2\text{O}$, piridin, THF; (i) H_2 , 10 t% Pd/C , EtOH ; (j) *N*-metil-anilin, EDC, BPFFH, $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$, piridin, DMF; (k) 4 M HCl /di-oxán; (l) [6-(metil-amino)-2-piridil]-etanol, DIAD, PPh_3 , THF; (m) LiOH , THF, H_2O , majd megsavanyítás

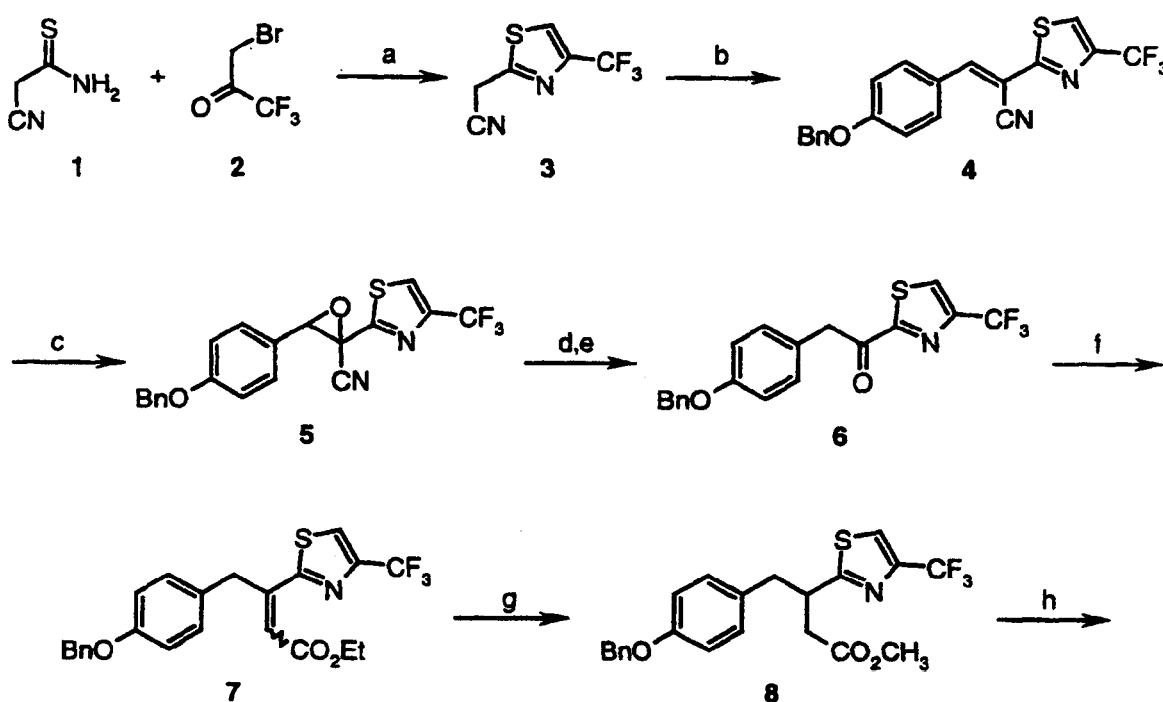
Egy halogén-fenol-származékot, például **II-1** képletű 4-bróm-fenolt átalakítunk egy alkalmasan védett származékká, például a **II-2** képletű 4-bróm-1-[(triizopropil-szilil)-oxi]-benzollá. A fenol védőcsoportjának kompatibilisnek kell lennie a későbbi reakciókkal, ugyanakkor szelektíven eltávolíthatónak kell lennie. A védett fenolok előállítási eljárásai az ezen a

területen jártas szakember számára jól ismertek [lásd például: Greene, "*Protective Groups in Organic Synthesis*" (publ. Wiley-Interscience)]. A **II-2** képletű vegyületet egy Heck-típusú reakcióban [lásd: Heck, *ORG. REACTIONS*, 27, 345 (1982)] metil-3-[(benzil-oxi)-karbonil]-3-butenóáttal reagáltatva a **II-3** képletű vegyületet nyerjük. A reakciót inert oldószerben, például acetonitrilben, propionitrilben vagy toluolban, megfelelő savmegkötő szer, például trietil-szilil vagy *N,N*-diizopropil-etil-amin, valamint egy palládium(0)-katalizátor jelenlétében hajtjuk végre. A palládium(0)-katalizátorok jellemzői forrásai közé tartoznak — egyebek mellett — például a következők: palládium(II)-acetát [$\text{Pd}(\text{OAc})_2$] és palládium(II)-klorid, valamint gyakran foszfin ligandumok, például trifenil-foszfin vagy tri-(*o*-tolil)-foszfin [$\text{P}(\text{tol})_3$] is szerepet játszanak a folyamatban. A **II-3** képletű α,β -telítetlen észtert inert oldószerben, általában metanolban, etanolban, etil-acetátban vagy ezek keverékeiben, alkalmas katalizátor, előnyösen palládium/szén katalizátor jelenlétében hidrogéngázzal reagáltatva a **II-4** képletű telített vegyületté redukáljuk. A **II-4** képletű karbonsavat például *N*-etil-*N'*-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimid-hidroklorid (EDC) és 1-hidroxibenzotriazol-hidrát (HOBt), szulfinil-klorid vagy 1,1'-karbonil-diimidazol (CDI) alkalmazásával átalakítjuk egy aktivált formájává, majd az aktivált formát alkalmas oldószerben, például metilén-dikloridban egy megfelelő aminnal, például amino-acetaldehid-dimetil-acetállal reagáltatva a **II-5** képletű vegyületet állítjuk elő. Attól függően, hogy szükség van-e savközömbösítésre, kívánt esetben hozzáadott bá-

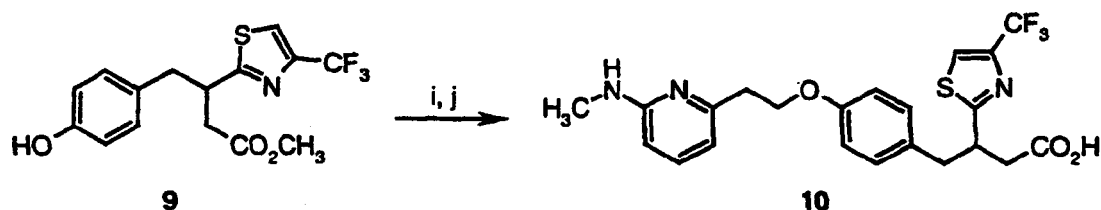
zist, például trietil-amint, *N,N*-diizopropil-etil-amint vagy piridint alkalmazhatunk a reakcióban. A karbonsavak amidokká történő átalakítására számos további módszer ismert, amelyek leírása a szakterületen általánosan használt kézikönyvekben is megtalálható [lásd például: "Compendium of Organic Synthetic Methods", Vol. I-VI (publ. Wiley-Interscience); vagy Bodansky *et al.*, "The Practice of Peptide Synthesis", Springer-Verlag, Berlin]. A következő lépésben a **II-5** képletű vegyületet a **II-7** képletű oxazollá konvertáljuk. Az amido-alkoholok oxazolokká történő átalakítására számos eljárás ismert [lásd például: Meyers, *TETRAHEDRON*, 50, 2297-2360 (1994); Wipf, *J. ORG. CHEM.*, 58, 3604-3606 (1993)]. Például a **II-5** képletű amido-alkoholt először a **II-6** képletű oxazolinná alakítjuk. Ezt a transzformációt általában dehidratáló körülmények között, például tetrahidrofuránban Burgess-reagenssel végezzük. A **II-6** képletű oxazolint ezt követően például metilén-dikloridban (triklór-metil)-bromiddal és 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-énnel (DBU) [Williams, *TETRAHEDRON LETTERS*, 38, 331-334 (1997)], vagy egy megfelelő oldószerben, például etil-acetát/kloroform vagy metilén-diklorid oldószerkelegyen réz(II)-bromiddal és 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-énnel a **II-7** képletű oxazollá oxidáljuk. A szilil-védőcsoport standard fluorid körülmények (lásd fentebb: Greene) között végzett eltávolítása után a **II-8** képletű fenolt nyerjük, amit egy poláris, neutrális oldószerben, például tetrahidrofuránban, bázis, általában piridin jelenlétében di(*terc*-butil)-dikarbonáttal reagáltatva átalakítunk a **II-9** képletű (*terc*-butoxi-karbonil)-oxi-származékká. A **II-9** képletű vegyü-

letet a fentiekben ismertetett hidrogénezéssel átalakítjuk a **II-10** képletű karbonsavszármazékká, majd a **II-10** képletű vegyületet ismert eljárással [Carpino and Ayman, J. AM. CHEM. SOC., 117, 5401-5402 (1995)] a **II-11** képletű amiddá konvertáljuk. Az említett eljárás során a **II-10** képletű vegyületet egy poláris, neutrális oldószerben, például *N,N*-dimetil-formamidban, bázis, általában trietil-amin, *N,N*-diizopropil-etil-amin, piridin vagy az előbbiek keverékeinek a jelenlétében, valamint [bisz(tetrametilén)-fluor-formamidinium]-hexafluor-foszfát (BPFFH) jelenlétében egy alkalmas aminnal, például *N*-metil-anilinnel reagáltatjuk. A *terc*-butoxi-karbamat védőcsoportot standard savas körülmények között (lásd fent: Greene) eltávolítjuk, majd az így nyert **II-12** képletű fenolt az 1. reakcióvázlatnál ismertetett eljárásokkal átalakítjuk a **II-14** képletű vegyületté.

3. reakcióvázlat



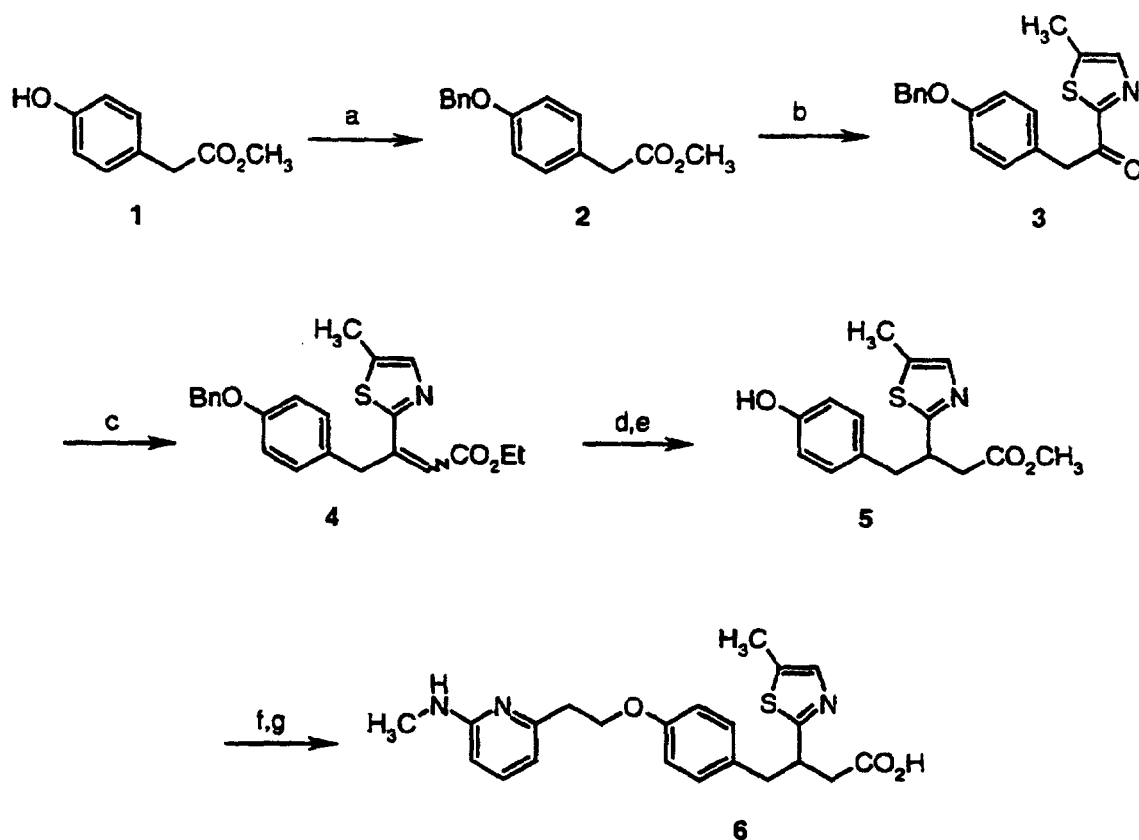
3. reakcióvázlat (folytatás)



(a) EtOH, reflux; (b) 4-(benzil-oxi)-benzaldehyd, NaOEt, EtOH; (c) Al₂O₃, NaOCl, CH₃CN; (d) Et₃SiH, BF₃·OEt₂, CH₂Cl₂; (e) n-Bu₄NF, THF; (f) (EtO)₂P(=O)CH₂CO₂Et, NaH, THF, reflux; (g) Mg, MeOH; (h) BF₃·OEt₂, EtSH; (i) [8-(metil-amino)-2-piridil]-etanol, DIAD, PPh₃, THF; (j) LiOH, THF, H₂O, majd megsavanyítás

A **III-3** képletű tiazolszármazékot úgy állíthatjuk elő, hogy a 4-fenil-2-(ciano-metil)-tiazol Schaefer és Gewald által kidolgozott előállítási eljárásának [J. PRAKT. CHEM., 316, 684-692 (1974)] egy módosított változatának megfelelően **III-1** képletű 2-ciano-acetamidot refluxáló etanolban **III-2** képletű 3-brom-1,1,1-trifluor-acetonnal reagáltatunk. A **III-3** képletű vegyületnek egy megfelelően szubsztituált benzaldehydszármazékkal, például 4-(benzil-oxi)-benzaldehyddel végzett aldol-kondenzációja a **III-4** képletű vegyületet eredményezi. A reakciót egy alkalmas bázissal, előnyösen nátrium-etoxiddal katalizáljuk, illetve a reakciót egy poláris oldószerben, általában etanolban hajtjuk végre. A **III-4** képletű vegyületnek a **III-5** képletű vegyületet eredményező epoxidálását Foucaud általános eljárásának [SYNTHESIS, 9, 854-856 (1987)] megfelelően neutrális

alumínium-oxid jelenlétében nátrium-hipoklorittal hajtjuk végre. Más olyan epoxidálási eljárásokat is alkalmazhatunk, amelyek kompatibilisek a szubsztrát lévő funkciós csoportokkal, így az epoxidálást végrehajthatjuk például 3-klór-perbenzoesavval, bázikus hidrogén-peroxiddal vagy bázikus *terc*-butil-hidroxid-peroxiddal is. A **III-5** képletű vegyületet egy alkalmas Lewis-sav, például bór-trifluorid/dietil-éterát, vagy egy alkalmas protikus sav, például trifluor-ecetsav vagy hidrogén-klorid jelenlétében trietil-szilánnal reagáltatva nagy regioszelektivitással redukálva nyithatjuk az epoxidgyűrűt, és így a **III-6** képletű vegyület megfelelő (trimetil-szilil)-cianohidrinjével együtt nyerjük a **III-6** képletű vegyületet. A cianohidrint egy megfelelő oldószerben, általában tetrahidrofuranban (tetrabutil-ammónium)-fluoriddal reagáltatva átalakítjuk a **III-6** képletű ketonná. A ketont egy Wittig-reakcióban poláris, aprotikus oldószerben, előnyösen tetrahidrofuranban, alkalmas bázis, például lítium-bisz(trimetil-szilil)-amid jelenlétében trietil-foszfono-acetáttal reagáltatva az olefin izomerek keverékének a formájában nyerjük a **III-7** képletű α,β -telítetlen észteret. A **III-7** képletű olefint metanolban fémmagnéziummal reagáltatva szelektíven redukáljuk, amelynek eredményeként a **III-8** képletű telített származékot nyerjük. Az etilészter ilyen körlmények között metilészterre alakul át. A benzilcsoport etil-merkaptánnal és bór-trifluorid/dietil-éteráttal végzett eltávolítása a **III-9** képletű fenolt eredményezi, amit az 1. reakcióvázlat szerinti eljárásokkal alakítunk át a **III-10** képletű vegyületté.

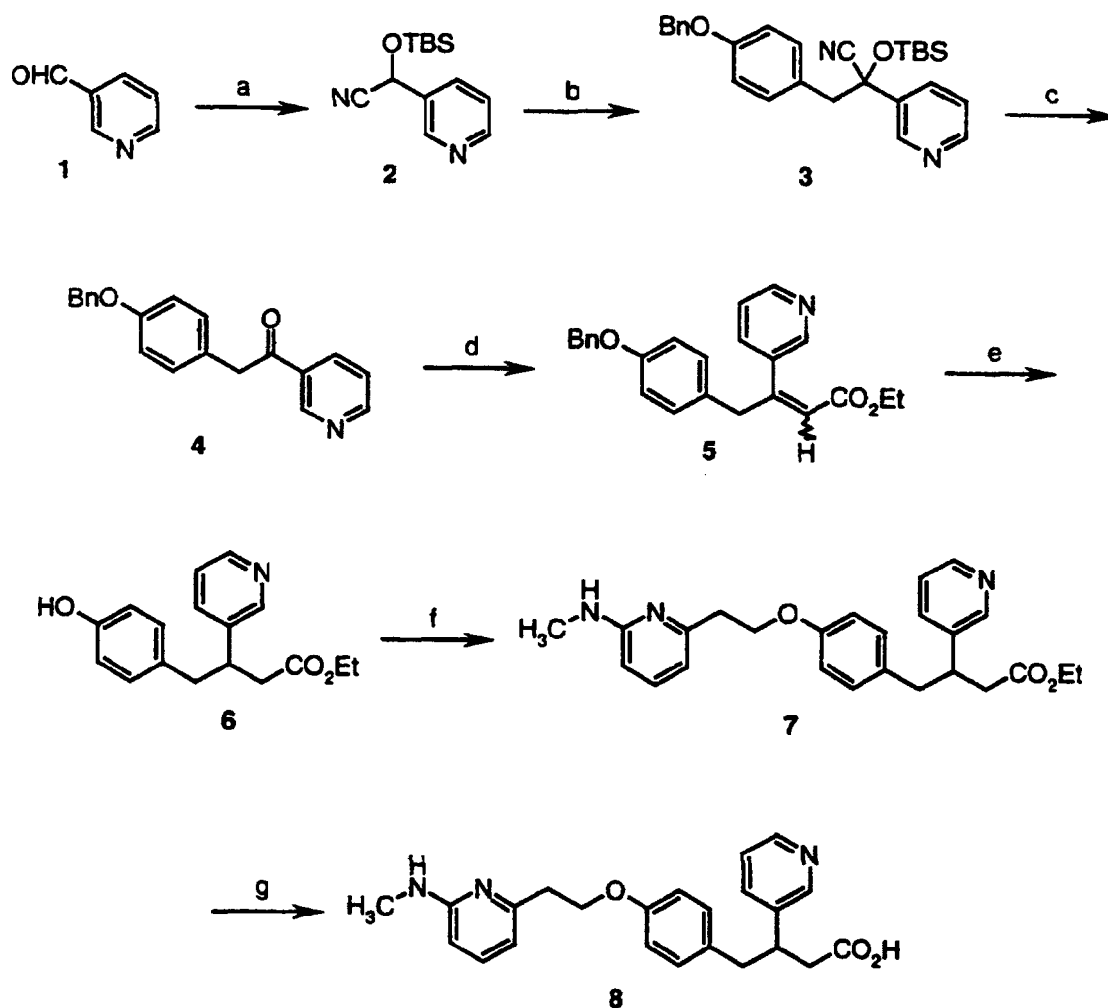
4. reakcióvázlat

(a) BnCl , K_2CO_3 , acetone; (b) 5-metil-tiazol, $n\text{-BuLi}$, THF; (c) $(\text{EtO})_2\text{P}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH , THF; (d) Mg , MeOH ; (e) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, EtSH ; (f) [6-(metila-mino)-2-piridil]-etanol, DIAD , PPh_3 , THF; (g) LiOH , THF, H_2O , majd megsavanyítás

A kereskedelmi forgalomban kapható **IV-1** képletű metil-(4-hidroxifenil)-acetát fenolos hidroxicsoportját egy alkalmas védőcsoporttal, például metil-, benzil- vagy triizopropil-szilil-csoporttal védjük. A fenolok védeése az ezen a területen jártas szakember számára jól ismert. Az erre a célra alkalmas védőcsoportok reprezentatív példáit — egyebek mellett — a következő helyen ismertetik: Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis" (publ. Wiley-Interscience). Az így nyert **IV-2**

képletű vegyületet alkalmas Grignard- vagy organo-lítium-reagensekkel reagáltatva a megfelelő ketonokat nyerjük. Például a **IV-2** képletű vegyületet egy éteres oldószerben, például tetrahidrofuránban vagy 1,2-dimetoxi-etánban az 5-metil-tiazolból és *n*-butil-lítiumból előállított 2-lítio-5-metil-tiazollal reagáltatva a **IV-3** képletű ketonszármazékot nyerjük. Ezt a ketont a 3. reakcióvázlat szerinti eljárásokkal alakíthatjuk át a **IV-6** képletű vegyületté.

5. reakcióvázlat



(a) TBDMSCl, KCN, ZnI₂, CH₃CN; (b) LDA, THF, majd 4-(benzil-

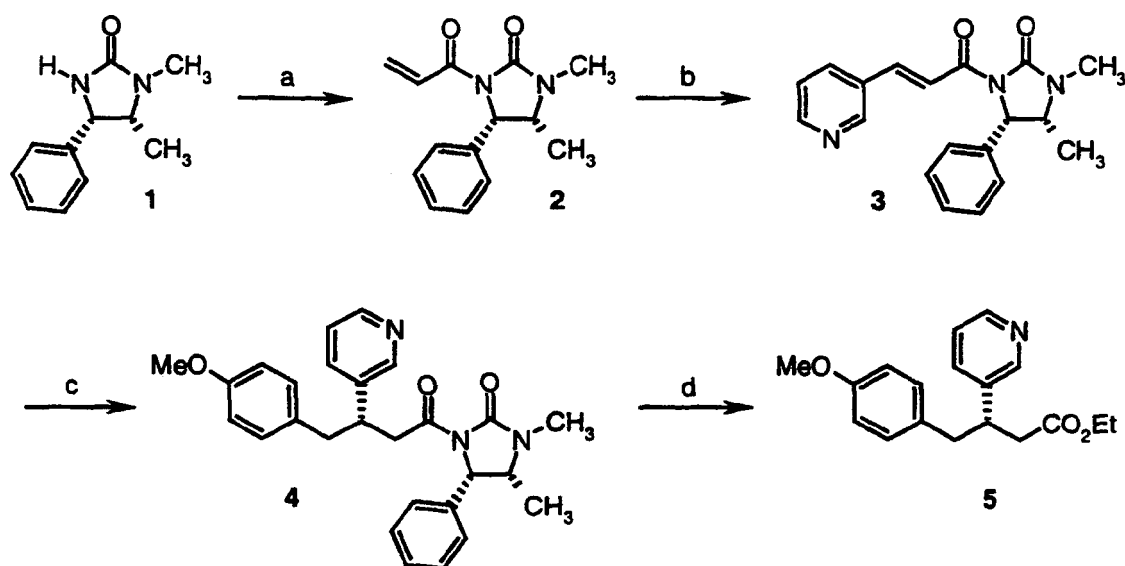
-oxi)-benzil-klorid; (c) TBAF, THF; (d) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH, THF; (e) H_2 , Pd/C, EtOH; (f) [6-(metil-amino)-2-piridil]-etanol, DIAD, PPh_3 , THF; (g) LiOH, THF, H_2O , majd megsavanyítás

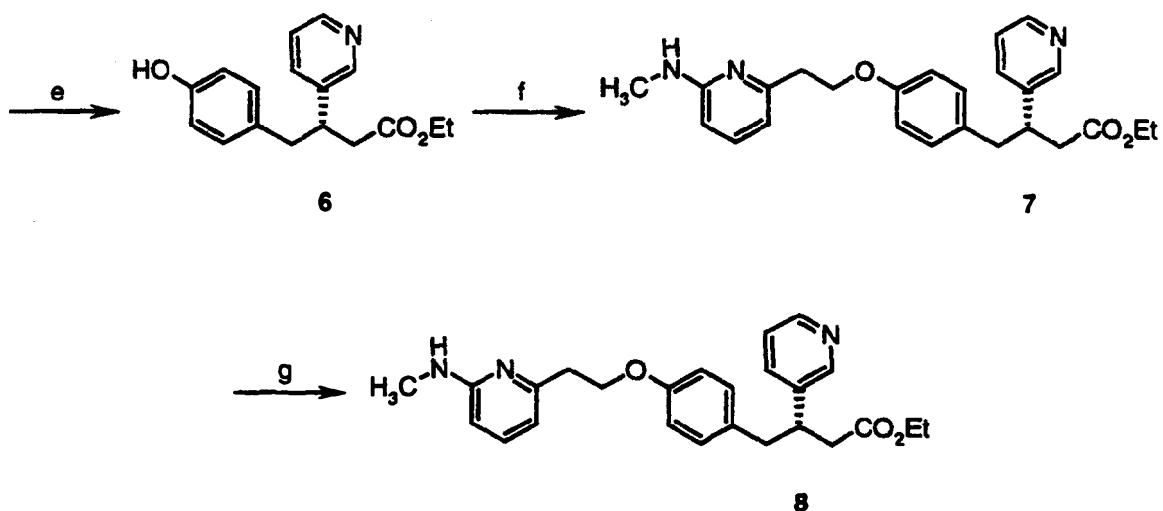
Egy megfelelő aromás aldehidet, például a **V-1** képletű 3-piridinkarbaldehidet egy alkalmas szilil-halogenid, például (trimetil-szilil)-klorid (TMSCl), (triizopropil-szilil)-klorid (TIPSCl) vagy (terc-butil-dimetil-szilil)-klorid (TBDMSCl) jelenlétében cianidionnal reagáltatva átalakítjuk egy szililcsoporttal védett cianohidrinné, például egy **V-2** képletű vegyületté. Jellegzetes cianidforrás például a kálium-cianid (KCN), a nátrium-cianid (NaCN) és a (tetrabutil-ammónium)-cianid (Bu_4NCN). A reakció előnyösen gyakran katalitikus mennyiségű Lewis-sav, például cink-jodid, valamint egy poláris, aprotikus oldószer, például acetonitril jelenlétében hajtjuk végre. Más olyan védett cianohidrineket, például etoxi-etil-csoporttal védett cianohidrineket is felhasználhatunk, amelyekben a védőcsoport kompatibilis a későbbi kémiai reakciókkal és amelyek védőcsoportjai kívánt esetben szelektíven eltávolíthatók. Az erre a célra alkalmas védőcsoportok reprezentatív példáit — egyebek mellett — a következő helyen ismertetik: Greene, "*Protective Groups in Organic Synthesis*" (publ. Wiley-Interscience). Az **V-2** képletű vegyületet egy megfelelő benzil-halogeniddal, például 4-(benzil-oxi)-benzil-kloriddal C-alkilezve a **V-3** képletű vegyületet nyerjük. A reakció során először deprotonálással egy intermedier aniont hozunk létre, amit nem izolálunk, hanem *in situ* reagáltatunk az alkilezőszerrel. Az ilyen típusú reakciók

jelelmzői bázisai közé tartozik a lítium-diizopropil-amid (LDA) és a lítium-(hexametil-diszilazid) $[\text{LiN}(\text{TMS})_2]$. A reakciót előnyösen poláris, aprotikus oldószerekben, például tetrahidrofuranban vagy 1,2-dimetoxi-etánban hajtjuk végre. Az **V-3** képletű cianohidrint szokásos módon, (tetrabutil-ammónium)-fluoriddal (TBAF) reagáltatva alakítjuk át az **V-4** képletű ketonná. Az átalakítást egy kétlépéses eljárással is végrehajthatjuk. Például a **V-3** képletű vegyület szilil-védőcsoportját savas körülmények között, például hidrogén-fluoriddal reagáltatva eltávolítjuk, majd az így nyert cianohidrint egy alkalmas bázissal reagáltatva konvertáljuk a **V-4** képletű ketonná. Az **V-4** képletű vegyületet a jól ismert Wittig-reakcióval alakítjuk át az **V-5** képletű α,β -telítetlen észteré. A reakciót általában egy aprotikus oldószerben, például toluolban és/vagy tetrahidrofuranban, egy alkalmas bázis, általában nátrium-hidrid vagy lítium-bisz(trimetil-szilil)-amid jelenlétében, trietil-foszfono-acetát alkalmazásával hajtjuk végre. Az **V-5** képletű vegyület olefincsoportjának a redukcióját legelőnyösebben egy olyan hidrogénezéssel valósítjuk meg, amelyet egy alkalmas oldószerben, például etil-acetátban, metanolban, etanolban izopropil-alkoholban vagy az előbbiek keverékeiben, egy alkalmas palládiumkatalizátor, például palládium/szén katalizátor jelenlétében hajtunk végre. Ilyen körülmények között a fenol benzil-védőcsoportját is eltávolítjuk. Az így nyert **V-6** képletű fenolt ezt követően egy Mitsunobu-típusú kapcsolási reakcióban [ORGANIC REACTIONS, 42, 335656 (1992); SYNTHESIS, 1-28 (1981)] [6-(metil-amino)-2-piridil]-etanollal reagáltatva az **V-7** képletű vegyületet állítjuk

elő. Az aprotikus oldószerben, például tetrahidrofuránban, metilén-dikloridban vagy *N,N*-dimetil-formamidban végzett reakció a dietil-azo-dikarboxilát és a trifenil-foszfin között kialakuló komplex közbeiktatásával játszódik le. Az **V-7** képletű etilésztert vizes bázis, például vizes tetrahidrofurános lítium-hidroxid-oldat, vagy vizes metanolos vagy etanolos nátrium-hidroxid-oldat alkalmazásával hidrolizáljuk, majd az intermediér karboxilátsót egy alkalmas savval, például trifluor-ecetsavval vagy hidrogén-kloriddal megsavanyítva az **V-8** képletű karbonsavat nyerjük. Egy másik megoldás értelmében kívánt esetben a karboxilátsó intermediert izolálhatjuk, illetve a szabad karbonsavból az ezen a területen jártas szakember számára jól ismert eljárásokkal karboxilátsókat állíthatunk elő.

6. reakcióvázlat





(a) akrilóil-klorid, $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$, CuCl , CH_2Cl_2 ; (b) 3-bróm-piridin, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{P}(\text{tol})_3$, $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$, DMF ; (c) (4-metoxi-benzil)-magnézium-klorid, ZnI_2 , $\text{CuBr}\cdot\text{DMS}$, THF , toluol; (d) NaOEt , THF ; (e) AlCl_3 , EtSH , CH_2Cl_2 ; (f) [6-(metil-amino)-2-piridil]-etanol, DIAD , PPh_3 , THF ; (g) NaOH , dioxán, H_2O , majd megsavanyítás

A kereskedelmi forgalomban megvásárolható **VI-1** képletű (4*S*,5*R*)-1,5-dimetil-4-fenil-2-imidazolidinont egy megfelelő α,β -telítetlen savkloriddal, például akrilóil-kloriddal reagáltatva a **VI-2** képletű imidet nyerjük. A reakciót alkalmas bázis, például jellemzően trietil-amin vagy *N,N*-diizopropil-etil-amin alkalmazásával és katalitikus mennyiségű réz(I)-halogenid, például réz(I)-klorid jelenlétében hajtjuk végre. Előnyösen egy neutrális oldószert, például metilén-dikloridot alkalmazunk. A **VI-2** képletű vegyületet egy Heck-típusú reakcióban [lásd: Heck, *ORG. REACTIONS*, 27, 345 (1982)] egy megfelelő aril-halogeniddal, például 3-bróm-piridinnel reagáltatva a **VI-3** képletű vegyületet nyerjük. A reakciót inert oldószerben, például acetonitrilben, propionitrilben vagy toluolban, megfelelő savmegkötő szer, pél-

dául trietil-szilil vagy *N,N*-diizopropil-etil-amin, valamint egy palládium(0)-katalizátor jelenlétében hajtjuk végre. A palládium(0)-katalizátorok jellemzői forrásai közé tartoznak — egyebek mellett — például a következők: palládium(II)-acetát $[Pd(OAc)_2]$ és palládium(II)-klorid, valamint gyakran foszfin ligandumok, például trifenil-foszfin vagy tri(*o*-tolil)-foszfin $[P(tol)_3]$ is szerepet játszanak a folyamatban. A **VI-3** képletű vegyületet egy 1,4-addíciós reakcióban egy organo-kupro-reagenssel reagáltatva a **VI-4** képletű konjugált addíciós terméket nyerjük [lásd: Melnyk, O., Stephan, E., Pourcelot, G., Cresson, P., *TETRAHEDRON*, 48, 841-850 (1992); Bongini, A., Cardillo, G., Mingardi, A., Tomasini, C., *TETRAHEDRON ASYMMETRY*, 7, 1457-1466 (1996); van Heerden, P. S., Bezuidenhout, B. C. B., Ferreira, D., *TETRAHEDRON LETTERS*, 38, 1821-1824 (1997)]. Az organo-kupro-reakciók áttekintését lásd például: Posner, G., *ORGANIC REACTIONS*, 19, 1-113 (1972); Lipschutz, B., *ORGANIC REACTIONS*, 41, 135-631 (1992)]. Az organo-kupro-reagensek úgy hozhatók létre, hogy inert oldószerben, például dietil-éterben, tetrahidrofuranban, 1,2-dimetoxi-etánban, toluol vagy az előbbiek keverékeiben egy réz(I)-forráshoz, például réz(I)-kloridhoz, réz(I)-bromid·dimetil-szulfid komplexhez vagy réz(I)-jodidhoz egy organo-lítium- vagy organo-magénzium-reagenst, például (4-metoxi-benzil)-magnézium-kloridot adunk. A reakció diasztereoselektivitását bizonyos Lewis-savakkal, például magnézium-bromiddal, Bu_2BOTf képletű vegyülettel vagy cink-jodiddal fokozhatjuk. A **VI-4** képletű vegyület királis részét bázikus körülmények között végzett etanolízissel távolítjuk el. Például a **VI-4** képletű ve-

gyületet tetrahidrofuranban nátrium-etoxiddal reagáltatva a **VI-5** képletű vegyületet nyerjük. A **VI-5** képletű vegyület metiléterét inert oldószerben, előnyösen metilén-dikloridban etil-merkaptánnal és alumínium-trikloriddal hasítva a **VI-6** képletű fenolt állítjuk elő. A metiléter-védőcsoportok eltávolítására alkalmas további módszereket is felhasználhatunk (lásd például az 5. reakcióvázlatnál ismertetett kézikönyveket). A **VI-6** képletű vegyületet az 5. reakcióvázlat szerinti eljárásokkal alakítjuk át a **VI-8** képletű vegyületté.

A találmány szerinti megoldásokban alkalmazott amidkapcsolási reagensek általában ugyanolyan reagensek, mint amelyeket a peptidkötések kialakítására használhatunk. A jellegzetes kapcsolási eljárásokban karbidiimideket, aktivált anhidrideket, észtereket, valamint savhalogenideket alkalmazunk. Az ilyen reagensek jellegzetes példái közé tartoznak – egyebek mellett – a következők: *N*-etil-*N'*-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimid (EDC), *N,N'*-diciklohexil-karbodiimid (DCC), difenil-foszfóril-azid (DPPA), 1-propánfoszfonsav ciklikus anhidrid (PPA), [(1-benzotriazolil-oxi)-tris(dimetil-amino)-foszfónium]-(hexafluoro-foszfát) (BOP-reagens), 1-hidroxi-benzotriazol (HOBt), *N*-hidroxi-szukcinimid és oxalil-diklorid.

Az amidkötések kialakítására irányuló kapcsolási eljárások a szakterületen általában jól ismertek. A peptidszintézisek eljárásai például a következő szakirodalmi helyeken kerültek összefoglaló ismertetésre: Bodansky *et al.*, THE PRACTICE OF PEPTIDE SYNTHESIS, Springer-Verlag, Berlin, 1984; Ali *et al.*, J. MED. CHEM., 29, 984 (1986); valamint J. MED. CHEM., 30, 2291

(1987)] .

Jellegzetesen az amint vagy az anilint a szabad aminocsoportján keresztül, egy alkalmas kapcsolószer, például *N,N'*-dikiklohexil-karbodiimid (DCC) alkalmazásával, adott esetben katalizátorok, például 1-hidroxi-benzotriazol (HOBt) és 4-(dimetil-amino)-piridin (DMAP) jelenlétében kapcsoljuk egy megfelelő karbonsavszubsztráthoz. A kapcsolás megvalósítására más eljárások is alkalmasak, például ahol egy alkalmasan védett savszubsztrát szabad karboxilcsoportjából aktivált észtereket, anhidrideket vagy savhalogenideket állítunk elő, amelyeket ezt követően adott esetben egy bázis jelenlétében egy alkalmasan védett amin szabad aminocsoportjával reagáltatunk. Például az "aktivált anhidrid" előállításához egy védett Boc-aminosavat vagy Cbz-amidino-benzoésavat vízmentes oldószerben, például metilén-dikloridban vagy tetrahidrofuránban, bázis, például *N*-metil-morfolin, 4-(dimetil-amino)-piridin vagy egy trialkil-amin jelenlétében izobutil-klór-formiáttal reagáltatunk, majd az aktivált anhidridet egy második védett aminosav vagy anilin szabad aminocsoportjával reagáltatjuk.

A következő dokumentumban olyan vegyületeket ismertettek, amelyek intermedierekként alkalmazhatók azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek az előállítása során, amelyekben R^2 jelentése benzimidazolilcsoport: Nestor et al., J. MED. CHEM., 27, 320 (1984). A találmány szerinti megoldás során köztitermékkekként felhasználható benzimidazolilszármazékok reprezentatív előállítási eljárásai ismertek a szakterületen (lásd például: 0 381 033. számú európai szabadalmi bejelentés).

A találmány szerinti vegyületek savaddíciós sóit szokásos módon állítjuk elő, amelynek során az alapvegyületnek egy alkalmas oldószerrel készített oldatát egy sav feleslegével reagáltatjuk. Alkalmas savak – egyebek mellett – például a következők: hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, hidrogén-fluorid, kén-sav, foszforsav, ecetsav, trifluor-ecetsav, maleinsav, borostyánkősav és metánszulfonsav. Bizonyos vegyületek elfogadható belső sókat (vagy zwitterionokat) képeznek. A kationos sókat úgy állítjuk elő, hogy az alapvegyületet egy, a megfelelő kationt tartalmazó bázikus reagens, például egy hidroxid, karbonát vagy alkoxid, illetve egy megfelelő szerves amin feleslegével reagáltatjuk. A gyógyszerészetileg elfogadható sókban lévő kationok egyedi példái közé tartoznak – egyebek mellett – például a következők: lítium-, nátrium-, kálium-, kalcium-, magnézium- és ammóniumion.

A jelen találmány magában foglal egy olyan gyógyszerkészítményt is, amely egy (I) általános képletű vegyületet és egy gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz. Ennek megfelelően az (I) általános képletű vegyületeket felhasználhatjuk gyógyszerkészítmények előállítására. Az előbbiekben ismertetett módon előállított (I) általános képletű vegyületeket különféle készítményformákká, például parenteralis beadásra alkalmas oldatokká vagy liofilezett (fagyasztva szárított) porokká formálhatjuk. A felhasználás előtt a porokból egy alkalmas hígítószer vagy egy gyógyászatilag elfogadható hordozó hozzáadásával állíthatjuk elő a felhasználásra közvetlenül alkalmas készítményformát. A folyadékkészítmény például egy pufferezt, izotóniás,

vizes oldat lehet. Az alkalmas hígítószeretek közé tartoznak — egyebek mellett — például a következők: normál izotóniás, vizes nátrium-klorid-oldat (szalinoldat); standard 5 %-os vizes dextrózoldat; és pufferelt nátrium- vagy ammónium-acetát-oldat. Az ilyen kompozíciók különösen alkalmasak a parenteralis beadásra, de felhasználhatók orális beadásra, illetve beszívás, illetve befúvás céljából elhelyezhetők meghatározott adagolású inhalátorokban vagy aeroszol-készülékben is. Szükség lehet egyéb vízóanyagok, például poli(vinil-pirrolidon), zselatin, hidroxicellulóz, akácmézga, polietilén-glikol, mannit, nátrium-klorid vagy nátrium-citrát hozzáadására is.

A találmány szerinti vegyületeket ezenkívül kapszulázhatjuk, tablettázhatjuk vagy orális beadásra alkalmas emulzióvá vagy sziruppá formálhatjuk. A kompozíció javítása vagy stabilizálása, illetve a kompozíció előállításának megkönnyítése érdekében gyógyszerileg elfogadható szilárd vagy folyékony hordozókat is felhasználhatunk. A szilárd hordozók közé tartoznak — egyebek mellett — például a következők: keményítő, laktóz, kalcium-szulfát-dihidrát, gipsz, magnézium-sztearát vagy sztearinsav, talkum, pektin, akácmézga, agar és zselatin. A folyékony hordozók közé tartoznak — egyebek mellett — például a következők: cukorszirup, földimogyoró-olaj, olívaolaj, vizes nátrium-klorid-oldat és víz. A hordozók körébe tartoznak a hatóanyag elnyújtott felszabadulását biztosító anyagok is, amilyen például a gliceril-monosztearát vagy gliceril-disztearát önmagában vagy egy viasszal együttesen. A szilárd hordozó mennyisége változó lehet, de előnyösen dózisegységként körülbe-

lül 20 mg és körülbelül 1 g közötti értékű. A gyógyszerkészítményeket hagyományos gyógyszerészeti módszerekkel állítjuk elő, amelyek során őrlést, keverést, granulálást és kívánt esetben, például a tablettáformákhoz préselést végzünk; vagy a kemény zselatinkapszulák előállításához őrlést, keverést és töltést hajtunk végre. Amennyiben folyékony hordozót alkalmazunk, a készítmény szirup, elixír, emulzió vagy egy vizes vagy nemvizes szuszpenzió formájában lehet. Az ilyen folyékony készítményeket beadhatjuk közvetlenül *per os*, illetve lágy zselatinkapszulákba tölthetjük a kompozíciókat.

A rectalis beadáshoz a találmány szerinti vegyületeket megfelelő vivőanyagokkal, például kakaóvajjal, glicerinnel, zselatinnal vagy polietilén-glikolokkal kombinálhatjuk, majd megolvasztás után kúppá formálhatjuk.

Azok a találmány szerinti vegyületek, amelyek a vitronektin receptor antagonistái, felhasználhatók az olyan betegségek kezelésére, amelyekben a betegség alapját képező patológia a vitronektin receptorral kölcsönhatásba lépő ligandoknak vagy sejteknek tulajdonítható. Például ezek a találmány szerinti vegyületek felhasználhatók az olyan betegségek kezelésére, amelyekben a csontmátrix csökkenése hozza létre a patológiás állapotot. Ennek megfelelően ezek a találmány szerinti vegyületek felhasználhatók például a következő betegségek, illetve állapotok kezelésére: osteoporosis, hyperparathyreoidismus, Paget-féle betegség, rosszindulatú hypercalcaemia, csontmetasztázis által létrejött osteolyticus károsodás, rögzítés vagy szexuális hormonelégtelenség következtében fellépő csontvesztés. Feltéte-

lezzük azt is, hogy a találmány szerinti vegyületek tumorelles, gyulladásellenes, anti-angiogén és anti-metasztatikus szerekként is felhasználhatók, valamint alkalmasak a rák, az atherosclerosis és a restenosis kezelésében történő felhasználásra is.

A találmány szerinti vegyületet orálisan vagy parenterálisan adhatjuk be a betegnek, mégpedig oly módon, hogy a hatóanyag koncentrációja elegendő legyen a csontreszorpció, illetve a további indikációknak megfelelő folyamatok gátlására. A vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítményt a beteg állapotának megfelelő módon körülbelül 0,1 mg/kg és körülbelül 50 mg/kg közötti orális dózisban adjuk be. Előnyösen az orális dózis körülbelül 0,5 mg/kg és körülbelül 20 mg/kg közötti értékű. Akut terápia esetén a parenteralis beadás az előnyös. Leghatásosabb a vegyület 5 %-os vizes dextrózoldatának vagy normál fiziológiás sóoldatának, illetve alkalmas vivőanyagokból álló egyéb hasonló készítményformáinak az intravénás infúziója. Ettől függetlenül intramuszkuláris bolusz injekciót is alkalmazhatunk. A parenteralis dózis jellegzetesen körülbelül 0,01 mg/kg és körülbelül 100 mg/kg közötti, előnyösen körülbelül 0,1 mg/kg és körülbelül 20 mg/kg közötti értékű. A vegyületeket körülbelül 0,4 mg/kg/nap és körülbelül 400 mg/kg/nap közötti értékű teljes napi dózis eléréséig naponta egy-négy alkalommal adjuk be. Az ezen a területen jártas szakember a hatóanyag vérkoncentrációjának és a terápiás hatáshoz megkövetelt koncentrációnak az összehasonlításával rutinszerűen meg tudja határozni a vegyület beadásának módját és a vegyület beadandó mennyiségének pontos

értékét.

A találmány tárgyát képezi további egy eljárás osteoporosis kezelésére, illetve csontvesztés gátlására, amelynek során lépésenként vagy fizikai keverék formájában egy (I) általános képletű vegyületet és más csontreszorpciós inhibitorokat, például biszfoszfonátokat (például allendronátot), hormonhelyettesítő hatóanyagokat, anti-ösztrogéneket vagy kalcitonint adunk be. Ezenkívül a találmány tárgyát képezi egy olyan, egy találmány szerinti vegyület és egy anabolikus hatóanyag, például a csont morfogén protein vagy iproflavone alkalmazásával végzett kezelési eljárás is, amely a csontvesztés megelőzésére és/vagy a csonttömeg növelésére használható fel.

Az előbbieken túlmenően a találmány tárgyát képezi egy eljárás tumornövekedés gátlására, amelynek során lépésenként vagy fizikai keverék formájában egy (I) általános képletű vegyületet és egy anti-neoplasztikus hatóanyagot adunk be. Az anti-neoplasztikus hatóanyagok jól ismert csoportját alkotják a camptothecin analóg vegyületek, például topotecan, irinotecan és 9-amino-camptotecin, valamint a platina koordinációs komplexek, például cisplatin, ormaplatin és tetraplatin. Camptothecin analóg vegyületeket ismertenek — egyebek mellett — például a következő dokumentumokban: 5 004 758., 4 604 463., 4 473 692., 4 545 880., 4 342 776., 4 513 138. és 4 399 276. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, 0 418 099. és 0 088 642. számú európai szabadalmi bejelentés, Wani et al., J. MED. CHEM., 29, 2358 (1986), Wani et al., J. MED. CHEM., 23, 554 (1980), Wani et al., J. MED. CHEM., 30, 1774 (1987), valamint

Nitta et al., PROC. 14TH INTERNATIONAL CONG. CHEMOTHERAPY, *Anticancer Section I*, 28 (1985). A platina koordinációs komplex cisplatin Platinol[®] néven szerezhető be (Bristol Myers-Squibb Corporation). A cisplatin különféle készítményformáit ismertetik az 5 562 925. és a 4 310 515. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban.

Az (I) általános képletű vegyület és anti-neoplasztikus hatóanyag lépésenkénti vagy fizikai kombináció formájában történő beadásával végzett tumornövekedés-gátlási eljárás során a platina koordinációs vegyületet, például a cisplatin-t lassú intravénás infúzióval adhatjuk be. Az előnyös hordozó egy manitot tartalmazó dextróz/szalin oldat. A platina koordinációs vegyület dózismennyisége kezelésenként és a testfelület 1 négyzetméterére vonatkoztatva körülbelül 1 mg és körülbelül 500 mg közötti értékű (azaz körülbelül $1\text{--}500\text{ mg/m}^2$).

A platina koordinációs vegyület infúzióit hetente egyszer vagy kétszer adhatjuk be, és a hetenkénti kezelést több alkalommal megismételhetjük. Egy camptothecin analóg vegyület parenteralis beadása esetén a gyógyászati kezelés során körülbelül 5 egymást követő napon keresztül a testfelület 1 négyzetméterére vonatkoztatva általában körülbelül 0,1 mg és körülbelül 300,0 mg közötti (azaz körülbelül $0,1\text{--}300,0\text{ mg/m}^2$) hatóanyag-mennyiséget alkalmazunk. Legelőnyösebben a topotecannal végzett gyógyászati kezelés során körülbelül 5 egymást követő napon keresztül a testfelület 1 négyzetméterére vonatkoztatva körülbelül 1,0 mg és körülbelül 2,0 mg közötti (azaz körülbelül $1,0\text{--}2,0\text{ mg/m}^2$) hatóanyag-mennyiséget alkalmazunk. Előnyösen a

gyógyászati kezelést körülbelül 7-28 nap elteltével legalább egyszer megismételjük.

A gyógyszerkészítmények formálása során az (I) általános képletű vegyületet és az anti-neoplasztikus hatóanyagot elhelyezhetjük ugyanabban a tárolóeszközben is, de előnyösen a kétféle hatóanyagot különböző tárolóeszközökben helyezzük el. Amennyiben mindkét hatóanyagot oldat formájában adjuk be, a hatóanyagok oldatait egyidejű beadásra alkalmas infúziós/injekciós rendszerekben vagy egymás utáni (tandem) elrendezésben alkalmazhatjuk.

Az (I) általános képletű vegyület és az anti-neoplasztikus hatóanyag egyidejű vagy eltérő időben történő beadásának elősegítése érdekében egy olyan készletet — kit — készítünk, amely egy olyan tárolóeszközből, például dobozból, karton- vagy egyéb dobozból, egyedi palackból, zacskóból, fiolából vagy egyéb tárolóeszközből áll, amely magában foglalja az (I) általános képletű vegyület parenteralis beadás esetén hatásos mennyiségét és az anti-neoplasztikus hatóanyag parenteralis beadás esetén hatásos mennyiségét is. A készletet előállíthatjuk olyan formában is, amelyben a két hatóanyag adott esetben liofilizált por formájában azonos vagy különálló, rekonstitúcióra szolgáló tárolóeszközökben van elhelyezve. Az ilyen elrendezés esetén az anti-neoplasztikus hatóanyagot és a találmány szerinti vegyületet egymástól elkülönítve, két tárolóeszközbe is csomagolhatjuk, illetve együtt liofilizálva a hatóanyagok porkeverékét egyetlen tárolóeszközben is elhelyezhetjük.

Amennyiben mindkét hatóanyagot oldat formájában alkalmaz-

zuk, az oldatokat egyidejű beadásra alkalmas infúziós/injekciós rendszerekben vagy egymás utáni (tandem) elrendezésben alkalmazhatjuk. Például az (I) általános képletű vegyület intravénásan injektálható formában, illetve egy olyan infúziós zacskóban lehet, amely csövön keresztül hozzákapcsolódik egy, az anti-neoplasztikus hatóanyagot tartalmazó második infúziós zacskóhoz. Az ilyen rendszerek alkalmazása esetén a először bolusz típusú injekció vagy infúzió útján beadjuk az (I) általános képletű vegyületet, majd ezt követően infúzióval adjuk be az anti-neoplasztikus hatóanyagot.

A vegyületeket számos olyan vizsgálatban tesztelhetjük, amely alkalmas annak a vegyületkoncentrációnak a meghatározására, amely egy adott farmakológiai hatás eléréséhez szükséges.

A VITRONEKTION KÖTÉS GÁTLÁSA

[³H]-SK&F-107260 szilárd fázisú kötése $\alpha_V\beta_3$ -hoz

2 mM kalcium-kloridot és 1 % oktil-glükózidot tartalmazó T pufferben lévő, 0,1-0,3 mg/ml koncentrációjú humán placenta vagy humán vérlemez $\alpha_V\beta_3$ -at meghígítottunk olyan T pufferrel, amely 1 mM kalcium-kloridot, 1 mM mangán(II)-kloridot, 1 mM magnézium-kloridot (A puffer) és 0,05 % nátrium-azidot tartalmazott, majd 0,1 ml/lyuk mennyiségben azonnal 96 lyukú ELISA lemezekre (Corning, New York, NY, Amerikai Egyesült Államok) vittük az anyagot. Minden egyes lyukhoz hozzáadtunk 0,1-0,2 μ g $\alpha_V\beta_3$ -at. A lemezeket egy éjszakán keresztül 4 °C hőmérsékleten inkubáltuk. A kísérlet ezen fázisában a sejteket az A pufferrel egyszer mostuk, majd bovin-szérumalbumin ugyanezen pufferrel

készített 3,5 % koncentrációjú oldatának 0,1 ml-ét adtuk a sejtekhez, és ezt követően egy órán keresztül szobahőmérsékletű inkubációt végeztünk. Az inkubálás után a lyukakat teljesen leszívattuk és 0,2 ml A pufferrel kétszer mostuk.

A vegyületeket 100 %-os dimetil-szulfoxidban oldva 2 mM-os törzsoldatot állítottunk elő, amelyet a kötési pufferrel [15 mM Tris-HCl (pH 7,4), 100 mM nátrium-klorid, 1 mM kalcium-klorid, 1 mM mangán(II)-klorid, 1 mM magnézium-klorid] meghígítva a vegyület 100 μ M végkoncentrációjú oldatát nyertük. Ezt az oldatot ezt követően a vegyület kívánt végkoncentrációjára hígítottuk. A jelzetlen antagonisták különféle koncentrációit (0,001-100 μ M) triplikátumban hozzáadtuk a lyukakhoz, majd ezt követően 5,0 nM [3 H]-SK&F-107260-at (65-86 Ci/mmol) adtunk a lyukakhoz.

A lemezeket egy órán keresztül szobahőmérsékleten inkubáltuk. Az inkubálás után a lyukakat teljesen leszívattuk, majd 0,2 ml jéghideg A pufferrek egyszer mostuk. A receptorokat 0,1 ml 1 %-os SDS-sel szolubilizáltuk, majd meghatároztuk a kötött [3 H]-SK&F-107260 mennyiségét; ennek során egy Beckman LS Liquid Scintillation Counter-ben 3 ml Ready Safe oldatot adtunk a szolubilizált receptorhoz, majd 40 %-os teljesítmény mellett folyadékszintillációs számlálást végeztünk. A [3 H]-SK&F-107260 nonspecifikus kötését 2 μ M SK&F-107260 jelenlétében határoztuk meg, amelynek értéke következetesen kisebb volt, mint a teljes radioligand input 1 %-a. Az IC_{50} (az antagonistának a [3 H]-SK&F-107260 kötését 50 %-kal gátló koncentrációjának) értékét egy olyan, nemlineáris, legkisebb négyzetek szerinti görbeillesztéses módszerrel határoztuk meg, amelyet a LUNDON-2 prog-

rammal módosítottunk. Az antagonistá disszociációs állandójának (K_i) értékét a következő egyenlet alapján számítottuk ki:

$$K_i = IC_{50} / (1 + L/K_d)$$

ahol L a [3H]-SK&F-107260 koncentrációja, és K_d a [3H]-SK&F-107260 disszociációs állandója.

A találmány szerinti vegyületek a körülbelül 0,060 mikromol és körülbelül 0,0005 mikromol közötti koncentrációtartományban gátolják a vitronektinnek az SK&F-107260-hoz történő kötődését.

A találmány szerinti vegyületeket az *in vitro* és *in vivo* csontreszorpcióra nézve is teszteltük. Ezeket a vizsgálatokat a csontképződés gátlásának értékelésére vonatkozó, a szakterületen jól ismert, standard tesztekkel hajtottuk végre. Ilyen például az 528 587. számú európai szabadalmi bejelentésben ismertetett lyukképződési (pit formation) vizsgálat, amely elvégezhető a patkány osteoclastok helyett humán osteoclastokkal és az ovariectomizált patkány modellben is [Wronski et al., CELLS AND MATERIALS, Sup. 1, 69-74 (1991)].

A vascularis simaizomsejtek migrációjának vizsgálata

Patkány vagy humán aorta simaizomsejteket használtunk. A sejtmigrációt egy Transwell sejttenyésztő kamrában figyeltük meg; a vizsgálatban 8 μm -es pórusméretű polikarbonát membránt (Costar) alkalmaztunk. A szűrő alsó felületét vitronektinnel vontuk be. A sejteket $2,5-5,0 \times 10^6$ sejt/ml koncentrációban 0,2 %

bovin-szérumalbuminnal kiegészített DMEM-ben szuszpendáltuk és a tesztvegyületek különböző koncentrációival 20 °C hőmérsékleten 20 percen keresztül előkezeltük. Kontrollként önmagában az oldószert alkalmaztuk. A kamra felső rekeszébe 0,2 ml sejtszuszenziót helyeztünk. A kamra alsó rekesze a 0,2 % bovin-szérumalbuminnal kiegészített DMEM 0,6 ml-ét tartalmazta. Inkubációt végeztünk a következő körülmények között: 37 °C; 95 % levegő/5 % szén-dioxid; 24 óra. Az inkubálás után a szűrő felső felületén lévő nemmigrált sejteket óvatos kaparással eltávolítottuk. A szűrőt ezt követően metanolban fixáltuk, majd 10 % Giemsa festékkel megfestettük. A migrációt két úton mértük: a) megszámláltuk a szűrő alsó felére vándorolt sejtek számát; vagy b) a megfestett sejteket 10 %-os ecetsavval extraháltuk, majd 600 nm-nél meghatároztuk az abszorbanciát.

THYROPARATHYREOIDECTOMIZÁLT PATKÁNY MODELL

Valamennyi kísérleti csoport 5-6 hím Sprague-Dawley patkányból állt. A patkányokat a felhasználás előtt 7 nappal már az eladónál (Taconic Farms) parathyreoidectomizálták. Huszonnégy órával a felhasználás előtt fark vénapunkcióval heparinizált csövekbe vért vettünk, majd azonnal meghatároztuk a teljes vérben a cirkuláló ionizált kalciumkoncentrációt. Csak azokat az állatokat vontuk be a kísérletbe, amelyeknek az ionizált kalciumkoncentrációja < 1,2 mM/liter értékű volt (a mérést egy Ciba-Corning 634 kalcium-pH-analizátorral végeztük). A tesztanyag beuttatásához és a vérminták levételéhez a patkányokat benn maradó vénás és artériás katéterrel láttuk el. A patkányok

ezt követően csak kalciummentes táplálékot és ionmentesített vizet kaptak. Megmértük az alap kalciumkoncentrációkat, majd az állatoknak kontroll vivőanyagot vagy humán parathyroid hormon 1-34 peptidet (hPTH1-34, 1,25 mg/kg/óra, 0,1 % bovin-szérumalbumint tartalmazó fiziológiás sóoldatban; Bachem, Ca) vagy hPTH1-34 és tesztanyag keveréket adtunk be a vénás katéteren keresztül, külső fecskendőpumpa alkalmazásával végzett folyamatos intravénás injekcióval. Az infúzió 6-8 órás időtartamában kétóránként mértük valamennyi patkány calcaemiás válaszreakcióját.

HUMÁN OSTEOCLAST RESZORPCIÓS ÉS ADHÉZIÓS VIZSGÁLAT

Osteoclastoma szövetből származó normál humán osteoclastok alkalmazásával lyukreszorpció (pit resorption) és adhéziós vizsgálatokat fejlesztettünk és standardizáltunk. Az 1. vizsgálatot az osteoclast lyukterfogat lézer konfokális mikroszkópiával történő meghatározásához fejlesztettük ki. A 2. vizsgálatot egy olyan, nagyobb teljesítményű szkrínelés, amelyben kompetitív ELISA alkalmazásával a reszorpció során szabaddá váló kollagén fragmentumokat mérjük.

1. vizsgálat (lézer konfokális mikroszkópia alkalmazásával)

- Cseppfolyós nitrogénben tárolt, osteoclastoma-eredetű sejtszuspenziókból részleteket vettünk ki, majd a részleteket gyorsan 37 °C hőmérsékletre melegítettük, ezt követően pedig 1000 fordulat/perc sebességgel 4 percen keresztül 4 °C hőmérsékleten végzett centrifugálással RPMI-1640 médiumban egyszer

mostuk.

- A médiumot leszívattuk, majd a helyére RPMI-1640 médiummal 1:3 arányban meghígított rágcsáló anti-HLA-DR antitestet helyeztünk.
- A sejteket centrifugálás útján (1000 fordulat/perc, 5 perc, 4 °C) hideg RPMI-1640 médiummal kétszer mostuk, majd a mosott sejteket egy steril 15 ml-es centrifugacsőbe helyeztük. Egy javított Neubauer számlálókamrában meghatároztuk az egymagvú sejtek számát.
- Elegendő mennyiségű (5/egymagvú sejt), kecske anti-egér IgG-vel bevont mágneses gyöngyöt (Dynal, Great Neck, New York, Amerikai Egyesült Államok) kivettünk a tartóedényből, majd a gyöngyöket 5 ml friss médiumba helyeztük (ezzel mostuk le a toxikus azid antikoagulánst). A gyöngyöket egy mágnessel rögzítve eltávolítottuk a médiumot, amelyet ezt követően friss médiummal helyettesítettünk.
- A gyöngyöket összekevertük a sejtekkel, majd a szuszpenziót 30 percen keresztül jégen inkubáltuk. A szuszpenziót többször kevertük.
- A gyöngyökkel bevont sejteket egy mágnesen rögzítettük, a visszamaradó sejteket (az osteoclastban dús frakciót) pedig egy steril 50 ml-es centrifugacsőbe dekantáltuk.
- A befogott osteoclastok eltávolítása érdekében friss médiumot adtunk a gyöngyökkel bevont sejtekhez. ezt a mosási eljárást tízszer megismételtük. A gyöngyökkel bevont sejteket félretettük.
- Az osteoclastokat egy számlálókamrában megszámláltuk,

amelynek során a kamra mintával történő feltöltéséhez egy nagy átmérőjű, egyszer használatos Pasteur-pipettát alkalmaztunk.

- A sejteket centrifugálással üleptítettük, majd az osteoclastok sűrűségét 10 % magzati borjúsérummal és 1,7 g/liter nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kiegészített EMEM médiumban a megfelelő értékre állítottuk be (a megfelelő érték tumorról tumorra változik).
- A sejtszuspenzióból (kezelésenként) 3 ml-es részleteket dekantáltunk 15 ml-es centrifugacsövekbe. A sejteket centrifugálással pelletizáltuk.
- Minden csőbe bemértünk 3 ml (EMEM médiumban 50 μ M-ra hígított) megfelelő kezelőanyagot. A kezelőanyagok magukban foglalták a megfelelő vivőanyag kontrollokat, egy pozitív kontrollt (100 μ g/ml-re hígított 87MEM1) és egy izotóp kontrollt (100 μ g/ml-re hígított IgG2a). A csöveket 30 percen keresztül 37 °C hőmérsékleten inkubáltuk.
- A sejtek 0,5 ml-es részleteit egy 48 lyukú lemezben steril dentin metszetekre oltottuk, majd a lemezt 2 órán keresztül 37 °C hőmérsékleten inkubáltuk. Minden kezelést négyszeres ismétlésben hajtottunk végre.
- A metszeteket meleg PBS-sel (hat lyukú lemezben 10 ml/lyuk) hatszor mostuk, majd a metszeteket friss kezelőanyagba vagy kontrollba helyeztük. A metszeteket 48 órán keresztül 37 °C hőmérsékleten inkubáltuk.

Tartarát rezisztens sav foszfatáz (trap) eljárás (az osteoclast eredetű sejtek szelektív festése)

- A metszeteket foszfátpufferelt fiziológiás sóoldatban mostuk, majd 2 %-os glutaraldehydben (oldószer: 0,2 M nátrium-ka-kodilát) 5 percen keresztül fixáltuk.
- A metszeteket vízzel mostuk, majd TRAP pufferben [0,5 mg/ml naftol AS-BI foszfát *N,N*-dimetil-formamidban oldva és összekeverve 10 mM nátrium-tartarátot tartalmazó 0,25 M citrátpufferrel (pH 4,5)] 5 percen keresztül 37 °C hőmérsékleten inkubáltuk.
- Hideg vizes mosás után a metszeteket 1 mg/ml szilárd gránátvöröst (fast red garnet) tartalmazó hideg acetátpufferben 4 percen keresztül 4 °C hőmérsékleten inkubáltuk.
- A puffer feleslegét leszívattuk, majd a metszeteket egy vizes mosás után levegőn szárítottuk.
- A TRAP pozitív osteoclastokat (téglavörös/bíborszínű csapadék) világos látóterű mikroszkópiával megszámláltuk, majd ultrahangkezeléssel eltávolítottuk a dentin felületéről.
- A lyukterfogatokat egy Nikon/Lasertec ILM21W konfokális mikroszkóp alkalmazásával határoztuk meg.

2. vizsgálat (ELISA alkalmazásával)

A vegyületek szkríneléséhez az 1. vizsgálat első 9 lépésében ismertetetteknek megfelelően dúsítottuk és preparáltuk a humán osteoclastokat. Az egyértelmű értelmezés érdekében az alábbiakban megismételjük az említett lépéseket.

- Cseppfolyós nitrogénben tárolt, osteoclastoma-eredetű sejtszuszpenziókból részleteket vettünk ki, majd a részleteket gyorsan 37 °C hőmérsékletre melegítettük, ezt követően pedig

1000 fordulat/perc sebességgel 4 percen keresztül 4 °C hőmérsékleten végzett centrifugálással RPMI-1640 médiumban egyszer mostuk.

- A médiumot leszívattuk, majd a helyére RPMI-1640 médiummal 1:3 arányban meghígított rágcsáló anti-HLA-DR antitestet helyeztünk.
- A sejteket centrifugálás útján (1000 fordulat/perc, 5 perc, 4 °C) hideg RPMI-1640 médiummal kétszer mostuk, majd a mosott sejteket egy steril 15 ml-es centrifugacsőbe helyeztük. Egy javított Neubauer számlálókamrában meghatároztuk az egymagvú sejtek számát.
- Elegendő mennyiségű (5/egymagvú sejt), kecske anti-egér IgG-vel bevont mágneses gyöngyöt (Dynal, Great Neck, New York, Amerikai Egyesült Államok) kivettünk a tartóedényből, majd a gyöngyöket 5 ml friss médiumba helyeztük (ezzel mostuk le a toxikus azid antikoagulánst). A gyöngyöket egy mágnessel rögzítve eltávolítottuk a médiumot, amelyet ezt követően friss médiummal helyettesítettünk.
- A gyöngyöket összekevertük a sejtekkel, majd a szuszpenziót 30 percen keresztül jégen inkubáltuk. A szuszpenziót többször kevertük.
- A gyöngyökkel bevont sejteket egy mágnesen rögzítettük, a visszamaradó sejteket (az osteoclastban dús frakciót) pedig egy steril 50 ml-es centrifugacsőbe dekantáltuk.
- A befogott osteoclastok eltávolítása érdekében friss médiumot adtunk a gyöngyökkel bevont sejtekhez. ezt a mosási eljárást tízszer megismételtük. A gyöngyökkel bevont sejteket fél-

retettük.

- Az osteoclastokat egy számlálókamrában megszámláltuk, amelynek során a kamra mintával történő feltöltéséhez egy nagy átmérőjű, egyszer használatos Pasteur-pipettát alkalmaztunk.
- A sejteket centrifugálással ülepitettük, majd az osteoclastok sűrűségét 10 % magzati borjúsérummal és 1,7 g/liter nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kiegészített EMEM médiumban a megfelelő értékre állítottuk be (a megfelelő érték tumorról tumorra változik).

Az 1. vizsgálatban ismertetett eljárással ellentétben a vegyületeket az alábbiaknak megfelelően négy dózisban szkríneltük az IC₅₀ érték megállapításához.

- Az osteoclast preparátumokat a tesztvegyület 4 dózisával, illetve kontrollokkal 30 percen keresztül 37 °C hőmérsékleten preinkubáljuk.
- A készítményeket ezt követően egy 48 vájatú szövettenyésztő lemez vájataiban borjú corticalis csontmetszetekre oltjuk, majd 37 °C hőmérsékleten további kétórás inkubálást végzünk.
- A nemtapadó sejtek eltávolítása érdekében a csontmetszeteket meleg foszfátpufferelt fiziológiás sóoldattal (phosphate buffered saline; PBS) hatszor mossuk, majd visszahelyezzük egy 48 vájatú lemez friss vegyületet vagy kontrollt tartalmazó vájataiba.
- Ezt követően a szövettenyésztő lemezt 48 órán át 37 °C-on inkubáljuk.
- Az egyes vájatok felülúszóit külön csövekbe leszívátjuk, majd egy olyan kompetitív ELISA alkalmazásával szkríneljük,

amely alkalmas a reszorpciós folyamat során felszabaduló kollagén peptid detektálására. Az ilyen ELISA kereskedelmi forgalomban beszerezhető termék (Osteometer, Dánia), amely egy, az I. típusú kollagén $\alpha 1$ -láncának karboxi-terminális telopeptidjében lévő 8 aminosavból álló szekvenciával (Glu-Lys-Ala-His-Asp-Gly-Gly-Arg) specifikusan reagáló nyúl antitestet tartalmaz. Az eredményeket a vivőanyag kontrollhoz viszonyítva a reszorpció százalékos gátlásának formájában fejezzük ki.

HUMÁN OSTEOCLAST ADHÉZIÓS VIZSGÁLAT

A vegyületek szkríneléséhez az 1. vizsgálat első 9 lépésében ismertetetteknek megfelelően dúsítottuk és preparáltuk a humán osteoclastokat. Az egyértelmű értelmezés érdekében az alábbiakban megismételjük az említett lépéseket.

- Cseppfolyós nitrogénben tárolt, osteoclastoma-eredetű sejtszuszpenziókból részleteket vettünk ki, majd a részleteket gyorsan 37 °C hőmérsékletre melegítettük, ezt követően pedig 1000 fordulat/perc sebességgel 4 percen keresztül 4 °C hőmérsékleten végzett centrifugálással RPMI-1640 médiumban egyszer mostuk.
- A médiumot leszívattuk, majd a helyére RPMI-1640 médiummal 1:3 arányban meghígított rágcsáló anti-HLA-DR antitestet helyeztünk.
- A sejteket centrifugálás útján (1000 fordulat/perc, 5 perc, 4 °C) hideg RPMI-1640 médiummal kétszer mostuk, majd a mosott sejteket egy steril 15 ml-es centrifugacsőbe helyeztük. Egy javított Neubauer számlálókamrában meghatároztuk az egymag-

vú sejtek számát.

- Elegendő mennyiségű (5/egymagvú sejt), kecske anti-egér IgG-vel bevont mágneses gyöngyöt (Dynal, Great Neck, New York, Amerikai Egyesült Államok) kivettünk a tartóedényből, majd a gyöngyöket 5 ml friss médiumba helyeztük (ezzel mostuk le a toxikus azid antikoagulánst). A gyöngyöket egy mágnessel rögzítve eltávolítottuk a médiumot, amelyet ezt követően friss médiummal helyettesítettünk.
- A gyöngyöket összekevertük a sejtekkel, majd a szuszpenziót 30 percen keresztül jégen inkubáltuk. A szuszpenziót többször kevertük.
- A gyöngyökkel bevont sejteket egy mágnesen rögzítettük, a visszamaradó sejteket (az osteoclastban dús frakciót) pedig egy steril 50 ml-es centrifugacsőbe dekantáltuk.
- A befogott osteoclastok eltávolítása érdekében friss médiumot adtunk a gyöngyökkel bevont sejtekhez. ezt a mosási eljárást tízszer megismételtük. A gyöngyökkel bevont sejteket félretettük.
- Az osteoclastokat egy számlálókamrában megszámoltuk, amelynek során a kamra mintával történő feltöltéséhez egy nagy átmérőjű, egyszer használatos Pasteur-pipettát alkalmaztunk.
- A sejteket centrifugálással üleptítettük, majd az osteoclastok sűrűségét 10 % magzati borjúsérummal és 1,7 g/liter nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kiegészített EMEM médiumban a megfelelő értékre állítottuk be (a megfelelő érték tumorról tumorra változik).
- Osteoclastoma-eredetű osteoclastokat a tesztvegyület 4 dó-

zisával, illetve kontrollokkal 30 percen keresztül 37 °C hőmérsékleten preinkubálunk.

- A sejteket osteopontin-bevonatú (2,5 µg/ml humán vagy patkány osteopontin) metszetekre oltjuk, majd 37 °C hőmérsékleten további kétórás inkubálást végzünk.
- A nemtapadó sejtek eltávolítása érdekében a csontmetszeteket foszfátpufferelt fiziológiás sóoldattal (phosphate buffered saline; PBS) erőteljesen mossuk, majd metszeteken maradt sejteket aceconban fixáljuk.
- Az osteoclastokat az ilyen fenotípusú sejtek szelektív markereként használható tartarát-rezisztens sav foszfataáz (TRAP) számára megfestjük, majd optikai mikroszkóppal számlálást végzünk. Az eredményeket a vivőanyag kontrollhoz viszonyítva az adhézió százalékos gátlásának formájában fejezzük ki.

SEJTADHÉZIÓS VIZSGÁLAT

Sejtek és sejtenyésztés

Humán embrió vesesejteket (HEK293 sejteket) szereztünk be az ATCC-től (katalógusszám: CRL 1573). A sejteket Earl-sókat, 10 % magzati borjú szérumot, 1 % glutamint és 1 % penicillin-streptomicint tartalmazó EMEM-ben (Earl's minimal essential medium) tenyésztettük.

Konstrukciók és transzfekciók

Egy CMV promotert és egy G418 szelektálható markert tartalmazó pCDN vektor [Aiyar et al. (1994)] EcoRI-EcoRV klónozó helyeibe blunt end kapcsolással az α_v alegységnek egy 3,2 kb EcoRI-KpnI fragmentumát és a β_3 alegységnek egy 2,4 kb XbaI-

-Xhoi fragmentumát inszertáltuk. A stabil expresszióhoz 80×10^6 HEK293 sejtet Gene Pulser [Hensley et al. (1994)] alkalmazásával $\alpha_v\beta_3$ konstrukciókkal (20 μ g DNS alegységenként) elektrotranszformáltunk, majd a sejteket 100 mm-es lemezekre helyeztük (5×10^5 sejt/lemez). Negyvennyolc óra elteltével a tenyésztőközeget kiegészítettük 450 μ g/ml Geniticcinnel (G418 Sulfate, GIBCO-BRL, Bethesda, Maryland, Amerikai Egyesült Államok). A sejteket addig tartottuk a szelekciós médiumban, amíg a telepek vizsgálható nagyságot értek el.

A transzfektált sejtek immunocitokémiai analízise

Annak meghatározásához, hogy a HEK293 transzfektánsok expresszálták-e a vitronektin receptort, a sejteket centrifugálással mikroszkóp üveglemezre rögzítettük, acetonban 2 percen keresztül szobahőmérsékleten fixáltuk és levegőn szárítottuk. Az $\alpha_v\beta_3$ komplexre specifikus 23C6 monoklonális antitesttel szembeni specifikus reaktivitást egy standard indirekt immunofluoreszcenciás eljárással igazoltuk.

Sejtadhéziós vizsgálatok

Corning 96 vájatú ELISA lemezeket előzetesen egy éjszakán keresztül 4 °C-on 0,1 ml humán vitronektinnel (0,2 μ g/ml RPMI médiumban) vontunk be. A kísérlet megkezdésekor a lemezeket RPMI médiummal egyszer mostuk, majd RPMI médiummal készített 3,5 % bovin-szérumalbuminnal egy órán keresztül szobahőmérsékleten blokkoltuk. Transzfektált 293 sejteket 20 mM Hepes-szel, pH 7,4 és 0,1 % bovin-szérumalbuminnal kiegészített RPMI médiumban $0,5 \times 10^6$ sejt/ml sejtsűrűséggel szuszpendáltunk. Minden egyes vájatba bemértük a sejtszuspenzió 0,1 ml-ét, majd külön-

féle $\alpha_v\beta_3$ antagonisták jelenlétében vagy ilyen antagonisták nélkül egy órán keresztül 37 °C-on inkubáltuk a lemezeket. Az inkubálás után a vájatokhoz 0,025 ml 10 %-os formaldehidoldatot (pH 7,4) adtunk, és a sejteket szobahőmérsékleten 10 percen keresztül fixáltuk. A lemezeket 0,2 ml RPMI médiummal háromszor mostuk, majd az megtapadt (adherens) sejteket 0,1 ml 0,5 toluidin-kékkel 20 percen keresztül szobahőmérsékleten megfestettük. Ionmentes vízzel végzett erőteljes mosással távolítottuk el a festék feleslegét. A sejtekbe beépült toluidin-kéket 0,1 ml 50 mM hidrogén-kloridot tartalmazó 50 %-os etanollal eluáltuk. A sejtadhézió mennyiségi értékelését mikrotiter lemezleolvasón (Titertek Multiskan MC, Sterling, Virginia, Amerikai Egyesült Államok), 600 nm optikai sűrűség mellett végeztük.

Szilárd fázisú $\alpha_v\beta_5$ kötési vizsgálat

Az $\alpha_v\beta_5$ vitronektin receptort humán placentából tisztítottuk. A receptorpreparátumot A. pufferrel (50 mM Tris-HCl, pH 7,5, 100 mM nátrium-klorid, 1 mM kalcium-klorid, 1 mM mangán-(II)-klorid, 1 mM magnézium-klorid) meghígítottuk, majd 0,1 ml/vájat mennyiségben azonnal 96 vájatú ELISA lemezekre helyeztük. A lemezeket egy éjszakán keresztül 4 °C-on inkubáltuk. A kísérlet kezdetekor a vájatokat az A. pufferrel egyszer mostuk, majd A. pufferrel készített 3,5 % bovin-szérumalbumin 0,1 ml-ével egy órán át szobahőmérsékleten inkubáltuk. Az inkubálás után a vájatokat teljesen leszívattuk és 0,2 ml A. pufferrel kétszer mostuk.

Egy [^3H]-SK&F-107260 kompetíciós vizsgálat során előbb különféle koncentrációkban (0,001-100 μM) jelzetlen antagonis-

tákat, majd ezt követően 5,0 nM [³H]-SK&F-107260-at adtunk a vájatokhoz. A lemezeket egy órán keresztül szobahőmérsékleten inkubáltuk. Az inkubálás után a vájatoskat teljesen leszívattuk és vájatról-vájatra 0,2 ml jéghideg A. pufferrel egyszer mostuk. A receptorokat 0,1 ml 1 % SDS-sel szolubilizáltuk, majd meghatároztuk a kötött [³H]-SK&F-107260 mennyiségét; ennek során egy Beckman LS Liquid Scintillation Counter-ben 3 ml Ready Safe oldatot adtunk a szolubilizált receptorhoz, majd 40 %-os teljesítmény mellett folyadékszintillációs számlálást végeztünk. A [³H]-SK&F-107260 nonspecifikus kötését 2 µM SK&F-107260 jelenlétében határoztuk meg, amelynek értéke következetesen kisebb volt, mint a teljes radioligand input 1 %-a. Az IC₅₀ (az antagonistának a [³H]-SK&F-107260 kötését 50 %-kal gátló koncentrációjának) értékét egy olyan, nemlineáris, legkisebb négyzetek szerinti görbeillesztéses módszerrel határoztuk meg, amelyet a LUNDON-2 programmal módosítottunk. Az antagonista diszszociációs állandójának (K_i) értékét a következő egyenlet alapján számítottuk ki:

$$K_i = IC_{50} / (1 + L/K_d)$$

ahol L a [³H]-SK&F-107260 koncentrációja, és K_d a [³H]-SK&F-107260 disszociációs állandója.

AZ RGD ÁLTAL KÖZVETÍTETT GPIIb-IIIa KÖTÉS GÁTLÁSA

Az GPIIb-IIIa tisztítása

Tíz egység lejárt felhasználhatósági idejű (a Vöröskeresztől kapott) humán vérlemezkét lizáltunk, amelynek során a

vérlemezkeket 3 % oktil-glükozid, 20 mM Tris-HCl (pH 7,4), 140 mM nátrium-klorid, 2 mM kalcium-klorid elegyben 2 órán keresztül 4 °C hőmérsékleten lassan kevertettük. A lizátumot egy órán keresztül 100 000 g mellett centrifugáltuk. A kapott felülúszót felvittük egy olyan, 5 ml-es lentil-lektin Sepharose 4B oszlop-ra (E.Y. Labs), amelyet előzetesen 20 mM Tris-HCl (pH 7,4), 100 mM nátrium-klorid, 2 mM kalcium-klorid, 1 % oktil-glükozid eleggyel (A pufferrel) ekvilibráltunk. Kétórás inkubálás után az oszlopot 50 ml hideg A pufferrel mostuk. A lektin által visszatartott GPIIb-IIIa-t 10 % dextrózt tartalmazó A pufferrel eluáltuk. Valamennyi eljárási lépést 4 °C hőmérsékleten hajtottuk végre. Az SDS poliakrilamid-gélelektroforézis szerint az így nyert GPIIb-IIIa tisztasága 95 %-nál nagyobb volt.

A találmány szerinti előnyös vegyületek a vitronektin receptor iránt legalább tízszer nagyobb affinitást mutatnak, mint a fibrinogén receptor iránt. A legelőnyösebb vegyületeknél ez az aktivitási arány nagyobb, mint 100:1.

Az önmagukban vagy egy anti-neoplasztikus hatóanyaggal kombináltan alkalmazott (I) általános képletű vegyületek hatékonyságát számos transzplantálható egér tumormodellel meghatározhatjuk (az ilyen modellekre nézve lásd például az 5 004 758. és az 5 633 016. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást).

Az alábbi példák a találmány szerinti vegyületek előállítását és felhasználását illusztrálják; a példák nem korlátozzák

a találmány oltalmi körét, illetve terjedelmét. Az ezen a területen jártas szakember számára nyilvánvaló, hogy számos további megoldásra van lehetőség.

Általános információk a kémiai példákhoz

A magmágneses rezonanciaspektrumokat 250, 300 vagy 400 MHz-en vettük fel. A tetrametil-szilán (TMS) belső standardhoz képest az alacsonyabb térerő irányában történő kémiai eltolódások (δ) értékeit ppm (parts per million) egységekben adjuk meg. Az NMR adatok esetén alkalmazott rövidítések jelentései a következők: s = szingulett; d = dublett; t = triplett; q = kvar-tett; m = multiplt; dd = dublettek dublettje; dt = triplettek dublettje; app = látszólagos; br = széles. J az NMR csatolási állandót jelenti, amelyet Hertz (Hz) egységben fejezünk ki. CDCl_3 jelentése deuterio-kloroform; DMSO-d_6 jelentése hexadeutero-dimetil-szulfoxid; és CD_3OD jelentése tetradeutero-metanol. Az infravörös (IR) spektrumokat transzmissziós üzemmódban vettük fel, és a sávok helyzetét inverz hullámszámként, cm^{-1} egységben adjuk meg. A tömegspektrumokat gyors atom bombázásos (FAB) vagy elektronszórásos (ES) technikával vettük fel. Az elementáranalíziseket saját magunk végeztük, illetve a következő helyen végeztettük el: Quantitative Technologies Inc., Whitehouse, New Jersey, Amerikai Egyesült Államok. Az olvadáspontokat egy Thomas-Hoover olvadáspont berendezéssel határoztuk meg; az olvadáspontok korrigálatlanok. Valamennyi hőmérsékleti értéket Celsius-fok ($^{\circ}\text{C}$) egységben adjuk meg.

A vékonyréteg-kromatográfiához Analtech Silica Gel GF és

E. Merck Silica Gel 60 F-254 lemezeket használtunk. A gyors-oszlop-kromatográfiát és a gravitációs oszlopkromatográfiát egyaránt E. Merck Kieselgel 60 (230-400 mesh) szilikagéllel végeztük. Az analitikai és a preparatív HPLC elválasztásokat Rainin és Beckman kromatográfokon hajtottuk végre. ODS jelentése oktadecil-szilil-derivatizált szilikagél kromatográfiás hordozó. 5 μ Apex-ODS egy 5 μ m-es névleges részecskeméretű oktadecil-szilil-derivatizált szilikagél kromatográfiás hordozót jelent (gyártója: Jones Chromatography, Littleton, Colorado, Amerikai Egyesült Államok). YMC ODS-AQ[®] egy ODS kromatográfiás hordozót jelent (az YMC Co. Ltd. Kyoto, Japán regisztrált védjegye). PRP-1[®] egy polimer sztirol/divinil-benzol kromatográfiás hordozót jelent (a Hamilton Co., Reno. Nevada, Amerikai Egyesült Államok regisztrált védjegye). Celite[®] egy savval mossott diatómaföld kovásvából álló szűrési segédanyagot jelent (a Manville Corp., Denver, Colorado, Amerikai Egyesült Államok regisztrált védjegye).

1. intermedier-előállítási példa

A [6-(metil-amino)-2-piridil]-etanol előállítása

a) 2-[(terc-Butoxi-karbonil)-amino]-6-pikolin

21,63 g (200 mmol) 2-amino-6-pikolin és 52,38 g (240 mmol) di(terc-butyl)-dikarbonát 200 ml metilén-dikloriddal készített oldatát rotációs vákuumbepárlóval 50 °C-on betöményítettük, majd a maradékot 21,5 órán keresztül 50 °C-on a rotációs vákuumbepárlón hagytuk forogni. Ezt követően a maradékot meghígítottuk 400 ml hexánnal, majd a keveréket szilikagélen szűrtük.

A szűrőt előbb hexánnal, majd 20:80 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeleggyel mostuk. A szűrletet betöményítettük, amelynek eredményeként világossárga olaj formájában kvantitatív kitermeléssel 41,48 g címvegyületet nyertünk, ami állás közben fokozatosan megszilárdult. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,40–7,65 (m, 2H), 6,80 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,50 (s, 9H). MS (ES) m/e 153 ($\text{M} + \text{H} - \text{C}_4\text{H}_9$) $^+$.

b) 2-[N-(*terc*-Butoxi-karbonil)-N-metil-amino]-6-pikolin

15,62 g (75 mmol) 2-[(*terc*-butoxi-karbonil)-amino]-6-pikolin és 9,3 ml (150 mmol) metil-jodid 75 ml vízmentes *N,N*-dimetil-formamiddal készített és hideg vízfürdővel 15 °C-ra hűtött oldatához néhány perc alatt részletekben hozzáadtunk 3,60 g (90 mmol) 60 tömeg%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperziót. A belső hőmérséklet 35 °C-ra emelkedett. Amikor a gázfejlődés intenzitása csökkent, a hideg vizes fürdőt eltávolítottuk, majd a reakciókeveréket 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a sötétsárga keveréket 300 ml jeges vízre öntöttük, majd háromszor 300 ml dietil-éterrel extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, kétszer 75 ml vízzel és 75 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékként kapott sárga olajat szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 7:93 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeleggyet alkalmaztunk. Halványsárga olaj formájában és 13,01 g mennyiségben (78 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,51 (látszólagos t,

1H), 7,37 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,50 (s, 9H). MS (ES) m/e 223 ($M + H$)⁺.

c) Etil-{6-[*N*-(*terc*-butoxi-karbonil)-*N*-metil-amino]-2-piridil}-acetát

19,5 ml (139,14 mmol) diizopropil-aminból és 46,4 ml (115,95 mmol) 2,5 M hexános butil-lítium-oldatból 350 ml vízmentes tetrahidrofuránban, argonatmoszféra alatt, 0 °C-on lítium-diizopropil-amid-oldatot állítottunk elő. Az oldatot -78 °C-ra hűtöttük, majd 10 perc alatt cseppenként hozzáadtuk 10,31 g (46,38 mmol) 2-[*N*-(*terc*-butoxi-karbonil)-*N*-metil-amino]-6-pikolin 46 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát. A lombikot további 2 ml vízmentes tetrahidrofuránnal öblítettük ki. A nancssárga oldatot 15 percen keresztül -78 °C-on kevertettük, majd gyorsan hozzáadtunk 6,2 ml (51,02 mmol) dietil-karbonátot. A vörös oldatot 15 percen át -78 °C-on kevertettük, majd a reakciót 175 ml félig telített, vizes ammónium-klorid-oldat hozzáadásával leállítottuk. A keveréket +5 °C-ra melegítettük, majd előbb 175 ml etil-acetáttal, ezt követően pedig kétszer 100 ml metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, 100 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékként kapott homályos, sárga olajat szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 15:85 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerelegyet alkalmaztunk. Világossárga olaj formájában és 10,72 g mennyiségben (79 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,51-7,63 (m, 2H), 6,91-7,03 (m, 1H), 4,19

(q, $J = 7,1, 5$ Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,51 (s, 9H). MS (ES) m/e 295 ($M + H$)⁺.

d) {6-[*N*-(*terc*-Butoxi-karbonil)-*N*-metil-amino]-2-piridil}-
-etanol

6,97 g (23,7 mmol) etil-{6-[*N*-(*terc*-butoxi-karbonil)-*N*-metil-amino]-2-piridil}-acetát 30 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához argonatmoszféra alatt keverés közben fecskendőből hozzáadtunk 7 ml (14 mmol) 2 M tetrahidrofurános lítium-[tetrahidrido-borát](1-)-oldatot. A (kezdetben exoterm) reakciókeveréket lassan refluxhőmérsékletre melegítettük, 16 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, ezt követően 0 °C-ra hűtöttük, majd 50 ml víz óvatos hozzáadásával leállítottuk a reakciót. A vizes keveréket 150 ml etil-acetáttal extraháltuk, a szerves fázist telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd betöményítettük. A maradékot szilikagélen gyorskromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 35:65 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Tiszta olaj formájában és 5,26 g mennyiségben (88 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,57 (m, 2H), 6,88 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,01 (t, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 1,53 (s, 9H). MS (ES) m/e 253,2 ($M + H$)⁺.

e) [6-(Metil-amino)-2-piridil]-etanol

17,9 g (71 mmol) {6-[*N*-(*terc*-butoxi-karbonil)-*N*-metil-amino]-2-piridil}-etanolhoz hozzáadtunk 200 ml 4 M dioxános hidrogén-klorid-oldatot. A reakciókeveréket egy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük (enyhe gázfejlődést figyeltünk



meg), majd szárazra pároltuk. A hidrokloridsó formájában lévő termék vákuumban megszilárdult. A szilárd anyagot feloldottuk 75 ml nátrium-kloriddal szaturált 1,0 M vizes nátrium-hidroxid-oldatban, majd az oldatot kétszer 200 ml dietil-éterrel extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd betöményítettük. Viaszos szilárd anyag formájában és 9,12 g mennyiségben (85 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,37 (t, 1H), 6,42 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,62 (széles s, 1H), 3,96 (t, 2H), 2,90 (d, $J = 5,2$ Hz, 3H), 2,84 (t, 2H). MS (ES) m/e 153 ($M + H$) $^+$.

2. intermedier-előállítási példa

A 2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)-1-etanol

előállítása

a) 2-(Pivaloil)-amino)-piridin

94,12 g (1 mol) 2-amino-piridin és 167,3 ml (1,2 mol) trietil-amin 1 liter metilén-dikloriddal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához cseppenként hozzáadtunk 135,5 ml (1,1 mol) pivaloil-kloridot. A fürdő felmelegedésével együtt a reakciókeveréket is hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. Tizennyolc óras keverés után a reakciókeveréket szűrtük, ezt követően a szűrletete egymást követően 1,5 liter vízzel és kétszer 1,5 liter telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, majd vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, végül pedig csökkentett nyomás alatt betöményítettük. Szürkésfehér,

szilárd anyag formájában és 183 g mennyiségben (103 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,28 (m, 2H), 8,00 (széles s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 1,31 (s, 9H). MS (ES) m/e 179 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Megjegyzés: az $^1\text{H-NMR}$ spektrum kis mennyiségű *terc*-butil-tartalmú szennyeződés jelenlétét mutatta, de a termék elég tiszta volt a következő lépésben történő felhasználáshoz.

b) 2-(Pivaloil-amino)-3-piridinkarbaldehyd

17,8 g (100 mmol) 2-(pivaloil)-amino)-piridin 250 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített és $-20\text{ }^\circ\text{C}$ -ra hűtött oldatához 30 perc alatt cseppenként hozzáadtunk 100 ml (250 mmol) 2,5 M hexános *n*-butil-lítium-oldatot. A fürdő felmelegedésével együtt a reakciókeveréket is hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. Tizennyolc órás keverést követően a reakciót 300 ml tetlített, vizes ammónium-klorid-oldat hozzáadásával leállítottuk, majd a vizes keveréket háromszor 400 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd betöményítettük. Az így nyert 22 g maradék a címvegyület és a 2-(pivaloil)-amino)-piridin 2:1 arányú keverékéből állt. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10,95 (széles s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 1,38 (s, 9H). MS (ES) m/e 207 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Megjegyzés: a fenti eljárás megismételtük úgy, hogy a *N,N*-dimetil-formamid 30,5 ml (275 mmol) 1-formil-piperidint alkalmaztunk; ebben az esetben 21 g mennyiségben a címvegyület és a 2-(pivaloil)-amino)-piridin 4:1 arányú keverékét nyertük.

c) 2-Amino-4-piridinkarbaldehyd

A b) lépésben kapott nyers 2-(pivaloil-amino)-3-piridin-karbaldehyd 43 grammját feloldottuk 500 ml 3 M sósavoldatban. Az oldatot refluxhőmérsékletre melegítettük, 18 óráb keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, ezt követően szobahőmérsékletre hűtöttük, majd szilárd kálium-karbonát óvatos hozzáadásával a pH-t 7-re állítottuk be. A vizes oldatot háromszor 500 ml etil-acetáttal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd betöményítettük. Vörösbarna, szilárd anyag formájában és 24,57 g mennyiségben (101 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,85 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 6,90 (széles s, 2H), 6,74 (m, 2H). MS (ES) m/e 123 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

d) 2-Metil-1,8-naftiridin

24,57 g c) lépésben nyert 2-amino-3-piridinkarbaldehyd 750 ml acetonnal készített oldatához hozzáadtunk 2,3 g (20 mmol) prolint. A reakciókeveréket refluxhőmérsékletre melegítettük, ezt követően 48 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd szobahőmérsékletre hűtöttük, szűrtük és betöményítettük. A maradékot szilikagéloszlopon gyorskromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 35:65 térfogatarányú aceton/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Narancssárga, szilárd anyag formájában és 18,5 g mennyiségben (a három lépésre vonatkoztatva 64 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,07 (m, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 2,80 (s, 3H). MS (ES) m/e 145 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

e) 2-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin

18,5 g (128 mmol) 2-metil-1,8-naftiridin, 5 g 10 tömeg%-os palládium/szén katalizátor és 150 ml abszolút etanol keverékét Parr-készülékben 103,5 kPa (15 psi) nyomású hidrogénatmoszféra alatt 24 órán keresztül rázattuk. Ezt követően a reakciókeveréket Celite® rétegen szűrtük, majd a szűrőréteget előbb abszolút etanollal, ezt követően pedig etil-acetáttal mostuk. A szűrletet szárazra pároltuk, amelynek eredményeként szürkésfehér, szilárd anyag formájában 99 %-os kitermeléssel 18,85 g címvegyületet nyertünk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,02 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,80 (széles s, 1H), 3,38 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,88 (m, 2H). MS (ES) m/e 149 ($M + H$)⁺.

f) 2-Metil-8-(terc-butoxi-karbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin

23,32 g (157 mmol) 2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin és 44,74 g (205 mmol) di(terc-butyl)-dikarbonát 750 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához cseppenként hozzáadtunk 205 ml (205 mmol) 1,0 M tetrahidrofurános lítium-(hexametil-diszilazid)-oldatot (LiHMDS). Harminc perccel a beadagolás befejezése után 500 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldat hozzáadásával leállítottuk a reakciót, majd a vizes keveréket háromszor 500 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd csökkentett nyomás alatt betöményítettük. A maradékot szilikagéloszlopon gyorskromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 40:60 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerelegyet alkalmaztunk. Világossárga olaj

formájában és 32,3 g mennyiségben (83 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,27 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,69-3,79 (m, 2H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,83-1,98 (m, 2H), 1,52 (s, 9H). MS (ES) m/e 249 ($M + H$) $^+$.

g) Etil-[8-(terc-butoxi-karbonil)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il]-acetát

47,7 ml (364 mmol) *N,N*-diizopropil-etil-amin 150 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához cseppenként hozzáadtunk 145,6 ml (364 mmol) 2,5 M hexános *n*-butil-lítium-oldatot. Az oldatot 15 percen keresztül kevertettük, ezt követően -78 °C-ra hűtöttük, majd cseppenként hozzáadtuk 32,3 g (130 mmol) 2-metil-8-(terc-butoxi-karbonil)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin és 56,8 ml (481 mmol) dietil-karbonát 400 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített oldatát. A reakciókeveréket 30 percen keresztül kevertettük, majd 500 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldat hozzáadásával leállítottuk a reakciót. A vizes keveréket szobahőmérsékletre melegítettük, majd háromszor 500 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd csökkentett nyomás alatt betöményítettük. A maradékot egy éjszakán keresztül nagyvákuumban szárítottuk, amelynek eredményeként világossárga olaj formájában és 42,52 g mennyiségben (102 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,35 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,75 (m, 4H), 2,72 (t, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,24 (m, 3H). MS (ES) m/e 321 ($M +$

H)⁺.

Megjegyzés: az ¹H-NMR spektrum a termékben kis mennyiségű dietil-karbonátot jelenlétét mutatta, de a termék elég tiszta volt a következő lépésben történő felhasználáshoz.

h) 2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)-1-etanol

42,52 g (130 mmol) etil-[8-(terc-butoxi-karbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il]-acetát 650 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához szobahőmérsékleten hozzáadtunk 65 ml (130 mmol) 2,0 M tetrahidrofurános lítium-[tetrahidrido-borát](1-)-oldatot. A reakciókeveréket refluxhőmérsékletre melegítettük, 18 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraltuk, ezt követően 0 °C-ra hűtöttük, majd 300 ml víz óvatos hozzáadásával leállítottuk a reakciót. A vizes keveréket 10 percen át kevertettük, majd háromszor 500 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd a szűrletet csökkentett nyomás alatt betöményítettük.

Az így nyert maradékot feloldottuk 300 ml metilén-dikloridban, majd az oldathoz szobahőmérsékleten lassan hozzáadtunk 300 ml 4 M dioxános hidrogén-klorid-oldatot. Négy órával később a reakciókeveréket csökkentett nyomás alatt betöményítettük. A maradékot felvettük 300 ml 1:1 térfogatarányú 1,0 M vizes nátrium-hidroxid-oldat/telített, vizes nátrium-klorid-oldat keverékben, majd háromszor 300 ml metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd a szűrletet csökkentett nyomás alatt betöményítettük. A maradékot felvettük 250 ml dietil-

-éterben, majd a keverékhez cseppenként 130 mmol 96 tömeg%-os hangyasavat adtunk. A képződött szilárd anyagot kiszűrtük, majd kétszer 50 ml dietil-éterrel mostuk. A szilárd anyagot feloldottuk 300 ml 1:1 térfogatarányú 1,0 M vizes nátrium-hidroxid-oldat/telített, vizes nátrium-klorid-oldat keverékben, majd az oldatot háromszor 300 ml metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd a szűrletet csökkentett nyomás alatt betöményítettük. Sárga, szilárd anyag formájában és 11,1 g mennyiségben (4 lépésre vonatkoztatva 48 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,05 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,90 (t, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 1,90 (m, 2H). MS (ES) m/e 179 ($M + H$) $^+$.

3. intermedier-előállítási példa

Az etil-($\pm$)-4-(4-hidroxi-fenil)-3-[4-(trifluor-metil)-fenil]-
-butanoát

a) *N*-Metil-*N*-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-acetamid

3,3 g (20 mmol) (4-metoxi-fenil)-ecetsav 75 ml vízmentes *N,N*-dimetil-formamiddal készített oldatához hozzáadtunk 1,95 g (20 mmol) *N*-metil-*N*-metoxi-amin-hidrokloridot, 3,1 ml (22 mmol) trietil-amint, 1,95 g (22 mmol) 1-hidroxi-benzotriazol-hidrátot ($\text{HOBt} \cdot \text{H}_2\text{O}$) és 2,7 g (22 mmol) *N*-etil-*N'*-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimid-hidrokloridot (EDC). Az oldatot egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd vákuumban betöményítettük. A maradékot feloldottuk 10 ml 5 tömeg%-os vizes

nátrium-karbonát-oldatban, majd az oldatot háromszor 20 ml metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd a szűrletet betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 3:97 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid oldószerkeletet alkalmaztunk. Fehér, szilárd anyag formájában és 1,54 g mennyiségben (37 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. MS (ES) m/e 210 ($M + H$)⁺.

b) 2-(4-Metoxi-fenil)-1-[3-(trifluor-metil)-fenil]-etanon

22,6 ml (29,5 mmol) 1,3 M tetrahydrofurános szek-butillítium-oldat és 50 ml vízmentes tetrahydrofurán elegyét -78 °C-ra hűtöttük, majd cseppenként hozzáadtuk 3,3 g (14,7 mmol) 4-bróm-benzotrifluorid 20 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített oldatát. Húsz perccel később a keverékhez cseppenként hozzáadtuk 1,5 g (7,4 mmol) *N*-metil-*N*-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-acetamid 20 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített oldatát. A reakciókeveréket egy órán keresztül kevertettük, majd 10 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldat hozzáadásával leállítottuk a reakciót. A keveréket szobahőmérsékletre melegítettük, háromszor 20 ml dietil-éterrel extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd a szűrletet betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 15:85 térfogatarányú térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Halványsárga, szilárd anyag formájában és 2,2 g mennyiségben (100 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. VRK R_f 0,81 (1,5:98,5 térfogatarányú térfogatarányú etil-ace-

tát/hexán). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

c) Etil-($\pm$)-4-(4-metoxi-fenil)-3-[4-(trifluor-metil)-fenil]-
-krotonát

350 mg (8,84 mmol) 60 tömeg%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperzió 30 ml vízmentes toluollal készített szuszpenziójához szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadtuk 2,0 g (8,84 mmol) trietil-foszfono-acetát 20 ml vízmentes toluollal készített oldatát. Tizenöt perccel később a keverékhez cseppenként hozzáadtuk 1,3 g (4,42 mmol) 2-(4-metoxi-fenil)-1-[3-(trifluor-metil)-fenil]-etanon 15 ml vízmentes toluollal készített oldatát. Az oldatot refluxhőmérsékletre melegítettük, 16 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, ezt követően 10 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldat hozzáadásával leállítottuk a reakciót, majd a vizes keveréket háromszor 20 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd a szűrletet betöményítettük. Két komponens keverékeként halvány-sárga olaj formájában és 2,2 g mennyiségben (56 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. VRK R_f 0,42, 0,44 (5:95 térfogatarányú etil-acetát/hexán). A terméket további tisztítás nélkül használtuk fel a következő lépésben.

d) Etil-($\pm$)-4-(4-metoxi-fenil)-3-[4-(trifluor-metil)-fenil]-
-butanoát

600 mg 10 tömeg%-os palládium/szén katalizátor és 50 ml abszolút etanol szuszpenziójához hozzáadtunk 2,2 g (6 mmol)

etil-(±)-4-(4-metoxi-fenil)-3-[4-(trifluor-metil)-fenil]-krotonátot. A reakciókeveréket Parr-készülékben szobahőmérsékleten 345 kPa (50 psi) nyomású hidrogénatmoszférában 4 órán keresztül rázattuk. Ezt követően a reakciókeveréket Celite® rétegen szűrtük, majd a szűrletet betöményítettük. Az előbbi reakciósort háromszor megismételtük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 35:65 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeveréget alkalmaztunk. Olaj formájában és 900 mg mennyiségben (56 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. VRK R_f 0,46 (5:95 térfogatarányú etil-acetát/hexán). ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,51 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,76 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,99 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,35-3,50 (m, 1H), 2,75-2,93 (m, 2H), 2,69 (dd, $J = 15,6, 6,4$ Hz, 1H), 2,60 (dd, $J = 15,6, 8,9$ Hz, 1H), 1,11 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

e) Etil-(±)-4-(4-hidroxi-fenil)-3-[4-(trifluor-metil)-fenil]-butanoát

450 mg (1,23 mmol) etil-(±)-4-(4-metoxi-fenil)-3-[4-(trifluor-metil)-fenil]-butanoát 5 ml metilén-dikloriddal készített és -10°C -ra hűtött oldatához hozzáadtunk 1,5 ml (1,48 mmol) bór-tribromidot. Három órával később 10 ml etanol óvatos hozzáadásával leállítottuk a reakciót, majd az oldatot szobahőmérsékletre melegítettük. Ezt követően a keveréket betöményítettük, a maradékot pedig szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 20:80 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeveréget alkalmaztunk. Sárga olaj formájában és 270 mg mennyiségben (63 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. VRK

R_f 0,22 (20:80 térfogatarányú etil-acetát/hexán).

4. intermediér-előállítási példa

A metil-3-(4-karboxi-1,3-oxazol-2-il)-4-{4-[(terc-butoxi)-karbonil]-oxi]-fenil)-butanoát előállítása

a) 4-Bróm-1-[(triizopropil-szilil)-oxi]-benzol

17,3 g (100 mmol) 4-bróm-fenol 100 ml vízmentes *N,N*-dimetil-formamiddal készített oldatához szobahőmérsékleten hozzáadtunk előbb 13,62 g (200 mmol) imidazolt, majd 22,5 ml (105 mmol) (triizopropil-szilil)-kloridot. A reakciókeveréket 4 órán keresztül kevertettük, ezt követően meghígítottuk 50 ml vízzel, majd háromszor 75 ml hexánnal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd a szűrletet betöményítettük. Tiszta olaj formájában és 32,23 g mennyiségben (100 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet, amit további tisztítás nélkül használtunk fel a következő lépésben. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,29 (d, J = 6 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 6 Hz, 2H), 1,12 (m, 3H), 1,09 (m, 18H).

b) Metil-3-[(benzil-oxi)-karbonil]-3-butenoát

20 g (139 mmol) metil-3-karboxi-3-butenoát, 17,2 mg (166 mmol) benzil-alkohol és 43,7 g (166 mmol) trifenil-foszfin 500 ml vízmentes *N,N*-dimetil-formamiddal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához hozzáadtunk 32,8 ml (166 mmol) diizopropil-azodikarboxilátot. A fürdő felmelegedésével együtt a reakciókeveréket is hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. Három órával később a reakciókeveréket betöményítettük, a maradékot pedig szil-

likagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 10:90 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Színtelen olaj formájában és 29,46 g mennyiségben (91 %-os ki-termeléssel) nyertük a címvegyületet. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,35 (m, 5H), 6,48 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,37 (s, 2H).

c) Metil-($\pm$)-4-{4-[(triizopropil-szilil)-oxi]-fenil-3-
-karboxi-butanoát

33,23 g (100 mmol) 4-bróm-1-[(triizopropil-szilil)-oxi]-benzol, 28,11 g (120 mmol) metil-3-[(benzil-oxi)-karbonil]-3-butenoát, 2,24 g (10 mmol) palládium(II)-acetát, 6,09 g (20 mmol) tri(*o*-tolil)-foszfin és 34,8 ml (200 mmol) *N,N*-diizopropil-etil-amin 350 ml propiononitrillel készített oldatát 3 ciklus evakuáció/nitrogéngáz öblítés alkalmazásával oxigénmentesítettük, ezt követően a reakciókeveréket refluxhőmérsékletre melegítettük, majd 18 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, végül pedig betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 10:90 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Az így nyert sárga olajat feloldottuk 100 ml 5:95 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletben, majd az oldatot 72 órán keresztül szobahőmérsékleten állni hagytuk. Ezt követően a keveréket szűrtük, majd a szűrletet betöményítettük, amelynek eredményeként az olefin izomerek keverékének a formájában a metil-($\pm$)-4-{4-[(triizopropil-szilil)-oxi]-fenil}-3-[(benzil-oxi)-karbonil]-3-butenoátot nyertük. A terméket azonnal felhasználtuk a következő lépésben.

Az előbbi olefin keveréket két részre osztottuk. Mindkét részt a következő módon reagáltattuk, majd szűrést követően egyesítettük a termékeket. Az olefin keveréket hozzáadtuk 7,4 g 10 tömeg%-os palládium/szén katalizátor és 100 ml etil-acetát szuszpenziójához. A keveréket 3 ciklus evakuáció/nitrogéngáz öblítés alkalmazásával oxigénmentesítettük, majd 345 kPa (50 psi) nyomású hidrogénatmoszféra alá helyeztük. Négy órával később a hidrogént eltávolítottuk, a keveréket Celite[®] rétegen szűrtük, majd a szűrletet betöményítettük. Ennek eredményeként tiszta olaj formájában és 24,64 g mennyiségben (89 %-os kitermeléssel) nyertük a metil-(±)-4-{4-[(triizopropil-szilil)-oxi]-fenil-3-karboxi-butanoát} címvegyületet. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,01 (d, J = 6 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 6 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 1,21 (m, 3H), 1,09 (m, 18H).

d) (±)-N-[2-{4-[(Triizopropil-szilil)-oxi]-benzil}-3-(metoxi-karbonil)-propionil]-szerin-benzil-észter

5,00 g (12,67 mmol) metil-(±)-3-karboxi-4-{4-[(triizopropil-szilil)-oxi]-fenil]-butanoát 60 ml vízmentes *N,N*-dimetil-formamiddal készített szobahőmérsékletű oldatához hozzáadtunk 3,52 g (15,21 mmol) szerin-benzil-észter-hidrokloridot, 2,06 g (15,21 mmol) 1-hidroxibenzotriazolt (HOBt), 5,3 ml (38,01 mmol) trietil-amint és 2,92 g (15,21 mmol) *N*-etil-*N'*-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimid-hidrokloridot (EDC). Tizennyolc órával később a reakciókeveréket betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 80:20 térfogatarányú térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet

alkalmaztunk. Ennek eredményeként halványsárga olaj formájában és 5,76 g mennyiségben (79 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. MS (ES) m/e 496 (M + H)⁺.

e) Metil-(±)-3-{4-[(benzil-oxi)-karbonil]-1,3-oxazolin-2-il}-4-{4-[(triizopropil-szilil)-oxi]-fenil}-butanoát

5,76 g (10,07 mmol) (±)-N-[2-{4-[(triizopropil-szilil)-oxi]-benzil}-3-(metoxi-karbonil)-propionil]-szerin-benzil-észter 50 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához hozzáadtunk 2,88 g (12,08 mmol) Burgess-reagenst. A reakciókeveréket refluxhőmérsékletre melegítettük, 2 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraltuk, majd szobahőmérsékletre hűtöttük és betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 35:65 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeveréket alkalmaztunk. Ennek eredményeként tiszta olaj formájában és 4,45 g mennyiségben (80 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. MS (ES) m/s 554 (M + H)⁺.

f) Metil-(±)-3-{4-[(benzil-oxi)-karbonil]-1,3-oxazolin-2-il}-4-{4-[(triizopropil-szilil)-oxi]-fenil}-butanoát

4,45 g (8,03 mmol) metil-(±)-3-{4-[(benzil-oxi)-karbonil]-1,3-oxazolin-2-il}-4-{4-[(triizopropil-szilil)-oxi]-fenil}-butanoát 40 ml metilén-dikloriddal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához hozzáadtunk előbb 1,4 ml (9,64 mmol) 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-ént, majd 0,95 ml (9,64 mmol) (triklór-metil)-bromidot. A fürdő felmelegedésével együtt a reakciókeveréket is hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. Tizennyolc óra letelével a reakciókeveréket betöményítettük, a maradékot pedig szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 20:80

térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként tiszta olaj formájában és 2,23 g mennyiségben (50 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. MS (ES) m/s 552 (M + H)⁺.

g) Metil-(±)-3-{4-[(benzil-oxi)-karbonil]-1,3-oxazolin-2-il}-4-(4-hidroxi-fenil)-butanoát

2,23 g (4,04 mmol) metil-(±)-3-{4-[(benzil-oxi)-karbonil]-1,3-oxazolin-2-il}-4-{4-[(triizopropil-szilil)-oxi]-fenil}-butanoát 20 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához hozzáadtunk 6,06 ml (6,06 mmol) 1,0 M tetrahidrofurános (tetrabutil-ammónium)-fluorid-oldatot. Két órával később a reakciókeveréket meghígítottuk 10 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldattal, majd a vizes keveréket háromszor 15 ml metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd a szűrletet betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 40:60 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként szürkésfehér, szilárd anyag formájában és 1,4 g mennyiségben (88 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. MS (ES) m/s 396 (M + H)⁺.

h) Metil-(±)-3-{4-[(benzil-oxi)-karbonil]-1,3-oxazolin-2-il}-4-{4-[(terc-butoxi)-karbonil]-oxi}-fenil}-butanoát

700 mg (1,77 mmol) metil-(±)-3-{4-[(benzil-oxi)-karbonil]-1,3-oxazolin-2-il}-4-(4-hidroxi-fenil)-butanoát és 463 mg (2,12 mmol) di(terc-butyl)-dikarbonát 10 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített szobahőmérsékletű oldatához hozzáadtunk

0,17 ml (2,12 mmol) piridint. Tizennyolc órával később a reakciókeveréket betöményítettük. A maradékot hexánnal trituráltuk, majd kiszűrtük és vákuumban szárítottuk. Fehér, szilárd anyag formájában és 765 mg mennyiségben (87 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. MS (ES) m/s 496 (M + H)⁺.

i) Metil-3-(4-karboxi-1,3-oxazol-2-il)-4-{4-[(terc-butoxi-karbonil)-oxi]-fenil}-butanoát

765 mg (1,54 mmol) metil-(±)-3-{4-[(benzil-oxi)-karbonil]-1,3-oxazolin-2-il}-4-{4-[(terc-butoxi-karbonil)-oxi]-fenil}-butanoát és 164 mg 10 tömeg%-os palládium/szén katalizátor keverékét 3 ciklus evakuáció/nitrogéngáz öblítés alkalmazásával oxigénmentesítettük, majd 345 kPa (50 psi) nyomású hidrogénatmoszféra alá helyeztük. Négy órával később a hidrogént eltávolítottuk, a keveréket Celite[®] rétegen szűrtük, majd a szűrletet betöményítettük. Ennek eredményeként fehér, szilárd anyag formájában és 659 mg mennyiségben (100 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. MS (ES) m/s 811 (M + H)⁺.

5. intermedier-előállítási példa

A metil-(±)-3-[4-(trifluor-metil)-2-tiazolil]-4-(4-hidroxifenil)-butanoát előállítása

a) 2-(Ciano-metil)-4-(trifluor-metil)-tiazol

1,00 g (9,99 mmol) 2-ciano-tioacetamid, 1,04 ml (9,99 mmol) 3-bróm-1,1,1-trifluor-propán-2-on és 50 ml abszolút etanol keverékét refluxhőmérsékletre melegítettük, ezt követően 18 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd szobahőmérsékletre hűtöttük és betöményítettük. A maradékot szilika-

gelen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 15:85 térfor-
gatarányú etil-acetát/hexán oldószerelegyet alkalmaztunk. mara-
dékként 1,24 g címvegyületet nyertünk egy etil-2-ciano-acetát-
tal alkotott 2:1 arányú keverék formájában. MS (ES) m/s 385 (2M
+ H)⁺.

b) 3-[4-(Benzil-oxi)-fenil]-2-[4-(trifluor-metil)-2-
-tiazolil]-akrilnitril

516 mg (12,9 mmol) 60 tömeg%-os ásványolajos nátrium-hid-
rid-diszperziót 0 °C-on 10 ml etanollal reagáltattunk. A gáz-
fejlődés befejeződése után a keveréket szobahőmérsékletre mele-
gítettük, majd szilárdformában egyszerre hozzáadtunk 2,05 g (9,
68 mmol) 4-(benzil-oxi)-benzaldehydet. Az így nyert keverékhez
cseppenként hozzáadtuk 1,24 g 2-(ciano-metil)-4-(trifluor-me-
til)-tiazol 20 ml abszolút etanollal készített oldatát. A reak-
ciókeveréket 4 órán keresztül kevertettük, ezt követően a szil-
lárd anyagot kiszűrtük és hexánnal mostuk, amelynek eredménye-
ként sárga, szilárd anyag formájában és 1,64 g mennyiségben (a
két lépésre vonatkoztatva 42 %-os kitermeléssel) a címvegyüle-
tet nyertük. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,25 (s, 1H),
8,00 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,10 (d, J
= 6 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H).

c) 3-[4-(Benzil-oxi)-fenil]-2-ciano-2-[4-(trifluor-metil)-2-
-tiazolil]-oxirán

500 mg (1,29 mmol) 3-[4-(benzil-oxi)-fenil]-2-[4-(triflu-
or-metil)-2-tiazolil]-akrilnitril 5 ml acetonitrillel készített
oldatához hozzáadtunk 1,3 g neutrális alumínium-oxidot. Az így
nyert keverékhez szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadtunk 5

ml 5,25 tömeg%-os vizes nátrium-hipoklorit-oldatot (Clorox bleach). Egy órával később a keveréket szűrtük, ezt követően a szűrletet meghígítottuk 20 ml vízzel, majd háromszor 20 ml metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd betöményítettük. Sárga olaj formájában és 425 mg mennyiségben (82 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet, ami elég tiszta volt ahhoz, hogy közvetlenül felhasznáéhassuk a következő lépésben. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,90 (s, 1H), 7,40 (m, 7H), 7,06 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,59 (s, 1H).

d) 2-[4-(Benzil-oxi)-fenil]-1-[4-(trifluor-metil)-2-tiazolil]-etanon

425 mg (1,06 mmol) 3-[4-(benzil-oxi)-fenil]-2-ciano-2-[4-(trifluor-metil)-2-tiazolil]-oxirán 7 ml metilén-dikloriddal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához cseppenként hozzáadtunk előbb 0,85 ml (5,3 mmol) trietil-szilánt, majd 0,39 ml (3,17 mmol) bór-trifluorid/dietil-éterátot. Két órával később a reakciókeveréket 20 ml vízre öntöttük, majd a vizes keveréket háromszor 20 ml metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd a szűrletet betöményítettük.

Az így kapott maradékot feloldottuk 7 ml vízmentes tetrahidrofuránban, az oldatot 0 °C-ra hűtöttük, majd hozzáadtunk 1,6 ml (1,6 mmol) 1,0 M tetrahidrofurános (tetrabutil-ammonium)-fluorid-oldatot. Egy óra elteltével a reakciókeveréket 20 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldatra öntöttük, majd a vi-

zes keveréket háromszor 20 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 5:95 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként fehér, szilárd anyag formájában és 167 mg mennyiségben (40 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,05 (s, 1H), 7,35 (m, 7H), 6,92 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,40 (s, 1H).

e) Metil-($\pm$)-3-[4-(trifluor-metil)-2-tiazolil]-4-(4-hidroxi-fenil)-butanoát

35 mg (0,88 mmol) nátrium-hidrid 2 ml vízmentes *N,N*-dimetil-formamiddal készített szuszpenziójához szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadtunk 0,17 ml (0,88 mmol) trietil-foszfono-acetátot. Tizenöt perccel később a keverékhez cseppenként hozzáadtuk 167 mg (0,44 mmol) 2-[4-(benzil-oxi)-fenil]-1-[4-(trifluor-metil)-2-tiazolil]-etanon 2 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát, ezt követően a reakciókeveréket refluxhőmérsékletre melegítettük, 18 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd szobahőmérsékletre hűtöttük és 10 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldat hozzáadásával leállítottuk a reakciót. A vizes keveréket háromszor 20 ml etil-acetáttal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd betöményítettük. Olaj formájában a nyers etil-($\pm$)-3-[4-(trifluor-metil)-2-tiazolil]-4-[4-(benzil-oxi)-fenil]-krotonátot nyertük. A terméket tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakció-

ban.

0,44 mmol nyers etil-(±)-3-[4-(trifluor-metil)-2-tiazolil]-4-[4-(benzil-oxi)-fenil]-krotonátot feloldottunk 4 ml metanolban, majd a szobahőmérsékletű oldathoz hozzáadtunk 53 mg (2,20 mmol) magnéziumforgácsot. Hetvenkét órával később a reakciókeveréket 75 ml 10 tömeg%-os sósavoldatra öntöttük, majd a vizes keveréket háromszor 50 ml metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd betöményítettük. Maradékként a nyers metil-(±)-3-[4-(trifluor-metil)-2-tiazolil]-4-[4-(benzil-oxi)-fenil]-butanoátot kaptunk.

0,44 mmol nyers metil-(±)-3-[4-(trifluor-metil)-2-tiazolil]-4-[4-(benzil-oxi)-fenil]-butanoát 5 ml etil-merkaptánnal készített oldatához hozzáadtunk 0,3 ml bór-trifluorid/dietil-éterátot. Tizennyolc órával később további 0,3 ml bór-trifluorid/dietil-éterátot adtunk a reakciókeverékhez. Újabb 18 óra elteltével a reakciókeveréket 0 °C-ra hűtöttük, majd telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat óvatos hozzáadásával leállítottuk a reakciót. A vizes keveréket háromszor 25 ml metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 30:70 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként sárga olaj formájában és 123 mg mennyiségben (a három lépésre számítva 81 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. MS (ES) m/s 346 (M + H)⁺.

6. intermedier-előállítási példaA metil-(±)-3-(5-metil-2-tiazolil)-4-(4-hidroxi-fenil)-butanoát
előállításaa) Metil-[4-(benzil-oxi)-fenil]-acetát

20,7 g (150 mmol) kálium-karbonát 50 ml acetonnal készített szuszpenziójához hozzáadtunk 5,0 g (30 mmol) metil-(4-hidroxi-fenil)-acetátot és 10,4 ml (90 mmol) benzil-kloridot. A reakciókeveréket refluxhőmérsékletre melegítettük, ezt követően 24 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd szobahőmérsékletre hűtöttük, szűrtük és a szűrletet betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 10:90 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként fehér, szilárd anyag formájában és 7,7 g mennyiségben (100 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,40 (m, 5H), 7,21 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,59 (s, 2H).

b) 2-[4-(Benzil-oxi)-fenil]-1-(5-metil-2-tiazolil)-etanon

0,21 ml (2,34 mmol) 5-metil-tiazol 10 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített és -78 °C-ra hűtött oldatához cseppenként hozzáadtunk 0,94 ml (2,34 mmol) 2,5 M hexános *n*-butil-lítium-oldatot. Tizenöt perccel később a keverékhez cseppenként hozzáadtuk 0,5 g (1,95 mmol) metil-[4-(benzil-oxi)-fenil]-acetát 5 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát. Harminc perc elteltével 10 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldat hozzáadásával leálíltottuk a reakciót, a keveréket szobahőmérsékletre melegítettük, majd háromszor 20 ml etil-acetáttal

extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 15:85 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként fehér, szilárd anyag formájában és 532 mg mennyiségben (51 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. ES m/e 324 (M + H)⁺.

c) Etil-(±)-4-[4-(benzil-oxi)-fenil]-3-(5-metil-2-tiazolil)-
-krotonát

79 mg (1,98 mmol) nátrium-hidrid 2 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített szuszpenziójához szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadtunk 0,39 ml (1,98 mmol) trietil-foszfono-acetátot. Tizenöt perccel később a keverékhez cseppenként hozzáadtuk 320 mg (0,99 mmol) 2-[4-(benzil-oxi)-fenil]-1-(5-metil-2-tiazolil)-etanon 3 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát, ezt követően a reakciókeveréket refluxhőmérsékletre melegítettük, 18 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraltuk, majd szobahőmérsékletre hűtöttük és 10 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldat hozzáadásával leállítottuk a reakciót. A vizes keveréket háromszor 20 ml etil-acetáttal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd betöményítettük. A maradékként kapott sárga olajat tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakcióban. ES m/e 394 (M + H)⁺.

d) Metil-(±)-3-(5-metil-2-tiazolil)-4-[4-(benzil-oxi)-fenil]-
-butanoát

0,99 mmol nyers etil-(±)-4-[4-(benzil-oxi)-fenil]-3-(5-me-



til-2-tiazolil)-krotonátot feloldottunk 5 ml metanolban, majd a szobahőmérsékletű oldathoz hozzáadtunk 120 mg (4,95 mmol) magnéziumforgácsot. Hetvenkét órával később a reakciókeveréket 75 ml 10 tömeg%-os sósavoldatra öntöttük, majd a vizes keveréket háromszor 50 ml metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd betöményítettük. A maradékként kapott nyers terméket tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakcióban. MS (ES) m/s 382 (M + H)⁺.

e) Metil-(±)-3-(5-metil-2-tiazolil)-4-(4-hidroxi-fenil)-
-butanoát

0,99 mmol nyers metil-(±)-3-(5-metil-2-tiazolil)-4-[4-(benzil-oxi)-fenil]-butanoát 5 ml etil-merkaptánnal készített oldatához hozzáadtunk 0,6 ml bór-trifluorid/dietil-éterátot. Tizennyolc órával később további 0,6 ml bór-trifluorid/dietil-éterátot adtunk a reakciókeverékhez. Újabb 18 óra elteltével a reakciókeveréket 0 °C-ra hűtöttük, majd telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat óvatos hozzáadásával leállítottuk a reakciót. A vizes keveréket háromszor 25 ml metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 50:50 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként sárga, szilárd anyag formájában és 249 mg mennyiségben (a három lépésre számítva 86 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. MS (ES) m/s 292 (M + H)⁺.

7. intermedier-előállítási példa

A (4*R*,5*S*)-1-akriloil-3,4-dimetil-5-fenil-2-imidazolidinon

előállítása

45,0 g (237 mmol) (4*S*,5*R*)-1,5-dimetil-4-fenil-2-imidazolidinon és 62 ml (355 mmol) *N,N*-diizopropil-etil-amin 1200 ml metilén-dikloriddal készített oldatához hozzáadtunk előbb 50 mg (0,51 mmol) réz(I)-kloridot, majd 29 ml (355 mmol) akriloil-kloridot. A reakciókeveréket refluxhőmérsékletre melegítettük, ezt követően 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd szobahőmérsékletre hűtöttük és háromszor 400 ml vízzel mostuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd betöményítettük. A maradékként kapott szilárd anyagot 300 ml dietil-éterrel trituráltuk, majd kiszűrtük. Ennek eredményeként 78 %-os kitermeléssel 45,15 g címvegyületet nyertünk. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,72 (dd, *J* = 17,0, 10,5 Hz, 1H), 7,20-7,38 (m, 3H), 7,10-7,20 (m, 2H), 6,40 (dd, *J* = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* = 10,4, 2,0 Hz, 1H), 5,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,85-4,00 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 0,82 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). MS (ES) *m/e* 245 (*M* + *H*)⁺.

8. intermedier-előállítási példa

A (4-metoxi-fenil)-magnézium-bromid előállítása

74 g (3,04 mol) magnéziumforgács, 50 mg (0,20 mmol) jódszulfát és 0,5 liter vízmentes tetrahidrofuran keverékéhez szobahőmérsékleten 1,5 óra alatt cseppenként hozzáadtuk 120 g (766 mmol) (4-metoxi-benzil)-klorid 1,0 liter vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát. A beadagolás első 10 perce alatt a barna

szín eltűnt és a reakciókeverék felmelegedett. A beadagolás befejezése után egy órával a reakciókeverék visszahűlt szobahőmérsékletre. Az 1,10-feantrolinnal végzett titrálás azt mutatta, hogy az oldat egy 0,36 M tetrahidrofurános Grignard-reagens volt.

9. intermedier-előállítási példa

Az etil-(S)-3-(3-fluor-fenil)-4-(4-hidroxi-fenil)-butanoát előállítása

a) (4R,5S)-3,4-Dimetil-1-[(E)-3-(3-fluor-fenil)-prop-2- -enoil]-5-fenil-imidazolidin-2-on

525 mg (3 mmol) 1-bróm-3-fluor-benzol, 500 mg (2 mmol) (4R,5S)-1-akriloil-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-on, 22 mg (0,10 mmol) palládium(II)-acetát, 61 mg (0,20 mmol) tri(o-tolil)-foszfin és 0,73 ml (4,2 mmol) N,N-diizopropil-etil-amin 10 ml vízmentes N,N-dimetil-formamiddal készített oldatát 3 ciklus evakuáció/nitrogéngáz öblítés alkalmazásával oxigénmentesítettük. Ezt követően a reakciókeveréket 110 °C-ra melegítettük, majd két óra elteltével lehűtöttük és etil-acetátra öntöttük. Az így nyert keveréket vízzel háromszor mostuk, a vizes oldatokat egyesítettük, majd etil-acetáttal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szilikagélrétegen szűrtük, majd a szűrletet betöménnyítettük. A maradékot feloldottuk 10 ml 1:1 térfogatarányú di-
etil-éter/hexán oldószerkeverékben, majd az oldatot egy éjszakán keresztül -20 °C-on hűtöttük. Ezt követően a szilárd anyagot kiszűrtük és vákuumban szárítottuk, amelynek eredményeként 76

%-os kitermeléssel 514 mg címvegyületet nyertünk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,18 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 7,15-7,45 (m, 8H), 6,98-7,10 (m, 1H), 5,42 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,88-4,03 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 0,85 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). MS (ES) m/e 339 ($M + H$) $^+$.

b) (4R,5S)-3,4-Dimetil-1-[(S)-3-(3-fluor-fenil)-4-(4-metoxi-fenil)-butanoil]-5-fenil-imidazolidin-2-on

514 mg (1,52 mmol) (4R,5S)-3,4-dimetil-1-[(E)-3-(3-fluor-fenil)-prop-2-enoil]-5-fenil-imidazolidin-2-on, 229 mg (1,06 mmol) réz(I)-bromid·DMS komplex és 582 mg (1,82 mmol) cink-jodid 10 ml tetrahidrofuran/toluol oldószerkeleggyel készített és -10 °C-ra hűtött szuszpenziójához keverés közben hozzáadtunk 14,7 ml (4,56 mmol) 0,31 M tetrahidrofuranos (4-metoxi-fenil)-magnézium-bromid-oldatot. Másfél órával később telített, vizes ammónium-klorid-oldat hozzáadásával leállítottuk a reakciót, majd a vizes keveréket etil-acetáttal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd szárazra pároltuk. A maradékot feloldottuk 1:1 térfogatarányú dietil-éter/hexán oldószerkeleggyben, majd az oldatot 18 órán át -20 °C-on hűtöttük. A szilárd anyagot kiszűrtük, 1:1 térfogatarányú dietil-éter/hexán oldószerkeleggyel mostuk, majd vákuumban szárítottuk, amelynek eredményeként a címvegyület első részletét nyertük. A szűrletet betöményítettük, majd a maradékot szilikagélen gyorskromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 30:70 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeleggyet alkalmaztunk. Sárga olaj formájában a címvegyület további részét nyertük (az olaj vákuumban

megszilárdult). Összesen 0,62 g mennyiségben (91 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,75-7,37 (m, 13H), 5,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,65-3,85 (m, 1H), 3,63 (dd, $J = 16,7, 9,6$ Hz, 1H), 3,36-3,41 (m, 1H), 3,14 (dd, $J = 16,7, 4,9$ Hz, 1H), 2,72-2,88 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 0,74 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

c) Etil-(S)-3-(3-fluor-fenil)-4-(4-metoxi-fenil)-butanoát

620 mg (1,38 mmol) (4R,5S)-3,4-dimetil-1-[(S)-3-(3-fluor-fenil)-4-(4-metoxi-fenil)-butanoil]-5-fenil-imidazolidin-2-on 10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához hozzáadtunk 0,6 ml (1,8 mmol) 21 tömeg/térfogat%-os etanolos nátrium-etanolát-oldatot. A reakciókeveréket egy órán keresztül kevertettük, majd telített, vizes ammónium-klorid-oldat hozzáadásával leállítottuk a reakciót. A vizes keveréket etil-acetáttal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd betöményítettük. A maradékot szilikagél-rétegen szűrtük, amelynek során eluensként 15:85 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. A szűrletet betöményítve tiszta olaj formájában és 263 mg mennyiségben (60 %-os kitermeléssel) a címvegyületet nyertük. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,13-7,35 (m, 1H), 6,80-7,00 (m, 5H), 6,70-6,80 (m, 2H), 4,00 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,28-3,45 (m, 1H), 2,83 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,65 (dd, $J = 15,4, 6,4$ Hz, 1H), 2,56 (dd, $J = 15,4, 8,7$ Hz, 1H), 1,12 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

d) Etil-(S)-3-(3-fluor-fenil)-4-(4-hidroxi-fenil)-butanoát

263 mg (0,83 mmol) etil-(S)-3-(3-fluor-fenil)-4-(4-metoxi-fenil)-butanoát 5 ml metilén-dikloriddal készített és -15°C -

ra hűtött oldatához hozzáadtunk előbb 0,30 ml (4,16 mmol) etil-merkaptánt, majd 555 mg (4,16 mmol) alumínium-kloridot. Harminc perccel később a reakciókeveréket szobahőmérsékletre melegítettük, újabb 30 percen keresztül kevertettük, majd jégre öntöttük. Miután a jég megolvadt, a vizes keveréket metilén-dikloriddal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd betöményítettük. A maradékot szilikagélrétegen szűrtük, amelynek során eluensként 30:70 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. A szűrlet betöményítésével kvantitatív kitermeléssel 250 mg címvegyületet nyertünk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,10-7,35 (m, 1H), 6,78-7,00 (m, 5H), 6,58-6,78 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,00 (q, 2H), 3,28-3,45 (m, 1H), 2,83 (d, 2H), 2,50-2,75 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).

10. intermedier-előállítási példa

Az etil-(±)-4-(4-hidroxi-fenil)-3-(3-piridil)-butanoát előállítása

a) 2-[(terc-Butil-dimetil-szilil)-oxi]-2-(3-piridil)- -acetonitril

1,0 g (9,34 mmol) 3-piridinkarbaldehyd 45 ml acetonitril-lel készített oldatához hozzáadtunk 6,0 g (93 mmol) kálium-cianidot, 1,7 g (11,21 mmol) (terc-butyl-dimetil-szilil)-kloridot és 50 mg (0,16 mmol) cink-jodidot. A reakciókeveréket 4 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően Celite[®] rétegen szűrtük, majd a szűrletet betöményítettük. A maradékot szilikagélen gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként

25:75 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként tiszta olaj formájában és 2,17 g mennyiségben (94 %-os kitermeléssel) a címvegyületet nyertük. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,63-8,73 (m, 2H), 7,80-7,87 (m, 1H), 7,33-7,41 (m, 1H), 5,57 (s, 1H), 0,97 (s, 9H), 0,27 (s, 3H), 0,19 (s, 3H).

b) (±)-3-[4-(Benzil-oxi)-fenil]-2-[(terc-butyl-dimethyl-szilil)-oxi]-2-(3-piridil)-propiononitril

0,63 ml (4,83 mmol) *N,N*-diizopropil-etyl-amin 5 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához hozzáadtunk 1,93 ml (4,83 mmol) 2,5 M hexános *n*-butyl-lítium-oldatot. Az így nyert lítium-diizopropil-amid-oldatot cseppenként hozzáadtuk 1,0 g (4,03 mmol) 2-[(terc-butyl-dimethyl-szilil)-oxi]-2-(3-piridil)-acetonitril 15 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített és -78 °C-ra hűtött oldatához. Az oldatot 15 percen keresztül kevertettük, majd egyszerre hozzáadtunk 1,41 g (6,05 mmol) szilárd [4-(benzil-oxi)-benzil]-kloridot. A reakciókeveréket 15 percen át -78 °C-on tartottuk, ezt követően szobahőmérsékletre melegítettük, 30 percen keresztül szobahőmérsékleten tartottuk, majd telített, vizes ammónium-klorid-oldat hozzáadásával leállítottuk a reakciót. A vizes keveréket 20 percen keresztül kevertettük, majd etyl-acetáttal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd betöményítettük. A maradékot szilikagélen gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként 20:80 térfogatarányú etyl-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Sárga olaj formájában és 769 mg mennyiségben (43

%-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,80 (keskeny m, 1H), 8,67-8,70 (m, 1H), 7,75-7,80 (m, 1H), 7,33-7,53 (m, 6H), 7,08 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,30 (1/2 Abq, 1H), 3,18 (1/2 Abq, 1H), 0,99 (s, 9H), 0,12 (s, 3H), 0,08 (s, 3H).

c) 2-[4-(Benzil-oxi)-fenil]-1-(3-piridil)-etanon

769 mg (1,73 mmol) ($\pm$)-3-[4-(benzil-oxi)-fenil]-2-[(terc-butil-dimetil-szilil)-oxi]-2-(3-piridil)-propiononitril 10 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített és -10°C -ra hűtött oldatához cseppenként hozzáadtunk 2,2 ml (2,2 mmol) 1,0 M tetrahidrofurános (tetrabutil-ammónium)-fluorid-oldatot. Harminc perccel később a reakciókeveréket megosztottuk etil-acetát és víz között. A fázisokat elkülönítettük, ezt követően a szerves réteget vízzel mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szilikagélrétegen szűrtük, majd a szűrletet betöménnyítettük. Sárga, szilárd anyag formájában és 492 mg mennyiségben (94 %-os kitermeléssel) nyertük a szennyezett címvegyületet. MS (ES) m/s 304 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$. A terméket további tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakcióban.

d) Etil-4-[4-(benzil-oxi)-fenil]-3-(3-piridil)-but-2-enoát

138 mg (3,46 mmol) 60 tömeg%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperzió 5 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített szuszpenziójához szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadtunk 0,70 ml (3,46 mmol) trietil-foszfono-acetátot. Amikor a gázfejlődés befejeződött, a keverékhez hozzáadtuk körülbelül 1,73 mmol 10. intermedier-előállítási példában nyert szennyezett termék 5 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát. A

reakciókeveréket refluxhőmérsékletre melegítettük, 18 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, ezt követően szobahőmérsékletre hűtöttük, majd telített, vizes ammónium-klorid-oldat hozzáadásával leállítottuk a reakciót. A vizes keveréket etil-acetáttal háromszor extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük, amelynek eredményeként a nyers terméket kaptuk. MS (ES) m/s 374 (M + H)⁺. A terméket további tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakcióban.

e) Etil-(±)-4-(4-hidroxi-fenil)-3-(3-piridil)-butanoát

1,73 mmol etil-4-[4-(benzil-oxi)-fenil]-3-(3-piridil)-but-2-enoát, 200 mg 10 tömeg%-os palládium/szén katalizátor és 10 ml etanol keverékét Parr-készülékben 345 kPa (50 psi) nyomású hidrogénatmoszférában 4 órán keresztül rázattuk. Ezt követően a reakciókeveréket Celite[®] rétegen szűrtük, majd a szűrletet betöményítettük. A maradékot szilikagélen gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként 50:50 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Sárga olaj formájában és 327 mg mennyiségben (a három lépésre számítva 66 %-os kitermeléssel) nyertük a szennyezett címvegyületet. MS (ES) m/s 286 (M + H)⁺. A terméket további tisztítás nélkül használtuk a következő reakciókban.

11. intermedier-előállítási példa

Az etil-(S)-4-(4-hidroxi-fenil)-3-(3-piridil)-butanoát

előállítása

a) (4*R*,5*S*)-3,4-Dimetil-1-[(*E*)-3-(3-piridil)-prop-2-enoil]-5-fenil-imidazolidin-2-on

8,6 ml (88,5 mmol) 3-bróm-piridin, 14,4 g (59 mmol) (4*R*,5*S*)-1-akriloil-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-on, 662 mg (2,95 mmol) palládium(II)-acetát, 1,80 g (5,9 mmol) tri(*o*-tolil)-foszfin és 22 ml (124 mmol) *N,N*-diizopropil-etil-amin 300 ml vízmentes *N,N*-dimetil-formamiddal készített oldatát 3 ciklus evakuáció/nitrogéngáz öblítés alkalmazásával oxigénmentesítettük. Ezt követően a reakciókeveréket 110 °C-ra melegítettük, majd két óra elteltével lehűtöttük és etil-acetátra öntöttük. Az így nyert keveréket vízzel háromszor mostuk, a vizes oldatokat egyesítettük, majd etil-acetáttal kétszer extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szilikagélrétegen szűrtük, majd a szűrletet betöményítettük. A maradékot felvettük 1:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeleggyben, majd a szilárd anyagot kiszűrtük, 1:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeleggyel mostuk és vákuumban szárítottuk, amelynek eredményeként a címvegyület első részletét nyertük. A szűrletet betöményítve, majd megismételve a kristályosítási eljárást, a címvegyület további részét izoláltuk. Összesen 17,53 g mennyiségben (92 %-os kitermeléssel) állítottuk elő a címvegyületet. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,48-8,85 (m, 2H), 8,25 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 7,89-7,97 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 7,15-7,38 (m, 6H), 5,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,90-4,02 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 0,85 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). MS (ES) *m/e* 322 (*M* + *H*)⁺.

b) (4*R*,5*S*)-3,4-Dimetil-1-[(*S*)-4-(4-metoxi-fenil)-3-(3-
-piridil)-butanoil]-5-fenil-imidazolidin-2-on

17,53 g (54,4 mmol) (4*R*,5*S*)-3,4-dimetil-1-[(*E*)-3-(3-piridil)-prop-2-enoil]-5-fenil-imidazolidin-2-on, 14,1 g (65,4 mmol) réz(I)-bromid·DMS komplex és 20,9 g (54,3 mmol) cink-jodid 270 ml tetrahidrofurán/toluol oldószerkeleggyel készített és -15 °C-ra hűtött szuszpenziójához keverés közben hozzáadtunk 495 ml (163,5 mmol) 0,33 M tetrahidrofurános (4-metoxi-fenil)-magnézium-bromid-oldatot. Egy órával később 9:1 térfogatarányú telített, vizes ammónium-klorid-oldat/tömény ammónium-hidroxid elegy hozzáadásával leállítottuk a reakciót, ezt követően a keveréket nyitott edényben 30 percen keresztül kevertettük, majd meghígítottuk vízzel és etil-acetáttal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd betöményítettük. A maradékot felvettük 200 ml metil-(*terc*-butil)-éterben, majd a keveréket egy éjszakán keresztül -20 °C-on tartottuk. A szilárd anyagot kiszűrtük, metil-(*terc*-butil)-éterrel mostuk, majd vákuumban szárítottuk. A nyers terméket 3:1 térfogatarányú hexán/etil-acetát oldószerkelegyből átkristályosítva 19,408 g mennyiségben (80 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,72 (széles s, 2H), 7,50 (keskeny m, 1H), 7,12-7,35 (m, 4H), 6,97-7,03 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,70-3,90 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,43-3,58 (m, 1H), 3,03-3,18 (m, 1H), 2,75-2,95 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 0,66 (d, J = 6,5 Hz, 3H). MS (ES) m/e 444 (M + H)⁺.

c) Etil-(S)-4-(4-metoxi-fenil)-3-(3-piridil)-butanoát

19,408 g (43,8 mmol) (4R,5S)-3,4-dimetil-1-[(S)-4-(4-metoxi-fenil)-3-(3-piridil)-butanoil]-5-fenil-imidazolidin-2-on 200 ml tetrahidrofuránnal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához hozzáadtunk 18,4 ml (56,88 mmol) 21 tömeg/térfogat%-os etanolos nátrium-etanolát-oldatot. A reakciókeveréket egy órán keresztül kevertettük, majd telített, vizes ammónium-klorid-oldat hozzáadásával leállítottuk a reakciót. A vizes keveréket etil-acetáttal háromszor extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd betöményítettük. A maradékot felvettük 1:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeverékben, a keveréket szűrtük, majd a szűrletet szilikagélrétegen szűrtük, amelynek során eluensként 1:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeveréket alkalmaztunk. A szűrletet betöményítve narancssárga olaj formájában és 9,25 g mennyiségben (71 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,57 (széles s, 2H), 7,44 (keskeny m, 1H), 7,17-7,25 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,33-3,48 (m, 1H), 2,91 (dd, J = 13,7, 7,3 Hz, 1H), 2,85 (dd, J = 13,7, 7,8 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 15,6, 6,5 Hz, 1H), 2,61 (dd, J = 15,6, 8,7 Hz, 1H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ES) m/e 300 (M + H)⁺.

d) Etil-(S)-4-(4-hidroxi-fenil)-3-(3-piridil)-butanoát

9,25 g (31 mmol) etil-(S)-4-(4-metoxi-fenil)-3-(3-piridil)-butanoát 150 ml metilén-dikloriddal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához hozzáadtunk 11,5 ml (155 mmol) etil-merkap-

tánt, majd részletekben 20,7 g (155 mmol) alumínium-kloridot. Két órával később a reakciókeveréket jégre öntöttük, a vizes keveréket hagytuk szobahőmérsékletre melegedni, majd nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítettük. Az így nyert szuszpenziót Celite® rétegen szűrtük, majd a szűrőréteget metilén-dikloriddal mostuk. A fázisokat elkülönítettük, majd a vizes réteget metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot szilikagélen gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként 1:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 73 %-os kitermeléssel 6,435 g címvegyületet nyertünk. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,72, 8,41 (dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz, 1H), 8,24 (keskeny m, 1H), 7,26 (dd, $J = 7,8, 4,9$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,64 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,03 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,34–3,48 (m, 1H), 2,92 (dd, $J = 13,7, 6,1$ Hz, 1H), 2,69–2,81 (m, 2H), 2,64 (dd, $J = 15,6, 8,7$ Hz, 1H), 1,13 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS (ES) m/e 286 ($M + H$)⁺.

1. példa

A (±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-[4-(trifluor-metil)-fenil]-butánsav előállítása

a) Etil-(±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-[4-(trifluor-metil)-fenil]-butanoát

270 mg (0,767 mg) etil-(±)-4-(4-hidroxi-fenil)-3-[4-(trifluor-metil)-fenil]-butanoát, 130 mg (0,92 mmol) [6-(metil-amino)-2-piridil]-etanol és 200 mg (0,767 mmol) trifenil-foszfin 5

ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához nitrogénatmoszféra alatt két perc alatt hozzáadtunk 0,15 ml (0,767 mmol) diizopropil-azo-dikarboxilátot. A sárga oldatot 10 percig 0 °C-on tartottuk, majd szobahőmérsékletre melegítettük. Huszonnégy órával később a reakciókeveréket betöményítettük, a maradékot pedig szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 20:80 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeveréket alkalmaztunk. Színtelen olaj formájában 200 mg mennyiségben (54 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. MS (ES) m/s 487 (M + H)⁺.

b) (±)-4-[4-{2-[6-(Metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-[4-(trifluor-metil)-fenil]-butánsav

200 mg (0,41 mmol) etil-(±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-[4-(trifluor-metil)-fenil]-butanoát 3 ml metanollal készített és 15 °C-ra hűtött oldatához hozzáadtunk 8,2 ml (0,823 mmol) 1,0 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot. A reakciókeveréket 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd az oldatot vákuumban betöményítettük. A maradékot feloldottuk 5 ml vízben, 1,0 M sósavoldattal az oldat pH-ját 5-re állítottuk be, majd a csapadékot kiszűrtük, kevés vízzel mostuk, végül vákuumban 60 °C-on szárítottuk. Fehér, habszerű anyag formájában és 120 mg mennyiségben (64 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. MS (ES) m/s 459 (M + H)⁺.

Elementáranalízis C₂₅H₂₅FN₂O₃ összegképletre:

számított (%): C 63,38; H 5,68; N 5,91;

talált (%): C 63,23; H 5,41; N 5,73.

2. példa

**A (±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-{4-
-[(N-fenil-N-metil-amino)-karbonil]-1,3-oxazol-2-il}-butánsav**

előállítás

**a) Metil-(±)-3-{4-[(N-fenil-N-metil-amino)-karbonil]-1,3-
-oxazol-2-il}-4-(4-hidroxi-fenil)-butanoát**

150 mg (0,37 mmol) metil-3-(4-karboxi-1,3-oxazol-2-il)-4-{4-[(*terc*-butoxi-karbonil)-oxi]-fenil}-butanoát, 0,1 ml (0,56 mmol) *N,N*-diizopropil-etil-amin, 0,09 ml (1,11 mmol) piridin és 0,06 ml (0,56 mmol) *N*-metil-anilin 2 ml vízmentes *N,N*-dimetil-formamiddal készített oldatához szobahőmérsékleten hozzáadtunk 382 mg (1,11 mmol) [bisz(tetrametilén)-fluor-formamidinium]-hexafluor-foszfátot (BPFFH). Tizennyolc órával később a reakciókeveréket betöményítettük, a maradékot felvettük 20 ml 10 tömeg%-os sósavoldatban, majd a keveréket háromszor 20 ml metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd a szűrletet betöményítettük.

Az így nyert maradékot szobahőmérsékleten feloldottuk 10 ml 4 M dioxános hidrogén-klorid-oldatban. Tizennyolc órával később a reakciókeveréket betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 75:25 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Narancssárga hab formájában bisz(pentametilén)-karbamiddal szennyezett 146 mg címvegyületet nyertünk. MS (ES) *m/s* 417 (*M* + *H*)⁺.

**b) Metil-(±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-
-fenil]-3-{4-[(N-fenil-N-metil-amino)-karbonil]-1,3-
-oxazol-2-il}-butanoát**

146 mg (0,37 mmol) metil-(±)-3-{4-[(N-fenil-N-metil-amino)-karbonil]-1,3-oxazol-2-il}-4-(4-hidroxi-fenil)-butanoát, 113 mg (0,74 mmol) [6-(metil-amino)-2-piridil]-etanol és 194 mg (0,74 mmol) trifenil-foszfín 2 ml metilén-dikloriddal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához hozzáadtunk 0,15 ml (0,74 mmol) di-izopropil-azo-dikarboxilátot. A fürdő felmelegedésével együtt a reakciókeveréket is hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. Tizennyolc órával később a reakciókeveréket betöményítettük, a maradékot pedig szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 50:50 térfogatarányú tetrahidrofurán/hexán oldószer-elegyet alkalmaztunk. A terméket tartalmazó frakciókat betöményítettük, amelynek eredményeként trifenil-foszfín-oxiddal szennyezett formában 322 mg címvegyületet nyertünk. MS (ES) m/s 529 (M + H)⁺.

**c) (±)-4-[4-{2-[6-(Metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-
-{4-[(N-fenil-N-metil-amino)-karbonil]-1,3-oxazol-2-il}-
-butánsav**

322 mg metil-(±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-{4-[(N-fenil-N-metil-amino)-karbonil]-1,3-oxazol-2-il}-butanoát 2 ml 1:1 térfogatarányú tetrahidrofurán/víz oldószer-eleggyel készített oldatához szobahőmérsékleten hozzáadtunk 0,35 ml (0,35 mmol) 1,0 M vizes lítium-hidroxid-oldatot. Tizennyolc órával később a reakciókeveréket 10 tömeg%-os sósav-oldattal pH 6-ig megsavanyítottuk, majd szárazra pároltuk. A

maradékot fordított (reverz) fázisú HPLC-vel tisztítottuk, amelynek során eluensként 0,1 térfogat% trifluor-ecetsavat tartalmazó 10:90 → 80:20 térfogatarányú acetonitril/víz oldószergradienst alkalmaztunk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítettük, majd az acetonitril eltávolítása érdekében részlegesen betöményítettük. A maradékként kapott vizes oldatot liofilizáltuk, amelynek eredményeként fehér, szilárd anyag formájában és 33 mg mennyiségben (a három lépésre számítva 29 %-os ki-termeléssel) nyertük a címvegyületet. MS (ES) m/s 515 (M + H)⁺.

Elementáranalízis C₂₉H₃₀N₄O₅ · 1,85 CF₃COOH összegképletre: számított (%): C 54,13; H 4,42; N 7,72; talált (%): C 54,17; H 4,50; N 7,52.

3. példa

A (±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-[4-(morfolino-karbonil)-1,3-oxazol-2-il]-butánsav előállítása

a) Metil-(±)-3-[4-(morfolino-karbonil)-1,3-oxazol-2-il]-4-(4-hidroxi-fenil)-butanoát

150 mg (0,37 mmol) metil-3-(4-karboxi-1,3-oxazol-2-il)-4-{4-[(terc-butoxi-karbonil)-oxi]-fenil}-butanoát, 0,1 ml (0,56 mmol) *N,N*-diizopropil-etil-amin, 0,09 ml (1,11 mmol) piridin és 0,05 ml (0,56 mmol) morfolin 2 ml vízmentes *N,N*-dimetil-formamiddal készített oldatához szobahőmérsékleten hozzáadtunk 382 mg (1,11 mmol) [bisz(tetrametilén)-fluor-formamidinium]-hexafluor-foszfátot (BPFFH). Tizennyolc órával később a reakciókeveréket betöményítettük, a maradékot felvettük 20 ml 10 tömeg%-os sósavoldatban, majd a keveréket háromszor 20 ml metilén-di-

kloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd a szűrletet betöményítettük.

Az így nyert maradékot szobahőmérsékleten feloldottuk 10 ml 4 M dioxános hidrogén-klorid-oldatban. Tizennyolc órával később a reakciókeveréket betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként etil-acetátot alkalmaztunk. Tiszta olaj formájában és 122 mg mennyiségben (88 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,05 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 6,70 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 5,9 (s, 1H), 3,73 (széles s, 8H), 3,62 (s, 3H), 2,85 (m, 5H).

**b) Metil-($\pm$)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-
-fenil]-3-[4-(morfolino-karbonil)-1,3-oxazol-2-il]-
-butanoát**

122 mg (0,37 mmol) metil-($\pm$)-3-[4-(morfolino-karbonil)-1,3-oxazol-2-il]-4-(4-hidroxi-fenil)-butanoát, 100 mg (0,66 mmol) [6-(metil-amino)-2-piridil]-etanol és 173 mg (0,66 mmol) trifenil-foszfin 2 ml metilén-dikloriddal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához hozzáadtunk 0,13 ml (0,66 mmol) diizopropil-azo-dikarboxilátot. A fürdő felmelegedésével együtt a reakciókeveréket is hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. Tizennyolc órával később a reakciókeveréket betöményítettük, a maradékot pedig szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként etil-acetátot alkalmaztunk. A terméket tartalmazó frakciókat betöményítettük, amelynek eredményeként trifenil-foszfin-oxiddal szennyezett formában 94 mg címvegyületet nyertünk. MS (ES)

m/s 509 (M + H)⁺.

c) (±)-4-[4-{2-[6-(Metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-[4-(morfolino-karbonil)-1,3-oxazol-2-il]-butánsav

94 mg (0,18 mmol) metil-(±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-[4-(morfolino-karbonil)-1,3-oxazol-2-il]-butanoát 2 ml 1:1 térfogatarányú tetrahidrofurán/víz oldószereleggyel készített oldatához szobahőmérsékleten hozzáadtunk 0,25 ml (0,25 mmol) 1,0 M vizes lítium-hidroxid-oldatot. Tizennyolc órával később a reakciókeveréket 10 tömeg%-os sósavoldattal pH 6-ig megsavanyítottuk, majd szárazra pároltuk. A maradékot fordított (reverz) fázisú HPLC-vel tisztítottuk, amelynek során eluensként 0,1 térfogat% trifluor-ecetsavat tartalmazó 15:85 → 35:65 térfogatarányú acetonitril/víz oldószergradienst alkalmaztunk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítettük, majd az acetonitril eltávolítása érdekében részlegesen betöményítettük. A maradékként kapott vizes oldatot liofilizáltuk, amelynek eredményeként fehér, szilárd anyag formájában és 23 mg mennyiségben (a három lépésre számítva 26 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. MS (ES) m/s 495 (M + H)⁺.

Elementáranalízis C₂₆H₃₀N₄O₆ · 1,75 CF₃COOH összegképletre:
számított (%): C 49,76; H 4,78; N 7,87;
talált (%): C 49,93; H 4,97; N 7,48.

4. példa

A (±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-[(4-[N-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-amino]-karbonil)-1,3-oxazol-2-il]-butánsav előállítása

**a) Metil-(±)-3-[4-{[N-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-amino]-
-karbonil}-1,3-oxazol-2-il]-4-(4-hidroxi-fenil)-butanoát**

150 mg (0,37 mmol) metil-3-(4-karboxi-1,3-oxazol-2-il)-4-
-{4-[(*terc*-butoxi-karbonil)-oxi]-fenil}-butanoát, 0,1 ml (0,56
mmol) *N,N*-diizopropil-etil-amin, 0,09 ml (1,11 mmol) piridin és
84 mg (0,56 mmol) *N*-metil-*N*-(2,2,2-trifluor-etil)-amin-hidro-
klorid 2 ml vízmentes *N,N*-dimetil-formamiddal készített oldatá-
hoz szobahőmérsékleten hozzáadtunk 382 mg (1,11 mmol) [bisz-
(tetrametilén)-fluor-formamidinium]-hexafluor-foszfátot
(BPFFH). Tizennyolc órával később a reakciókeveréket betöményí-
tettük, a maradékot felvettük 20 ml 10 tömeg%-os sósavoldatban,
majd a keveréket háromszor 20 ml metilén-dikloriddal extrahál-
tuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-
-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd a szűrletet betömé-
nyítettük.

Az így nyert maradékot szobahőmérsékleten feloldottuk 10
ml 4 M dioxános hidrogén-klorid-oldatban. Tizennyolc órával ké-
sőbb a reakciókeveréket betöményítettük. A maradékot szilika-
gélén kromatografáltuk, amelynek során eluensként 60:40 térfo-
gatarányú etil-acetát/hexán oldószerelegyet alkalmaztunk. Tisz-
ta olaj formájában és 298 mg mennyiségben nyertük a bisz(penta-
metilén)-karbamiddal szennyezett címvegyületet. Az olajat to-
vábbi tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakcióban.

**b) Metil-(±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-
-fenil]-3-[4-[N-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-amino]-
-karbonil}-1,3-oxazol-2-il]-butanoát**

298 mg (0,37 mmol) metil-(±)-3-[4-{[N-metil-N-(2,2,2-tri-

fluor-etil)-amino]-karbonil}-1,3-oxazol-2-il]-4-(4-hidroxi-fenil)-butanoát, 113 mg (0,74 mmol) [6-(metil-amino)-2-piridil]-etanol és 194 mg (0,74 mmol) trifenil-foszfin 2 ml metilén-dikloriddal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához hozzáadtunk 0,15 ml (0,74 mmol) diizopropil-azo-dikarboxilátot. A fürdő felmelegedésével együtt a reakciókeveréket is hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. Tizennyolc órával később a reakciókeveréket betöményítettük, a maradékot pedig szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 40:60 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. A terméket tartalmazó frakciókat betöményítettük, amelynek eredményeként trifenil-foszfin-oxiddal szennyezett formában 115 mg címvegyületet nyertünk. MS (ES) m/s 535 (M + H)⁺.

**c) (±)-4-[4-{2-[6-(Metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-
-[{4-[N-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-amino]-karbonil}-
-1,3-oxazol-2-il]-butánsav**

115 mg (0,22 mmol) metil-(±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-[{4-[N-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-amino]-karbonil}-1,3-oxazol-2-il]-butanoát 2 ml 1:1 térfogatarányú tetrahidrofurán/víz oldószerkelettel készített oldatához szobahőmérsékleten hozzáadtunk 0,32 ml (0,32 mmol) 1,0 M vizes lítium-hidroxid-oldatot. Tizennyolc órával később a reakciókeveréket 10 tömeg%-os sósavoldattal pH 6-ig megsavanyítottuk, majd szárazra pároltuk. A maradékot fordított (reverz) fázisú HPLC-vel tisztítottuk, amelynek során eluensként 0,1 térfogat% trifluor-ecetsavat tartalmazó 10:90 → 80:20 térfogatarányú acetonitril/víz oldószergradienst alkalmaztunk. A terméket tar-

talmazó frakciókat egyesítettük, majd az acetonitril eltávolítása érdekében részlegesen betöményítettük. A maradékként kapott vizes oldatot liofilizáltuk, amelynek eredményeként fehér, szilárd anyag formájában és 42 mg mennyiségben (a három lépésre számítva 37 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. MS (ES) m/s 522 (M + H)⁺.

Elementáranalízis C₂₅H₂₇F₃N₄O₅ · 1,4 CF₃COOH összegképlet-re:

számított (%): C 49,09; H 4,21; N 8,24;

talált (%): C 49,18; H 4,18; N 8,22.

5. példa

A (±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-[4-(trifluor-metil)-2-tiazolil]-butánsav előállítása

a) Metil-(±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-[4-(trifluor-metil)-2-tiazolil]-butanoát

123 mg (0,37 mmol) metil-(±)-3-[4-(trifluor-metil)-2-tiazolil]-4-(4-hidroxi-fenil)-butanoát, 108 mg (0,71 mmol) [6-(metil-amino)-2-piridil]-etanol és 186 mg (0,71 mmol) trifenil-foszfin 2 ml metilén-dikloriddal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához hozzáadtunk 0,14 ml (0,71 mmol) diizopropil-azo-dikarboxilátot. A fürdő felmelegedésével együtt a reakciókeveréket is hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. Tizennyolc órával később a reakciókeveréket betöményítettük, a maradékot pedig szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 40 térfogat% etil-acetátot tartalmazó 1:1 térfogatarányú toluol/hexán oldószerkeveréget alkalmaztunk. A terméket tartalmazó

frakciókat betöményítettük, amelynek eredményeként redukált di-izopropil-azo-dikarboxiláttal szennyezett formában 114 mg címvegyületet nyertünk. MS (ES) m/s 480 (M + H)⁺.

b) (±)-4-[4-{2-[6-(Metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-[4-(trifluor-metil)-2-tiazolil]-butánsav

114 mg (0,24 mmol) metil-(±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-[4-(trifluor-metil)-2-tiazolil]-butanoát 2 ml 1:1 térfogatarányú tetrahidrofurán/víz oldószer-eleggyel készített oldatához szobahőmérsékleten hozzáadtunk 0,36 ml (0,36 mmol) 1,0 M vizes lítium-hidroxid-oldatot. Tizen-nyolc órával később a reakciókeveréket 10 tömeg%-os sósavoldattal pH 6-ig megsavanyítottuk. A képződött szilárd anyagot kiszűrtük és vákuumban 50 °C-on szárítottuk. Fehér, szilárd anyag formájában és 43 mg mennyiségben (42 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. MS (ES) m/s 466 (M + H)⁺.

Elementáranalízis C₂₂H₂₂F₃O₃S · 0,2 H₂O összegképletre:

számított (%): C 56,33; H 4,81; N 8,96;

talált (%): C 56,34; H 4,69; N 8,88.

6. példa

A (±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-(5-metil-2-tiazolil)-butánsav előállítása

a) Metil-(±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-(3-metil-2-tiazolil)-butanoát

249 mg (0,85 mmol) metil-(±)-4-(4-hidroxi-fenil)-3-(5-metil-2-tiazolil)-butanoát, 194 mg (1,28 mmol) [6-(metil-amino)-2-piridil]-etanol és 336 mg (1,28 mmol) trifenil-foszfin 5 ml

terc-butil-metil-éterrel készített és 0 °C-ra hűtött oldatához hozzáadtunk 0,25 ml (1,28 mmol) diizopropil-azo-dikarboxilátot. A fürdő felmelegedésével együtt a reakciókeveréket is hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. Hetvenkét órával később a reakciókeveréket betöményítettük, a maradékot pedig szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 30:70 térfogatarányú etil-acetát/kloroform oldószerelegyet alkalmaztunk. A terméket tartalmazó frakciókat betöményítettük, amelynek eredményeként trifenil-foszfin-oxiddal szennyezett formában 385 mg címvegyületet nyertünk. MS (ES) m/s 426 (M + H)⁺.

b) (±)-4-[4-{2-[6-(Metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-(5-metil-2-tiazolil)-butánsav

0,85 mmol metil-(±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-(3-metil-2-tiazolil)-butanoát 5 ml 1:1 térfogatarányú tetrahidrofurán/víz oldószereleggyel készített oldatához hozzáadtunk 1,28 ml (1,28 mmol) 1,0 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot. Tizennyolc órával később a reakciókeveréket 10 tömeg%-os sósavoldattal pH 6-ig megsavanyítottuk, majd szárazra pároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként etanolt alkalmaztunk. Sárga, szilárd anyag formájában és 217 mg mennyiségben (a két lépésre számítva 62 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. MS (ES) m/s 412 (M + H)⁺.

Elementáranalízis C₂₂H₂₅N₃O₃S · 1,2 H₂O összegképletre:

számított (%): C 61,01; H 6,38; N 9,70;

talált (%): C 61,25; H 6,06; N 9,32.

7. példaAz (S)-3-(3-fluor-fenil)-4-{4-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)-etoxi]-fenil}-butánsav előállítása**a) Etil-(S)-3-(3-fluor-fenil)-4-{4-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)-etoxi]-fenil}-butanoát**

250 mg (0,83 mmol) etil-(S)-3-(3-fluor-fenil)-4-(4-hidroxifenil)-butanoát, 178 mg (1,0 mmol) 2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)-1-etanol és 262 mg (1,0 mmol) trifenilfoszfin 5 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadtunk 0,20 ml (1,0 mmol) diizopropil-azo-dikarboxilátot. Tizennyolc órával később a reakciókeveréket betöményítettük, a maradékot pedig szilikagélen gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként 5:1 térfogatarányú dietil-éter/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 60 %-os kitermeléssel 236 mg szennyezett címvegyületet nyertünk. MS (ES) m/s 463 (M + H)⁺. A terméket további tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakcióban.

b) (S)-3-(3-Fluor-fenil)-4-{4-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)-etoxi]-fenil}-butánsav

236 mg (0,51 mmol) etil-(S)-3-(3-fluor-fenil)-4-{4-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)-etoxi]-fenil}-butanoát 3 ml tetrahidrofurán/víz oldószerkelettel készített oldatához hozzáadtunk 0,76 ml (0,76 mmol) 1,0 M vizes lítium-hidroxid-oldatot. A reakciókeveréket 18 órán keresztül 50 °C-on melegítettük, ezt követően szobahőmérsékletre hűtöttük, majd 10 tömeg%-os sósavoldattal pH 6-ig megsavanyítottuk a keveréket, amihez ezt követően még hozzáadtunk 5 ml etil-acetátot. Atz így

nyert keveréket erőteljesen kevertettük, majd vákuumszűréssel izoláltuk a szilárd anyagot, amit vízzel kétszer, majd dietil-éterrel is kétszer mostunk, végül pedig vákuumban 50 °C-on szárítottunk, amelynek eredményeként a címvegyületet nyertük. MS (ES) m/s 435 (M + H)⁺.

Elementáranalízis C₂₆H₂₇FN₂O₃ · 2,25 HCl összegképletre:
számított (%): C 60,46; H 5,71; N 5,42;
talált (%): C 60,44; H 5,34; N 5,45.

8. példa

A (±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-(3-piridil)-butánsav előállítása

a) Etil-(±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-(3-piridil)-butanoát

Megismételtük a 7. példa a) lépés szerinti eljárást, azzal az eltéréssel, hogy ebben az esetben az etil-(S)-3-(3-fluor-fenil)-4-(4-hidroxi-fenil)-butanoát helyett 327 mg (1,15 mmol) szennyezett etil-4-(4-hidroxi-fenil)-3-(3-piridil)-butanoátot, a 2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)-1-etanol helyett pedig 210 mg (1,38 mmol) [6-(metil-amino)-2-piridil]-etanolt alkalmaztunk. A nyers terméket szilikagélen gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként etil-acetátot alkalmaztunk. Ennek eredményeként világos narancssárga, szilárd anyagként, szennyezett formában izoláltuk a címvegyületet. MS (ES) m/s 420 (M + H)⁺. A terméket további tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakcióban.

b) (±)-4-[4-{2-[6-(Metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-(3-piridil)-butánsav

1,15 mmol etil-(±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-(3-piridil)-butanoát 5 ml tetrahidrofurán/víz oldószerkeleggyel készített oldatához hozzáadtunk 3,45 ml (3,45 mmol) 1,0 M vizes lítium-hidroxid-oldatot. A reakciókeveréket 18 órán keresztül 50 °C-on melegítettük, ezt követően szobahőmérsékletre hűtöttük, majd 10 tömeg%-os sósavoldattal megsavanyítottuk. A keveréket kloroformmal háromszor extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot C-18 Bond-Elute oszlopon kromatografáltuk, amelynek során eluensként 20:80 térfogatarányú acetonitril/víz oldószerkeleggyet alkalmaztunk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítettük, kloroformmal háromszor extraháltuk, ezt követően a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékként kapott szilárd anyagot felvettük 2 M vizes nátrium-hidroxid-oldatban, majd az oldatot etil-acetáttal kétszer mostuk. Az etil-acetátos oldatokat félretettük. A vizes réteget pH 6-ig megsavanyítottuk, majd kloroformmal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. Ennek eredményeként fehér, szilárd anyag formájában és 51 mg mennyiségben (11 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,32 (m, 2H), 7,54 (dd, J = 8,7, 7,2 Hz, 1H), 7,38-7,46 (m, 1H), 7,12 (dd, J = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,52

(d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,15-4,30 (m, 2H), 3,39-3,52 (m, 1H), 2,98-3,20 (m, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,80 (dd, $J = 13,7, 8,9$ Hz, 1H), 2,68 (dd, $J = 15,1, 8,3$ Hz, 1H), 2,59 (dd, $J = 15,1, 6,7$ Hz, 1H). MS (ES) m/e 392 ($M + H$)⁺.

Elementáranalízis $C_{23}H_{25}N_3O_5 \cdot 1,3$ HCl összegképletre:

számított (%): C 62,95; H 6,04; N 9,57;

talált (%): C 62,84; H 5,87; N 9,20.

9. példa

Az (S)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-(3-piridil)-butánsav előállítása

a) Etil-(S)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-(3-piridil)-butanoát

9,455 g (33,1 mmol) etil-(S)-4-(4-hidroxi-fenil)-3-(3-piridil)-butanoát, 6,06 g (39,8 mmol) [6-(metil-amino)-2-piridil]-etanol és 10,44 g (39,8 mmol) trifenil-foszfín 150 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához cseppenként hozzáadtunk 7,8 ml (39,8 mmol) diizopropil-azo-dikarboxilátot. A fürdő felmelegedésével együtt a reakciókeveréket is hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. Tizennyolc órával később a reakciókeveréket betöményítettük, a maradékot pedig szilikagélen gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként 3 térfogat% metanolt tartalmazó 1:1 térfogatarányú etil-acetát/kloroform oldószerkeletet alkalmaztunk. Viszkózus, sárga olaj formájában és 9,2 g mennyiségben (66 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,43 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,31-

-7,45 (m, 2H), 7,13-7,21 (m, 1H), 6,91 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,77 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,53 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,24 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,43-4,58 (m, 1H), 4,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,92-4,05 (m, 2H), 3,32-3,45 (m, 1H), 3,04 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,89 (d, $J = 5,3$ Hz, 3H), 2,88 (dd, $J = 13,7, 7,2$ Hz, 1H), 2,82 (dd, $J = 13,7, 7,8$ Hz, 1H), 2,70 (dd, $J = 15,6, 6,3$ Hz, 1H), 2,59 (dd, $J = 15,6, 9,0$ Hz, 1H), 1,11 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS (ES) m/e 420 ($M + H$)⁺.

b) (S)-4-[4-{2-[6-(Metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-(3-piridil)-butánsav

9,2 g (22 mmol) etil-(S)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-(3-piridil)-butanoát 100 ml dioxán/víz oldószerkeleggyel készített oldatához hozzáadtunk 15 ml (30 mmol) 2,0 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot. A reakciókeveréket 18 órán keresztül 50 °C-on melegítettük, ezt követően szobahőmérsékletre hűtöttük, majd 25 ml 10 tömeg%-os sósavoldattal megsavanyítottuk, végül pedig 1/3 térfogatra töményítettük. A kicsapódott gumiról a felülúszót dekantáltuk, majd a gumit megosztottuk víz és kloroform között. A fázisokat elkülönítettük, majd a vizes réteget kloroformmal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot felvettük víz 2 M vizes nátrium-hidroxid-oldat 30 ml-ében. Az oldatot dietil-éterrel háromszor mostuk, majd a dietil-éteres oldatokat félretettük. A vizes oldatot 50 ml 10 tömeg%-os sósavoldattal megsavanyítottuk, 1/3 térfogatra töményítettük, majd a maradékot kloroformmal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesí-

tettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékként kapott habot felvettük metilén-dikloridban, az oldatot meghígítottuk hexánnal, majd betöményítettük. Az utóbbi műveletet háromszor megismételtük. Az ezt követően maradékként kapott szilárd anyagot vákuumban 65 °C-on szárítottuk. 92 %-os kitermeléssel 7,96 g címvegyületet nyertünk. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,28 (keskeny m, 1H), 8,21 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,68 (keskeny m, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,5, 7,3$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,72 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,56 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,20 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,31-3,42 (m, 1H), 3,02 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,97 (dd, $J = 13,6, 6,5$ Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,77 (dd, $J = 13,6, 8,9$ Hz, 1H), 2,71 (dd, $J = 15,6, 6,4$ Hz, 1H), 2,62 (dd, $J = 15,6, 8,9$ Hz, 1H). MS (ES) m/e 392 ($M + H$)⁺.

Elementáranalízis $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$ összegképletre:

számított (%): C 70,25; H 6,46; N 10,68;

talált (%): C 70,32; H 6,50; N 10,32.

10. példa

Az (S)-3-(3-piridil)-4-{4-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)-etoxi]-fenil}-butánsav előállítása

a) Etil-(S)-3-(3-piridil)-4-{4-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)-etoxi]-fenil}-butanoát

500 mg (1,75 mmol) etil-(S)-4-(4-hidroxi-fenil)-3-(3-piridil)-butanoát, 374 mg (2,1 mmol) 2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)-1-etanol és 551 mg (2,1 mmol) trifenil-foszfin 8

ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített oldatához szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadtunk 0,41 ml (2,1 mmol) diizopropil-azo-dikarboxilátot. Tizennyolc órával később a reakciókeveréket betöményítettük, a maradékot pedig szilikagélen gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként előbb 90:10 térfogatarányú etil-acetát/hexán, majd 5:95 térfogatarányú etanol/etil-acetát oldószerkeveréget alkalmaztunk. Ennek eredményeként olaj formájában és 572 mg mennyiségben (73 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,43 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,41 (keskeny m, 1H), 7,17 (dd, $J = 7,8, 4,8$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,76 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,44 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,75 (széles s, 1H), 4,21 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,93-4,08 (m, 2H), 3,31-3,45 (m, 3H), 2,99 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,88 (dd, $J = 13,7, 7,2$ Hz, 1H), 2,82 (dd, $J = 13,7, 7,8$ Hz, 1H), 2,65-2,75 (m, 3H), 2,59 (dd, $J = 15,6, 9,0$ Hz, 1H), 1,85-1,95 (m, 2H), 1,12 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS (ES) m/e 446 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

b) (S)-3-(3-Piridil)-4-{4-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)-etoxi]-fenil}-butánsav

572 mg (1,28 mmol) etil-(S)-3-(3-piridil)-4-{4-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)-etoxi]-fenil}-butanoát 8 ml tetrahydrofurán/víz oldószerkeverékkel készített oldatához hozzáadtunk 2,6 ml (2,6 mmol) 1,0 M vizes lítium-hidroxid-oldatot. A reakciókeveréket 18 órán keresztül 50 °C-on melegítettük, ezt követően szobahőmérsékletre hűtöttük, majd 10 tömeg%-os sósavoldattal pH 6,0-ig megsavanyítottuk. A kicsapódott

szilárd anyagot vákuumszűréssel kiszűrtük, vízzel mostuk, majd vákuumban szárítottuk. Ennek eredményeként 77 %-os kitermeléssel 414 mg címvegyületet nyertünk. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,28 (dd, $J = 4,9, 1,4$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,25-7,27 (m, 2H), 6,91 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,71 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,53 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,08-4,22 (m, 2H), 3,30 3,45 (m, 3H), 2,90-3,05 (m, 3H), 2,70-2,85 (m, 3H), 2,68 (dd, $J = 15,2, 6,7$ Hz, 1H), 2,58 (dd, $J = 15,2, 8,5$ Hz, 1H), 1,80-1,97 (m, 2H). MS (ES) m/e 418 ($M + H$)⁺.

Elementáranalízis $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$ összegképletre:

számított (%): C 71,15; H 6,57; N 9,96;

talált (%): C 71,11; H 6,66; N 9,82.

11. példa

Parenteralis dózisegység kompozíció

20 mg 1. példa szerinti vegyületet steril száraz por formájában tartalmazó készítményt az alábbiaknak megfelelően állítunk elő. A vegyület 20 mg-ját feloldjuk 15 ml desztillált vízben. Az oldatot steril körülmények között 25 ml-es többadagos ampullába töltjük, majd liofilizáljuk. Intravénás vagy intramuszkuláris injekcióhoz a port 20 ml 5 tömeg%-os vizes dextrózos oldat (D5W) hozzáadásával rekonstituáljuk. A dózist az injekció térfogatának beállításával határozhatjuk meg. Az oldatot meghatározott mennyiségű D5W-vel tovább hígíthatjuk. Az oldatot intravénás cseppinfúziós palackba vagy zacskóba, illetve egyéb injekciós-infúziós rendszerekben is elhelyezhetjük.

12. példa

Orális dózisegység készítmény

Orális beadásra alkalmas kapszulát például úgy állíthatunk elő, hogy az 1. példa szerinti vegyület 50 milligrammját összekeverjük 75 mg laktózzal és 5 mg magnézium-sztearáttal, majd a keveréket megőröljük. Az így nyert port szitáljuk és kemény zselatin kapszulába töltjük.

13. példa

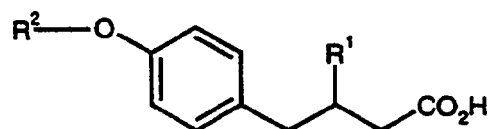
Orális dózisegység készítmény

Orális beadásra alkalmas tablettát például úgy állíthatunk elő, hogy 20 mg szacharózt, 150 mg kalcium-szulfát-dihidrátot és 50 mg 1. példa szerinti vegyületet összekeverünk egy 10 %-os zselatinoldattal, majd a keveréket granuláljuk. A nedves granulátumot szitáljuk, szárítjuk, összekeverjük 10 mg keményítővel, 5 mg talkummal és 3 mg sztearinsavval. Az így kapott keveréket ezt követően tablettává préseljük.

A fenti leírás részletesen ismerteti, hogyan tudjuk megvalósítani és alkalmazni a találmány szerinti megoldásokat. Hangsúlyozni kívánjuk azonban, hogy a találmány nemcsak a fentiekben ismertetett egyedi megoldásokra vonatkozik, hanem a mellékelt igénypontosorozat által meghatározott oltalmi kör magában foglalja az említett megoldások módosított változatait is. A hivatkozott szakirodalmi közlemények, szabadalmi dokumentumok és egyéb publikációk a technika állásának részét képezik.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Egy (I) általános képletű vegyület

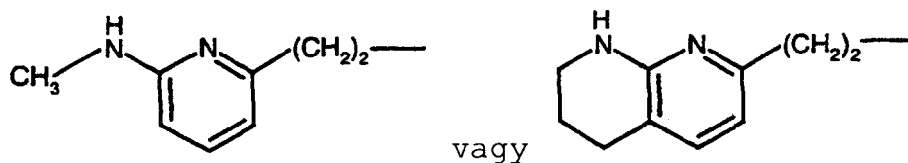


(I)

— amelynek képletében

R¹ jelentése Het vagy Ar általános képletű csoport; és

R² jelentése

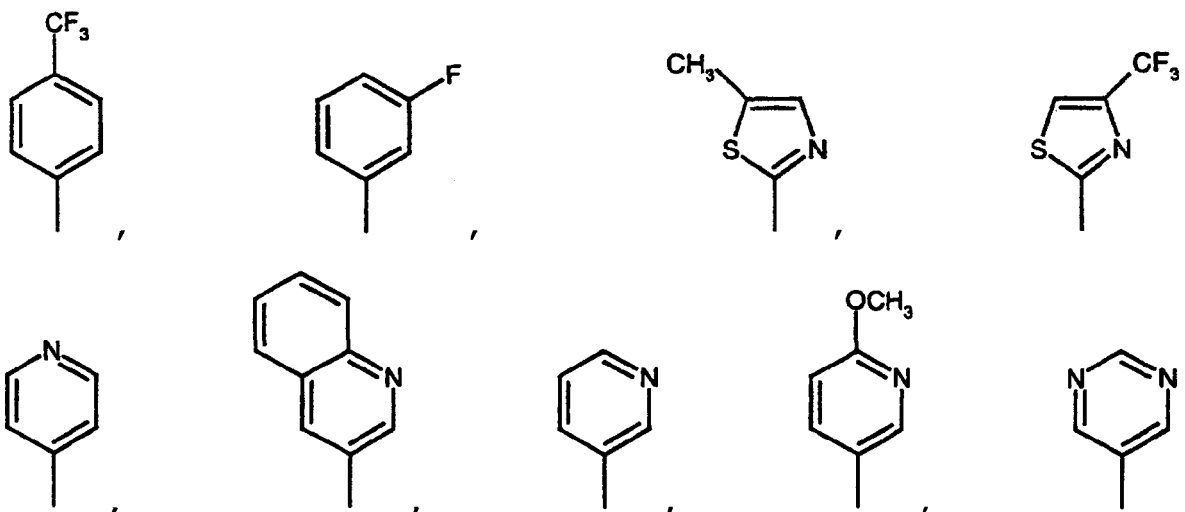


képletű csoport —

és gyógyászatilag elfogadható sói.

2. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében

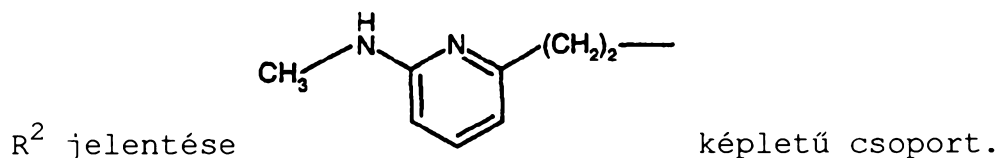
R¹ jelentése



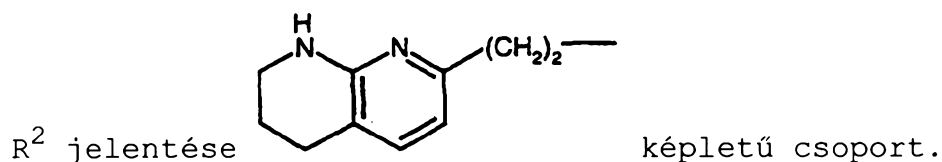


képletű csoport, ahol az általános képletben R' jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, és R'' jelentése fenil-, benzil- vagy 2,2,2-trifluor-etil-csoport; vagy R' és R'' egymással kapcsolódva morfolinilcsoportot képez.

3. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében



4. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében



5. Egy vegyület a következő csoportból kiválasztva:

- (±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-[4-(trifluor-metil)-fenil]-butánsav;
- (±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-{4-[(N-fenil-N-metil-amino)-karbonil]-1,3-oxazol-2-il}-butánsav;
- (±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-[4-(morfolino-karbonil)-1,3-oxazol-2-il]-butánsav;
- (±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-[[4-[N-metil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-amino]-karbonil]-1,3-oxazol-2-il]-butánsav;

- (±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-[4-(trifluor-metil)-2-tiazolil]-butánsav;
- (±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-(3-metil-2-tiazolil)-butánsav;
- (S)-3-(3-fluor-fenil)-4-{4-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)-etoxi]-fenil}-butánsav;
- (±)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-(3-piridil)-butánsav;
- (S)-4-[4-{2-[6-(metil-amino)-2-piridil]-etoxi}-fenil]-3-(3-piridil)-butánsav; és
- (S)-3-(3-piridil)-4-{4-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)-etoxi]-fenil}-butánsav;

vagy gyógyászatilag elfogadható sói.

6. Gyógyszerkészítmény, amely egy 1. igénypont szerinti vegyületet és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

7. Gyógyszerkészítmény, amely egy 1. igénypont szerinti vegyületet, egy anti-neoplasztikus hatóanyagot és egy gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

8. A 6. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben az anti-neoplasztikus hatóanyag topotecan vagy cisplatin.

9. Gyógyszerkészítmény, amely egy 1. igénypont szerinti vegyületet, egy csontreszorpció-inhibitort és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

10. Eljárás olyan betegségek kezelésére, amelyekben az $\alpha_v\beta_3$ receptor antagonizmusa javallott, **azzal jellemezve**, hogy egy ilyen kezelést igénylő betegnek beadunk egy 1. igénypont szerinti vegyületet.

11. Eljárás olyan betegségek kezelésére, amelyekben az $\alpha_v\beta_5$ receptor antagonizmusa javallott, **azzal jellemezve**, hogy egy ilyen kezelést igénylő betegnek beadunk egy 1. igénypont szerinti vegyületet.

12. Eljárás osteoporosis kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy egy ilyen kezelést igénylő betegnek beadunk egy 1. igénypont szerinti vegyületet.

13. Eljárás angiogenesis, tumornövekedés vagy tumor metasztázis gátlására, **azzal jellemezve**, hogy egy ilyen kezelést igénylő betegnek beadunk egy 1. igénypont szerinti vegyületet.

14. Eljárás atherosclerosis, restenosis vagy rheumatoid arthritis kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy egy ilyen kezelést igénylő betegnek beadunk egy 1. igénypont szerinti vegyületet.

15. Eljárás tumornövekedés gátlására, **azzal jellemezve**, hogy lépésenként vagy fizikai keverék formájában egy 1. igénypont szerinti vegyületet és egy anti-neoplasztikus hatóanyagot adunk be.

16. A 31. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az anti-neoplasztikus hatóanyag topotecan vagy cisplatin.

17. Eljárás osteoporosis kezelésére vagy csontvesztés gátlására, **azzal jellemezve**, hogy lépésenként vagy fizikai keverék formájában egy 1. igénypont szerinti vegyületet és egy csontreszorpció-inhibítort adunk be.

18. Egy 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület

gyógyszerként történő felhasználásra.

19. Egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület alkalmazása olyan betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására, amelyekben az $\alpha_v\beta_3$ receptor antagónizmusa javallott.

20. Egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület alkalmazása olyan betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására, amelyekben az $\alpha_v\beta_5$ receptor antagónizmusa javallott.

21. Egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület alkalmazása az osteoporosis kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

22. Egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület alkalmazása angiogenesis, tumornövekedés vagy tumor metasztázis gátlására szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

23. Egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület alkalmazása atherosclerosis, restenosis vagy rheumatoid arthritis kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

24. Egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület és egy anti-neoplasztikus hatóanyag alkalmazása a tumornövekedés gátlására szolgáló, fizikai kombináció formájában vagy lépésenként beadandó gyógyszerkészítmények előállítására.

25. A 24. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben az anti-neoplasztikus hatóanyag topotecan vagy cisplatin.

26. Egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület és egy csontreszorpció-inhibitor alkalmazása az osteoporosis

sis kezelésére szolgáló, fizikai kombináció formájában vagy lépésenként beadandó gyógyszerkészítmények előállítására.

A meghatalmazott:

fejz nélkül
2002.09.20
R

