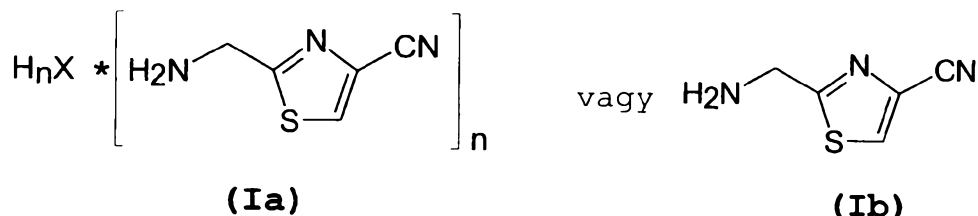


P 0201977

KIVONAT

Eljárás 2-(amino-metil)-4-ciano-tiazol előállítására

A találmány tárgyát az



általános képletű 2-(amino-metil)-4-ciano-tiazol — ahol

n = 1 vagy 2, és

amikor n = 1, akkor

X klorid-, bromid-, trifluor-acetát- és hidrogén-szulfát-csoport, és

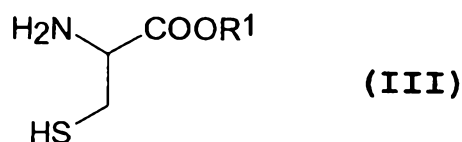
amikor n = 2, akkor

X szulfátcsoport —

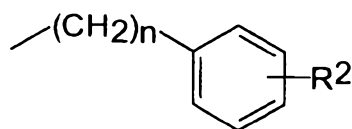
és sói és az előállítására szolgáló eljárás képezi, amelyben a



képletű amino-nitrilt kevertetik egy



általános képletű cisztein-észterrel — ahol

R¹ elágazó vagy lineáris alkilcsoport vagy

általános képletű csoport, amelyben

n = 0, 1 vagy 2, és

R² elágazó vagy egyenes láncú alkil- vagy alkoxi- vagy dialkil-amino-csoport —

egy inert oldószerben, egy bázis jelenlétében 0 és 80 °C között, amíg a reakció lényegében befejeződik.

P 0201977

Eljárás 2-(amino-metil)-4-ciano-tiazol előállítására

A találmány tárgya új eljárás 2-(amino-metil)-4-ciano-tiazol előállítására.

A szakirodalomban leírtak szintéziseket írtak le olyan 2-(amino-metil)-tiazolok előállítására, amelyek a 4-helyzetben elektronszívó csoporttal, például karbonsavval vagy karbonsav-származékkal, például észterrel, amiddel vagy tioamiddel vannak szubsztituálva.

A szintézis sorozat kulcslépése a tiazol-gyűrű kialakítása. A szokásos szakirodalmi szintézisekben a tiazol-gyűrűt úgy nyerik, hogy egy tioamidot egy bróm-piroszőlősav-származékkal reagáltatnak [(1) G. Videnov et al. Chem. Int. Ed. Engl. 35 1503 (1996),; (2) Y. Nakamura, et al. Chem. Lett. 1005 (1992); (3) J. A. Sowinski, et al. J. Org. Chem. 61 7671 (1996); (4) M. North, et al. Tetrahedron 46, 8267 (1990); (5) U. Schmidt, Synthesis 233, (1987); (6) WO 98/6741 számú szabadalmi irat] .

Az erre a célra alkalmazott tioamidokat úgy kapják hogy például egy amidot Lawesson-reagenssel (1), (2), (3) vagy egy amino-nitrilt hidrogén-szulfiddal reagáltatnak (7) [K. P. Moder et al. Org. Prep. Proced. Int. 24, 66 (1992); G. Li et al. J. Org. Chem. 61, 778 (1961); T. P. Holler et al., J. Org. Chem. 54, 4570 (1989); T. P. Culbertson et al., J. Heterocycl. Chem. 24, 1509 (1987); H. Moser et al. Helv. Chim. Acta 69, 1224 (1986)] .

A szakirodalomban leírt eljárások a legtöbb esetben csak laboratóriumi méretű kis sarzsokhoz alkalmasak. Ezeknél olyan védőcsoportokat alkalmaznak, amelyek ipari méretekben felhasznál-



va, a drága kiindulási anyagoknak köszönhetően növelik az előállítás költségeket. Továbbá, azon szintézis esetében, amikor tioamidokat reagáltatnak hidrogén-szulfiddal, a szigorú környezetvédelmi és biztonsági követelmények miatt nehézkes az eljárás ipari megvalósítása. A tioamidok Lawesson-reagenssel végzett ipari méretű szintézise gazdaságossági okok miatt nem vonzó, mivel a kiindulási anyagok nagyon drágák. Azt találták továbbá, hogy ezek az eljárások, amikor a reakciót kísérleti üzemi méretben hajtják végre, nem nyújtják a leírt kitermeléseket, és/vagy csak nagy műszaki ráfordítással realizálhatók.

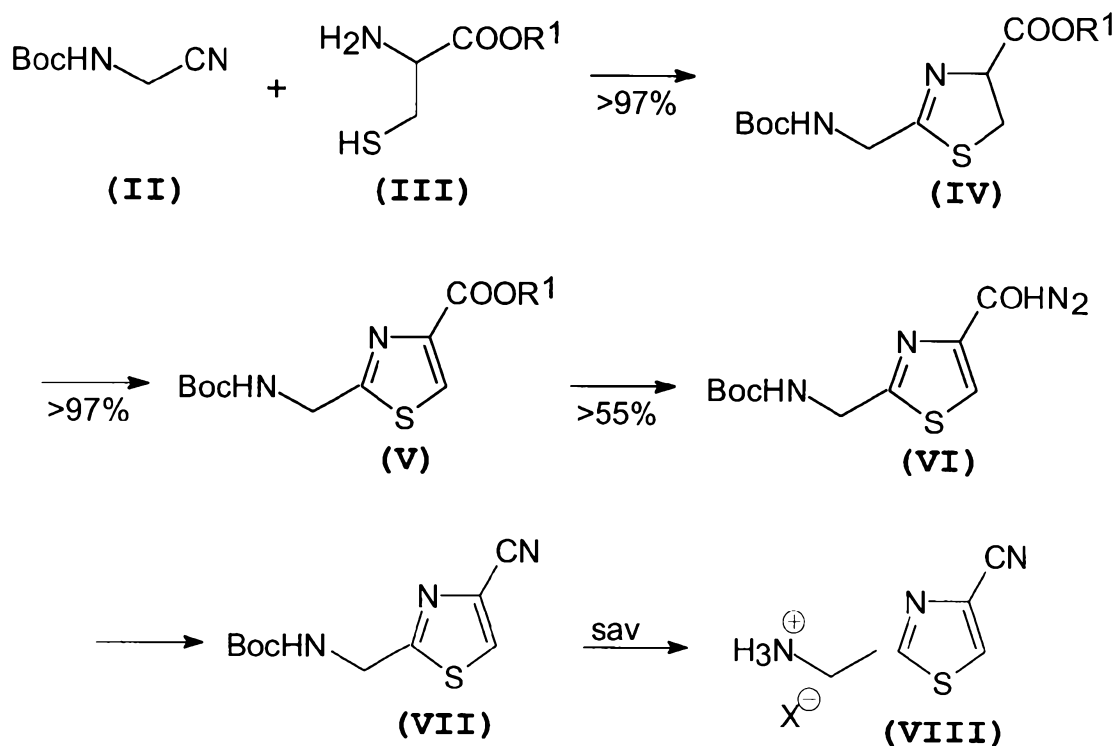
Az említett intermolekuláris ciklizációkon túlmenően, egy N-(hidroxi-etil)-tioamidnak a Mitsunobu-féle körülmények között végbemenő intermolekuláris ciklizációit is leírták a szakirodalomban (8) [C. Shin et al. Chem. Lett. 45 (1995)]. Ez a reakció is azonban az említett hátrányokkal jár.

Amennyiben iparilag könnyen hozzáférhető lenne, a 2-(amino-metil)-4-ciano-tiazol értékes intermedier lehetne a szerin-proteázt gátló kis molekulatömegű anyagok (például trombin inhibitorok) előállításában. Ilyen trombin inhibitorokat említene például a WO 98067741 számú szabadalmi iratban. Ezen túlmenően, a 2-(amino-metil)-4-ciano-tiazol alkalmazható más trombin inhibitorok és prodrugjaik előállítására, ilyen például az N-(etoxi-karbonil)-metil)-(D)-(ciklohexil-alanil)-3,4-dehidro-prolil-[2-(4-hidroxi-amidino)-tiazol]-metil-amid-hidroklorid.

Jelen találmánynak tárgya, hogy eljárást nyújtson a 2-(amino-metil)-4-ciano-tiazol előállítására, így költség-hatékonyan hozzáférhetővé téve ezt a szintézis építőkövet más előállítások

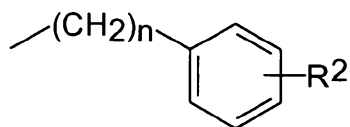
számára.

Azt találtuk, hogy ez a cél a tiazol váz újszerű kialakításával valósítható meg, ami a 4-ciano-2-metil-tiazol építőkövet iparilag hozzáférhetővé teszi.



A reakcióvázlatban

R^1 jelentése 1-10 szénatomos, elágazó vagy egyenes láncú alkilcsoport vagy



általános képletű csoport, ahol

$n = 0, 1$ vagy 2 , és

R^2 jelentése 1-10 szénatomos, elágazó vagy egyenes láncú alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport. Előnyös szubsztituensek a



metoxi-, etoxi-, dimetil-amino-, dietil-amino-, metil-, etil-, propil-csoportok.

Itt a tiazol-gyűrűt úgy nyerjük, hogy egy amino-nitrilt L-ciszteinnel reagáltatva tiazolidint kapunk, amelyet ennek oxidációs aromatiszálása követ.

A szakirodalomból ismertek a tiazolidinek vagy tiazolánok oxidációjával végzett tiazol szintézisek, ezeket azonban csak laboratóriumi méretben írták le. Ezeket az oxidációkat gyakran mangán-dioxid alkalmazásával végzik. Ez a változat azonban csak mérsékelt kitermeléseket ad (9) [Y. Hamada et al. Tetrahedron Lett. 25, 5303 (1984)]. Jobb kitermeléseket kapunk perbenzoesav-észterek rézsók jelenlétében történő alkalmazásával (10) [F. X. Tavares et al. Tetrahedron Lett. 35, 6803 (1994)]; (11) [A. I. Meyers et al. J. Org. Chem. 61, 8207 (1996)]. Majdnem kvantitatív konverziót kapunk bróm-kloroform és DBU jelenlétében (12) [D. R. Williams et al. Tetrahedron Lett. 38, 331 (1997)]. Ezt a reakciót különösen enyhe reakciókörülmények jellemzik. Ez a szintézis is azonban csak grammos méretben hajtható végre.

A szakirodalomban csak ritkán említik a cisztein-származékból kiinduló tiazolidin vagy tiazolon előállítását. Ismertek olyan példák, amelyekben a cisztein-észtert amino-aldehidekkel reagáltatva tiazolont kapnak (3), (4), amelyet azután a tiazolidin intermedieren keresztül tiazollá alakítanak. Mindezen túlmenően, ezeket a kereskedelemben nem kapható vegyületeket a megfelelő aminosavakból többlépéses eljárásokkal kell előállítani.

Ismertek továbbá olyan tiazolidin szintézisek, amelyekben a tiazolidint úgy nyerik, hogy a cisztein-származékot imido-





-észterekkel reagáltatják (3), (4), (10), (13) [K. Inami et al. Bull. Chem. Soc. Japn. 58, 352 (1985)]. Az imido-észterek azonban hasonlóképpen nem kaphatók a kereskedelemben, és ezeket többlépéses eljárással, például egy amino-nitrilből kell előállítani.

A találmány szerint a tiazolidint egy amino-nitrilből szintetizáljuk, kvantitatív konverzióval. A cisztein-észter-hidrokloridoknak, különösen a metil- és etil-észtereknek a védett amino-acetonitrillel végbemenő reakcióját inert oldószerben, például ciklikus vagy nyílt-láncú éterekben, például tetrahidrofuránban, dioxánban, DME-ben vagy klórozott szénhidrogénekben, például metilén-dikloridban, kloroformban vagy toluolban, vagy alkoholos közegben (1-6 szénatomos alkoholban, előnyösen izopropil-alkoholban, etanolban vagy metanolban) hajtjuk végre egy bázis, például trietil-amin, morfolin, piridin, lutidin, (dimetil-amino)-piridin (DMAP), DBU, DBN (előnyösen trietil-amin) jelenlétében. Azután a tiazolidin kvantitatíven oxidálható a megfelelő tiazollá. Az oxidációt hasonlóképpen inert oldószerekben, például klórozott szénhidrogénekben, toluolban vagy ciklikus és nyílt-láncú éterekben végezzük.

Szerves aminok, például trietil-amin, morfolin, piridin, (dimetil-amino)-piridin és lutidin szolgálhatnak bázisként.

A nyers termékek mindkét lépésben költséges tisztítás nélkül, közvetlenül használhatók fel a következő lépésben.

A következő lépés a találmány szerinti szintézis sorozatban az észter aminolízise, amely az amidot adja. Az aminolízis mind vizes közegben, mind alkoholos ammónia-oldatban végrehajtható.



Lehetséges alkoholos ammónia-oldatok (például metanolos, etanolos, izopropil-alkoholos), de vizes ammónia-oldatok alkalmazása is (például 25 %-os töménységben).

Vizes ammónia-oldatokban nagyobb ammónia fölöslegre van szükség, ezért előnyben részesítjük az alkoholos ammónia-oldatokat a nagyobb tér/idő kitermelésnek köszönhetően. A találmány szerinti eljárást az jellemzi, hogy a reakció a nyers tiazol-karbonsav-észter alkalmazásával nagymértékben koncentrált formában hajtható végre. Amennyiben az eljárást ipari méretben hajtjuk végre, ez jó tér/idő kitermelést eredményez.

A **(VIII)** vagy **(Ia)** és **(Ib)** képletű 2-(amino-metil)-4-ciano-tiazollá való konverzió azután dehidratálással egyszerűen hajtható végre, például trifluor-ecetsavanhidrid alkalmazásával, és a BOC védőcsoport ezt követő óvatos eltávolításával.

A találmány szerinti eljárást az jellemzi, hogy költséges tisztítás nélkül egyszerűen hajtható végre. Az összes lényeges reakciólépés kvantitatív vagy majdnem kvantitatív kitermeléssel megy végbe. A kiindulási anyagok költsége kicsi, és a mérgező anyagok (különösen gázok) alkalmazása elkerülhető.

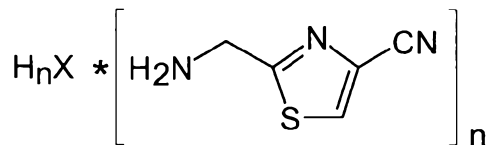
Hasonlóképpen memvárt volt a tiazol-karbonsav-észternek a vizes ammónia-oldattal végbemenő aminolízise, amely tiazol-karboxamidot eredményezett. Előnyös, ha az ammóniát legalább 5 mólekvivalens, különösen előnyös, ha legalább 10 mólekvivalens fölöslegben alkalmazzuk. Az is lehetséges, hogy oldószerként egy alkoholt alkalmazzunk. Az alkoholok sorában azonban a metanollal kapott kitermelés nagyobb volt, mint amit izopropil-alkohollal kaptunk. Amennyiben alkoholokat alkalmazzunk, a reakció kis menny-

nyiségű ammóniával is végrehajtható.

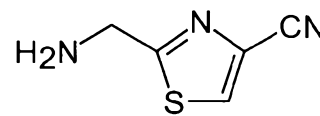
A tiazol-karbonsav-észter kristályos formában nyerhető. Amennyiben az észtert például vizes nátrium-hidroxid-oldattal hidrolizáljuk, amelyet pH-val ellenőrzött savadagolás követ, akkor egyszerűbben és jó kitermelésekkel állítható elő a megfelelő, BOC-védett tiazol-karbonsav.

Az ipari méretű szintézisnél előnyös, hogy a tiazol-karboxamidot „egyedényes” eljárással állítsuk elő az észter izolálása nélkül. Cisztein-észterből kiindulva így 50 %-osnál nagyobb kitermeléssel kis műszaki költséggel állítható elő a kristályos amid.

A találmány tárgya az



(Ia)



(Ib)

képletű 2-(amino-metil)-4-ciano-tiazol és sói előállítására —
amely képletekben

n értéke 1 vagy 2, és

amikor $n = 1$

X jelentése klorid-, bromid-, triflor-acetát- (triflát) és
hidrogén-szulfát- csoport; és

amikor $n = 2$

X jelentése szulfátcsoport —

amely vegyületek úgy nyerhetők, hogy az amino-acetonitril nitrogénjére bevisszük a terc-butoxi-karbonil (BOC) védőcsoportot, ezt követi a cisztein-észterrel végbemenő reakció valamint a

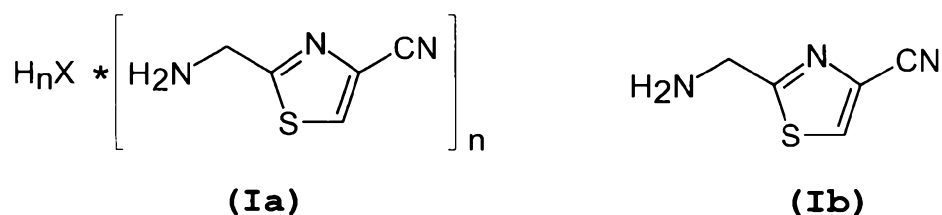
megfelelő tiazol-4-karbonsav-észterre történő oxidáció, és a konverzió tiazol-4-karboxamiddá és végül a 4-ciano-tiazol-szár-mazékká.

A **(VII)** és **(VIII)** képletű 4-ciano-tiazolok újak.

Ezen eljárás alkalmazásával a **(IV)** és **(V)** képletű intermedie-
rek további feldolgozás nélkül előnyösen konvertálhatók a megfe-
lelő terméké.

A **(VIII)** képletű 4-ciano-tiazol-só, amelyet az **(Ia)** képlet
magában foglal, ellenőrzött pH-jú körülmények között bázisokkal
reagáltatható, és így kapjuk az **(Ib)** képletű sómentes formát.

A találmány tárgya továbbá eljárás az



képletű 2-(amino-metil)-4-ciano-tiazol és sói előállítására —
amely képletekben

n értéke 1 vagy 2, és

amikor n = 1, akkor

X jelentése klorid-, bromid-, trifluor-acetát- és hidrogén-
-szulfát-csoport, és

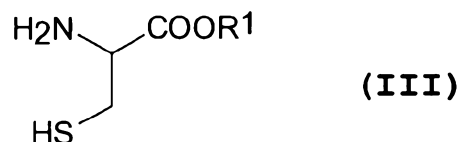
amikor n = 2,

X jelentése szulfátcsoport.

A találmány szerinti eljárásban a

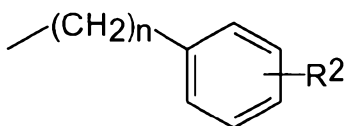


képletű amino-nitrilt kevertetjük egy



általános képletű cisztein-észterrel — amely képletben

R^1 jelentése 1-10 szénatomos elágazó vagy lineáris alkilcsoport vagy egy



általános képletű csoport, amelyben

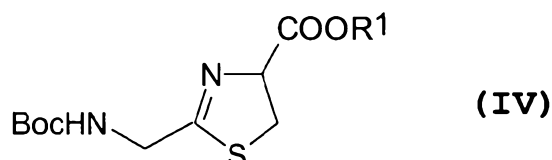
n értéke 0, 1 vagy 2, és

R^2 jelentése 1-10 szénatomos elágazó vagy egyenes láncú alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport —

egy inert oldószerben, egy bázis jelenlétében 0 és 80 °C között, amíg a reakció lényegében befejeződik.

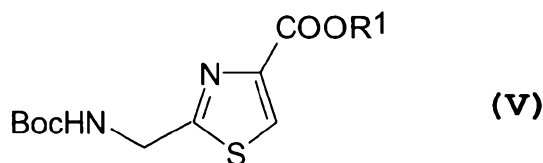
A cisztein-észter előnyösen hidroklorid alakjában van jelen.

A találmány szerint továbbá a kapott



általános képletű tiazolidin egy inert oldószerben oxidálható.

A kapott



általános képletű tiazol-karbonsav-észtert — amely képletben

R^1 jelentése az előbb megadott —

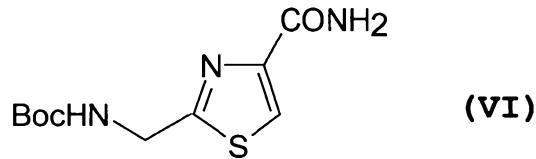
egy R^2OH általános képletű alkoholban kevertetjük — amelyben

R^2 jelentése 1-8 szénatomos elágazó vagy lineáris alkil-, $HO-CH_2-CH_2-$, $HO-CH_2-CH_2-CH_2-$ vagy 1-4 szénatomos alkoxi- CH_2-CH_2- csoport —

0 és 40 °C között, 1-50 mólekvivalens ammóniával, amíg a reakció lényegében befejeződik.

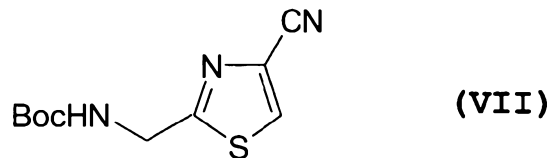
A fenti lépéseket követve az eljárás az intermedierek izolálása nélkül hajtható végre.

A



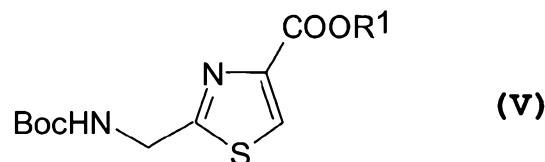
képletű tiazol-karboxamid szilárd anyagként kiszűrhető.

Ezen túlmenően, a **(VI)** képletű amid ezt követően dehidrálható a



képletű, BOC-védett 4-ciano-tiazollá, majd a BOC védőcsoport eltávolítható.

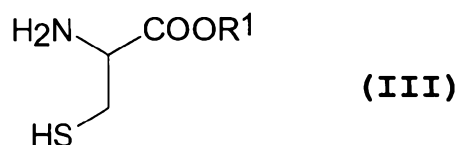
A találmány tárgya továbbá eljárás az



általános képletű vegyületek előállítására, amely szerint a

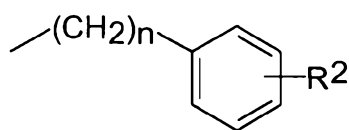


képletű amino-nitrilt egy



általános képletű cisztein-észterrel kevertetjük — amelyben

R¹ jelentése 1-10 szénatomos elágazó vagy lineáris alkilcsoport vagy egy



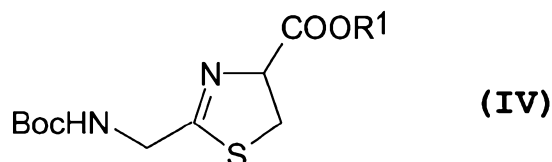
általános képletű csoport, amelyben

n értéke 0, 1 vagy 2, és

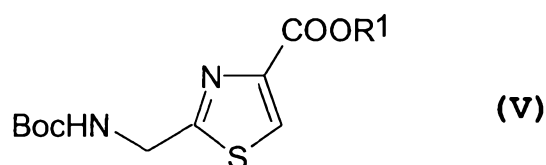
R^2 jelentése 1-10 szénatomos elágazó vagy lineáris alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport —

egy inert oldószerben, egy bázis jelenlétében, 0 és 80 °C között, amíg a reakció lényegében befejeződik.

Amennyiben alkalmas, amikor a



általános képletű vegyületet a fenti eljárás szerint állítjuk elő, a kapott

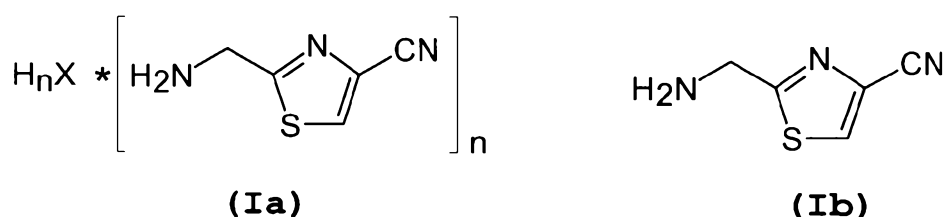


általános képletű tiazol-karbonsav-észtert — amely képletben

R^1 jelentése a már említett —

egy R^2OH általános képletű alkoholban kevertetjük 0 és 40 °C között, 1-50 mólekvalens ammóniával, vizes ammónia-oldatban, amíg a reakció lényegében befejeződik.

A találmány tárgyát képezik továbbá az



általános képletű vegyületek — amely képletekben

n értéke 1 vagy 2, és

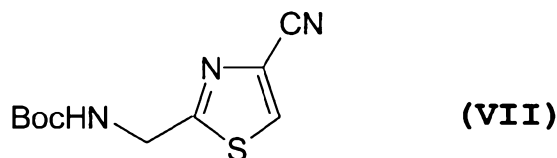
amikor $n = 1$,

X jelentése klorid-, bromid-, trifluor-acetát- és hidrogén-
-szulfát- csoport, és

amikor $n = 2$

X jelentése szulfát-csoport —

és a



képletű vegyület.

1. példa

Tiazolidin (IV)

205,1 g (1,31 mol) BOC-acetonitrilt feloldunk 1160 ml metanolban, és 23,2 g (0,23 mol) trietil-amin jelenlétében 244,7 g L-cisztein-etil-észterrel összekeverjük. Az elegyet 20 órán át 60-65 °C-on melegítjük. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson betöményítjük, és a maradékot 700 ml toluollal és 300 ml vízzel elkeverjük. Az elegyet szobahőmérsékleten további egy órán át kevertetjük. A fázisokat elválasztjuk, és a szerves fázist kétszer 200 ml vízzel mossuk. Az egyesített vizes fázisokat toluollal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat csökkentett nyomáson, 60 °C-on betöményítjük.

Kitermelés: 366,3 g (>97 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 7,4$ (t, 1H, NH), 5,1 (t, 1H, CHCOOEt), 4,2

(q, 2H, OCH₂OCH₃), 3,9 (s, 2H, CH₂NH), 3,5 (d/d, 1H, SCHHCH), 3,4 (d/d, 1H, SCHHCH), 1,4 (s, 9H, terc-butil), 1,2 (t, 3H, OCH₂CH₃) ppm.

2. példa

Etil-(tiazol-karboxilát) (V)

464 g (1,61 mmol) tiazolidint 2 l metilén-dikloridban oldunk, és -5 és 0 °C között 27 g DBU-val elkeverjük. Azután -5 és 0 °C között, egy óra alatt cseppenként 364 g bróm-triklór-metánt adunk hozzá, és az elegyet 20 órán át ezen a hőmérsékleten kevertetjük. Hozzáadunk 1 l vizet, és a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. A szerves fázist 1 l vízzel és 1 l vizes ammónium-klorid-oldattal mossuk, és csökkentett nyomáson 50 °C-on betöményítjük.

Kitermelés: 458 g (100 %), (tisztaságra korrigált kitermelés: 96 %).

¹H-NMR (DMSO-d⁶): δ = 8,4 (s, 1H, SCHCOOEt), 7,8 (s, 1H, NH), 4,4 (d, 2H, CH₂NH), 4,3 (q, 2H, OCH₂CH₃), 1,4 (s, 9H, terc-butil), 1,3 (t, 3H, OCH₂CH₃) ppm.

3. példa

N-Etil-tiazol-karboxamid (VI)

33,5 g (0,18 mol) tiazolil-észtert 140 ml metanolban és 3 ml vízben oldunk, és 5-10 °C-on ammóniát vezetünk be, amíg az oldat telítetté válik. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot 80 °C-on 100 ml butanolban oldjuk. Az elegyet 0 °C-ra hűtjük. A csapadékot vákuumban szűrjük, kétszer 35 ml butanollal és kétszer 35 ml MTBE-vel mossuk, és csökkentett nyomáson szárítjuk.



Kitermelés 17,3 g (58 %), a tisztaságra korrigált kitermelés: 55 %, az alkalmazott tiazolidinre számítva.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d^6): $\delta = 8,2$ (s, 1H, SCHCOOEt), 7,5, 7,7, 7,8 (3 \times s, 3 \times 1H, 3 \times NH), 4,4 (s, 2H, CH₂NH), 1,4 (s, 9H, terc-butil) ppm.

4. példa

2-(Amino-metil)-4-ciano-tiazol-hidroklorid előállítás (VIII)

75,0 g (0,29 mol) BOC-védett tiazol-karboxamidot (VI) 524 ml metilén-dikloridban szuszpendálunk, és -5 és 0 °C között 78,9 g (0,8 mol) trietil-aminnal és 79,5 g (0,338 mol) trifluor-ecetsavanhidriddel összekeverjük. Az elegyet 1 órán át kevertetjük és 20-25 °C-ra hagyjuk melegedni. Hozzáadunk 7,1190 ml vizet, és a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázishoz 160 ml 5-6 M izopropil-alkoholos sósavoldatot adunk, az elegyet 3 órán át forrásban tartjuk, 20-25 °C-on éjszakán át kevertetjük, és -5 és 0 °C között hűtjük 2,5 órán át, majd a szilárd anyagot kiszűrjük. A szilárd anyagot metilén-dikloriddal mossuk és szárítjuk. Így 48,1 g 2-(amino-metil)-4-ciano-tiazolt kapunk, amelynek HPLC-vel mért tisztasága 99,4 %, ami erre a két lépésre vonatkozóan 94,3 %-os kitermelésnek felel meg.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d^6 , ppm-ben): 8,98 (s, széles, 2H, NH₂), 8,95 (s, 1H, Ar-H), 4,50 (s, 2H, CH₂).

5. példa

N-[(Etoxi-karbonil)-metil]-(D)-(ciklohexil-alanil)-3,4-dehidropropilil-[2-(4-hidroxi-amidino)-tiazol]-metil-amid-hidroklorid előállítás

A 4. példában előállított 2-(amino-metil)-4-ciano-tiazolt az

alábbiak szerint dolgozzuk fel:

a) 3,4-Dehidroprolil-[2-(4-ciano)-tiazolil-metil]-amid-
-hidroklorid

64 g (364 mmol) 2-(amino-metil)-4-ciano-tiazol-hidrokloridot adunk 77,5 g (349 mmol) BOC-3,4-dehidro-prolin 150 ml metilén-dikloriddal készült oldatához. A szuszpenzióhoz 0 és 10 °C között kevertetés közben cseppenként 157 g (1,2 mol) diizopropil-etil-amint adunk, majd 2 óra alatt cseppenként hozzáadjuk -2 és -5 °C között 290 g (456 mmol, 50 %-os) propán-foszfonsavanhidrid etil-acetáttal készült oldatát. 13 óra múlva a reakcióelegyet 20 °C-ra melegítjük, és 240 ml metilén-dikloridot, majd 310 ml vizet adunk hozzá. A szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist 200 ml metilén-dikloriddal mossuk, és a szerves fázisokat egyesítjük. Az egyesített szerves fázisokat 200 ml vízzel összekeverjük, és tömény sósavoldattal a pH-t 3-ra állítjuk. A szerves fázist ismét elválasztjuk, és ezután 200 ml vízzel mossuk. A szerves fázisról az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot 860 ml izopropil-alkoholban oldjuk. Hozzáadunk 140 ml (körülbelül 2 mólekvalens) izopropil-alkoholos sósavoldatot, és az elegyet 40-45 °C-ra melegítjük. Körülbelül 12 óra múlva a védőcsoport eltávolítása befejeződik (TLC-vel végzett ellenőrzés). További 140 ml izopropil-alkoholt adunk hozzá, és az elegyet 1 órán át 80 °C-on melegítjük. Ezt követően az elegyet lassan 0 °C-ra hűtjük, és 18 órán át ezen a hőmérsékleten kevertetjük, amely alatt a cím szerinti vegyület só alakban kicsapódik. A terméket leszűrjük, és a kristályokat előhűtött izopropil-alkohollal és azután diizopropil-éterrel mossuk. A 680 g (kitermelés 72 %) cím szerinti vegyületet fehér kristályos terméként izoláljuk.



b) N-[(terc-Butoxi-karbonil)-metil]-(BOC)-(D)-(ciklohexil-alanil)-3,4-dehidroprolil-[2-(4-ciano)-tiazol]-metil-amid

59 g (218 mmol) 3,4-dehidro-prolil-[2-(4-ciano)-tiazolil-metil]-amid-hidrokloridot adunk 79 g (206 mmol, az előállítást a WO 9806741 számú szabadalmi irat írja le) N-[(terc-butoxi-karbonil)-metil]-(BOC)-(D)-ciklohexil-alanin 640 ml metilén-dikloriddal készült oldatához. 0 és 10 °C között egymás után, cseppenként 112 g (867 mmol) diizopropil-etil-amint és 193 g (303 mmol, 50 %-os) propán-fosz-fonsavanhidrid etil-acetáttal készült oldatot adjuk hozzá. A reakciót TLC-vel követjük nyomon. Miután a reakció befejeződött, az oldatot szobahőmérsékletre melegítjük, és 180 ml vizet adunk hozzá. Az elegy pH-ját tömény sósavoldattal 3-ra állítjuk. A szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist 120 ml metilén-dikloriddal még egyszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 3-as pH-n további 170 ml vízzel, majd ismét 170 ml vízzel mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Így 117 g (90 %-os kitermelés) cím szerinti, színtelen szilárd vegyületet kapunk.

c) N-[(terc-Butoxi-karbonil)-metil]-(BOC)-(D)-(ciklohexil-alanil)-3,4-dehidro-prolil-[2-(4-hidroxi-amidino)-tiazol]-metil-amid

22,2 g (36,7 mmol) N-[(terc-butoxi-karbonil)-metil]-(BOC)-(D)-(ciklohexil-alanil)-3,4-dehidro-prolil-[2-(4-ciano)-tiazol]-metil-amidot 250 ml etanolban oldunk, és az oldatot 6,41 g (92,2 mmol) hidroxil-amin-hidrokloriddal összekeverjük, és ehhez a szuszpenzióhoz 23,8 g (31,6 ml, 184,5 mmol) diizopropil-etil-amint adunk cseppenként, vizes hűtés mellett. Szobahőmérsékle-

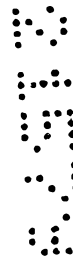


ten 3 órán át végzett kevertetés után a reakcióelegyet csökkentett nyomáson rotációs bepárlón betöményítjük, a maradékot metilén-diklorid/víz elegyben oldjuk, és a vizes fázis pH-ját 2 M sósavoldattal 3-ra állítjuk, és extraháljuk. A szerves fázist vízzel ismételten mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és csökkentett nyomáson rotációs bepárlón betöményítjük. A maradékot hexánnal eldörzsölve 22,5 g cím szerinti vegyületet kapunk, majdnem fehér, szilárd anyagként.

d) N-[(Etoxi-karbonil)-metil] - (D) - (ciklohexil-alanil) - 3,4-dehidro-prolil-[2-(4-hidroxi-amidino)-tiazol] -metil-amid-hidroklorid
2,0 g (3,15 mmol) N-[(terc-butoxi-karbonil)-metil] - (BOC) - (D) - (ciklohexil-alanil) - 3,4-dehidro-prolil-[2-(4-hidroxi-amidino)-tiazol] -metil-amidot 25 ml etanolban oldunk, és az oldatot 10 ml 5 M dietil-éteres sósavoldattal elegyítjük, és 3 órán át 60 °C-on kevertetjük.

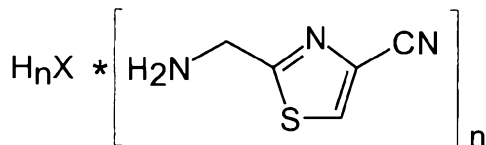
Mivel TLC szerint (metilén-diklorid/metanol/ecetsav: 100/20/5) a konverzió nem volt teljes, további 10 ml 5 M dietil-éteres sósavoldatot adunk hozzá, és az elegyet további 3 órán át 60 °C-on kevertetjük. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson egy rotációs bepárlón betöményítjük, és a maradékot ismételten együtt desztilláljuk etanollal és dietil-éterrel, hogy a tapadó sósavoldatot eltávolítsuk. A terméket ezt követően kevés metilén-dikloridban oldjuk és dietil-éterrel kicsapjuk, majd a maradékot vákuumban szűrjük, és csökkentett nyomáson szárítjuk. Így 1.65 g cím szerinti vegyületet kapunk, fehér, higroszkópos szilárd anyagként.

FAB-MS (M+H⁺): 507.

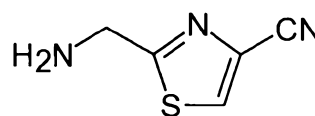


Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az



(Ia)



(Ib)

általános képletű 2-(amino-metil)-4-ciano-tiazol — amely képletekben
n értéke 1 vagy 2, és

amikor n = 1,

X jelentése klorid-, bromid-, trifluor-acetát- és hidrogén-
-szulfát-csoport, és

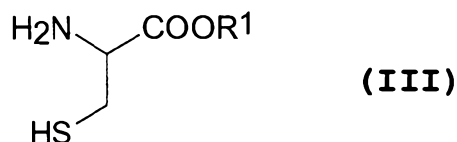
amikor n = 2

X jelentése szulfátcsoport —

és sói előállítására, amely előállítás olyan lépést tartalmaz,
amelyben a

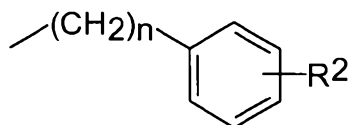


képletű amino-nitrilt kevertetjük egy



általános képletű cisztein-észterrel — amely képletben

R¹ jelentése 1-10 szénatomos elágazó vagy lineáris alkilcsoport
vagy egy



általános képletű csoport, amelyben

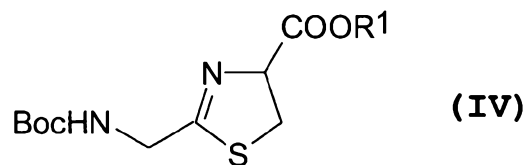
n értéke 0, 1 vagy 2, és

R² jelentése 1-10 szénatomos elágazó vagy egyenes láncú

alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport —

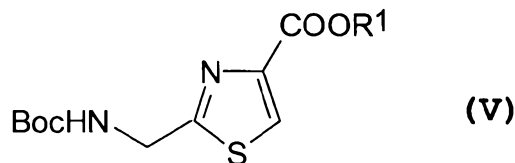
egy inert oldószerben, egy bázis jelenlétében 0 és 80 °C között, amíg a reakció lényegében befejeződik.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kapott



általános képletű tiazolidint egy inert oldószerben oxidáljuk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kapott



általános képletű tiazol-karbonsav-észtert — amely képletben

R¹ jelentése a megadott —

egy R²OH általános képletű alkoholban kevertetjük — amely képletben

R² jelentése 1-8 szénatomos elágazó vagy lineáris alkil-, HO-CH₂-CH₂-, HO-CH₂-CH₂-CH₂- vagy (1-4 szénatomos alkoxi)-CH₂-CH₂- csoport —

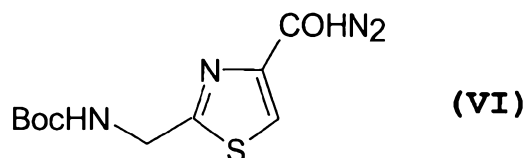
0 és 40 °C között, 1-50 mólekvivalens ammóniával, amíg a reakció lényegében befejeződik.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a két eljárás lépést a **(IV)** általános képletű intermedier izolálása nélkül hajtjuk végre.

5. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal

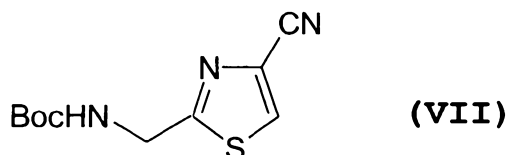
jellemezve, hogy az intermediereket nem izoláljuk.

6. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a



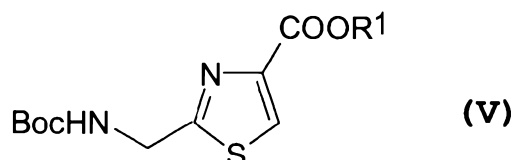
képletű tiazol-karboxamidot szilárd anyagként kiszűrjük.

7. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a **(VI)** képletű amidot dehidratáljuk a



képletű, BOC-védett 4-ciano-tiazollá, majd a BOC védőcsoportot eltávolítjuk.

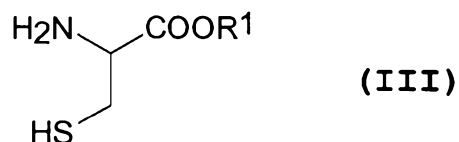
8. Eljárás az



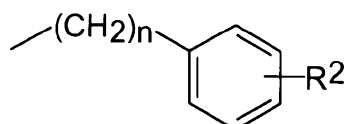
általános képletű vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy a



képletű amino-nitrilt egy



általános képletű cisztein-észterrel kevertetjük amely képletben R^1 jelentése 1-10 szénatomos elágazó vagy lineáris alkil- vagy

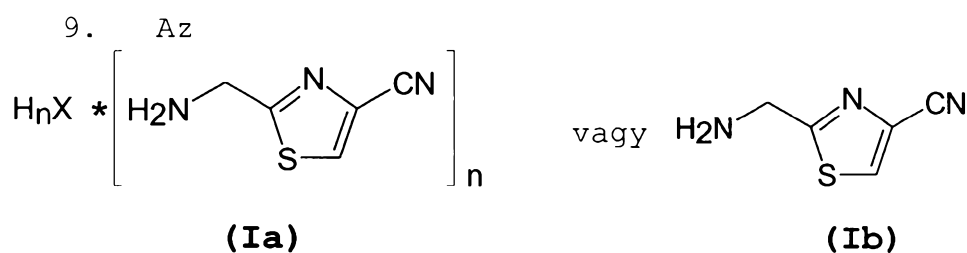


általános képletű csoport, amelyben

n értéke 0, 1 vagy 2, és

R^2 jelentése 1-10 szénatomos elágazó vagy lineáris alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi- vagy di(1-4 szénatomos dialkil)-amino-csoport —

egy inert oldószerben, egy bázis jelenlétében, 0 és 80 ° között, amíg a reakció lényegében befejeződik.



általános képletű vegyület — amely képletben

n értéke 1 vagy 2, és

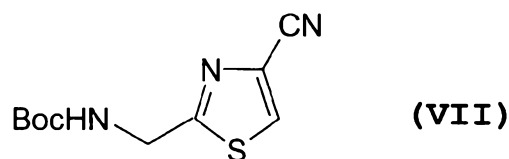
amikor $n = 1$,

X jelentése klorid-, bromid-, trifluor-acetát- és hidrogén-szulfát-csoport, és

amikor $n = 2$,

X jelentése szulfát-csoport.

10. A



képletű vegyület.

rajz nélkül

A meghatalmazott: