

3663/93

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

37988

RETROVIRÁLIS PROTEÁZ ENZIMEKET GÁTLÓ VEGYÜLETEK ÉS AZOKAT
TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK, VALAMINT ELJÁRÁS AZOK
ELŐÁLLÍTÁSÁRA

American Cyanamid Company, ^{W. York, New Jersey} Stamford, USA

A bejelentés napja: 1993. 12. 15.

Elsőbbsége: 1992. 12. 16. (07/991,876), USA

K i v o n a t

A találmány az ⁶¹(I) általános képletű vegyületekre és
e vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készít-
ményekre, ~~valamint azok~~ előállítására vonatkozik. Az (I) ~~általános~~
képletben

Z jelentése egyszerű kötés, oxigénatom vagy -NH-cso-
port;

X jelentése -OH csoport;

Y jelentése hidrogénatom vagy -CH₂OH csoport; vagy

X és Y együtt -(CH₂O)-csoportot is jelenthet;

R₁ jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil- vagy
adott esetben szubsztituált fenilrészt tartalmazó
fenil-alkil-csoport;

a, b és c értéke 0-3, azonban az a+b+c összeg 4-nél ki-
sebb;

R₂ jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport; továbbá
egyszerű kötéssel vagy oxigénatom közvetítésével
kapcsolódó, különféle alkil- vagy arilcsoportok;

R₃ jelentése különféle acilcsoportokat vagy karbamoil-

csoportokat tartalmazó szerkezeti egység;

R₄ egyszerű kötéssel vagy oxigénatom közvetítésével kapcsolódó, különféle alkil- vagy arilcsoportokat

jelent; és ^{Vagy}

R₅ jelentése -CR₆R₇R₈ általános képletű csoport, amelyben R₆, R₇ és R₈ jelentése például 1-7 szénatomos, adott esetben szubsztituált alkilcsoport.

A találmány szerinti (I) képletű vegyületeket úgy állítják elő, hogy

- X helyén -OH, Y helyén -CH₂OH csoportot tartalmazó vegyületek előállítására a megfelelő, X és Y helyén CH₂ csoportot tartalmazó vegyületet ozmium-tetroxiddal oxidálják; vagy

- X helyén -OH csoportot és Y helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületek előállítására a megfelelő oxovegyületet nátrium-perjodáttal reagáltatják, és a kapott

~~terméket nátrium-[tetrahidrido-borát]-tal redukálják.~~

A találmány szerinti vegyületek gátolják a retrovírusokból származó proteáz enzimeket, ezért a HIV vírus által előidézett AIDS betegség kezelésére alkalmazhatók.

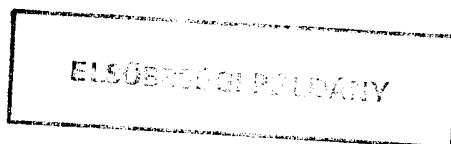
Handwritten signature

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

3603/93

37888

A



0000

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

1993-12-15

Ns05: (07D 401/12
(07D 217/26
A61K 31/47

~~ELJÁRÁS: 1307/1993 - SZABADALMI~~

~~RETROVIRÁLIS PROTEÁZ ENZIMEKET GÁTLÓ VEGYÜLETEK ÉS AZOKAT
TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK, VALAMINT ELJÁRÁS AZOK
ELŐÁLLÍTÁSÁRA~~

~~American Cyanamid Company, ^{Stamford, New Jersey} Stamford, USA~~

Feltalálók:

TROVA Michael Peter, ^{Schubert Mills} New York, USA

BABINE Robert E., ^{New York} New York, USA

ZHANG Nan, ^{Village Cottage} New York, USA

SCHOW Steven R., ^{Williamstown} New York, USA

WISSNER Allen, ^{Valhalla} New York, USA

A bejelentés napja: 1993. 12. 15.

Elsőbbsége: 1992. 12. 16. (07/991,876), USA

77391-1846-PT-fa

A találmány új vegyületekre és e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, valamint azok előállítására vonatkozik.

A fenti vegyületek (a továbbiakban: találmány szerinti vegyületek) és sóik gátló hatást fejtenek ki retrovirális proteáz enzimekre, s így az emberi immunhiányt előidéző vírus (röviden: HIV) elleni (anti-HIV) hatóanyagokként alkalmazhatók.

Közelebbről a találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható sóik előállítására, ahol az (I) képletben

Z jelentése egyszerű kötés, oxigénatom vagy NH csoport;

X jelentése hidroxilcsoport, és Y jelentése hidrogénatom vagy $-\text{CH}_2\text{OH}$ csoport; vagy

X és Y együtt $-(\text{CH}_2\text{O})-$ képletű epoxicsoportot is képezhet;

R_1 jelentése: hidrogénatom; egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-7 szénatomos alkilcsoport; $-(\text{CH}_2)_n-(3-7$ szénatomos gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(\text{CH}_2)_n$ -fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; vagy $-(\text{CH}_2)_n$ -(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal vagy fenilcsoporttal szubsztituált; a, b és c értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3,

azzal a megszorítással, hogy az $a+b+c$ összeg 4-nél kisebb;

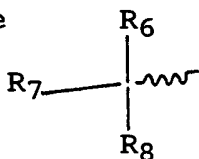
- R_2 jelentése: hidrogénatom; hidroxilcsoport; $-Q-(1-7$ szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkil)-csoport; $-Q-(CH_2)_n-(3-7$ szénatomos, gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-Q-(CH_2)_n$ -fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; vagy $-Q-(CH_2)_n$ -(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; és Q oxigénatomot vagy egyszerű kötést jelent;
- R_4 jelentése $-Q-(1-7$ szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkil)-csoport; $-Q-(CH_2)_n-(3-7$ szénatomos gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-Q-(CH_2)_n$ -fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; vagy $-Q-(CH_2)_n$ -(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált; és Q oxigénatomot vagy egyszerű kötést jelent; vagy
- R_2 és R_4 együtt (i) általános képletű csoportot is alkothat, amelyben d , e és f értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3, azzal a megszorítással, hogy a

d+e+f összeg 4-nél kisebb;

R₂₄ jelentése: hidrogénatom; hidroxilcsoport; -Q-(1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkil)-csoport; -Q-(CH₂)_n-(3-7 szénatomos cikloalkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; -Q-(CH₂)_n-fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; vagy -Q-(CH₂)_n-(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4 és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; és Q oxigénatomot vagy egyszerű kötést jelent;

R₄₂ jelentése: hidrogénatom; hidroxilcsoport; -Q-(1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkil)-csoport; -Q-(CH₂)_n-(3-7 szénatomos gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; -Q-(CH₂)_n-fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; vagy -Q-(CH₂)_n-(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos egyenes, elágazó vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; és Q oxigénatomot vagy egyszerű kötést jelent; vagy

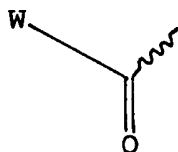
R₂₄ és R₄₂ együtt egyszerű kötést is jelenthet, és így 3- vagy 4-tagú gyűrűt is alkothat abban az esetben, ha e értéke 1 vagy 2;

R₃ jelentése  általános képletű csoport,

amelyben

R₆ jelentése: 1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú, adott esetben 3-7 szénatomos, gyűrűs alkilcsoporttal, hidroxil-, -CON(R₁)₂ általános képletű csoporttal, valamely alábbiakban definiált heterociklusos csoporttal, fenilcsoporttal, vagy önmagában is fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxics csoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport; 3-7 szénatomos gyűrűs alkilcsoport; egy alábbiakban definiált heterociklusos csoport; fenilcsoport; fluor-, klór- bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxics csoporttal, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport;

R₇ jelentése: hidrogénatom; 1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; -(CH₂)_n-(3-7 szénatomos gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 1, 2, 3 vagy 4; vagy



általános képletű csoport, amelyben W jelentése -NH-R₁₀, -OR₁₀ vagy -NHCHR₁₀R₁₁ általános képletű

csoport, ahol R_{10} jelentése: 1-8 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; $-(CH_2)_n-(3-7$ szénatomos gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódattal, 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; $-(CH_2)_n$ -heterociklusos csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a heterociklusos csoport egy stabilis, öt-héttagú, mono- vagy biciklusos, vagy stabilis, hét-tíztagú, kétgyűrűs heterociklusos csoport, amely telített vagy telítetlen lehet, és szénatomokat, valamint 1-3 heteroatomként nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, és amelyben a nitrogén és kén heteroatomok adott esetben oxidált állapotban is lehetnek, valamint a nitrogén heteroatom adott esetben kvaternerezett is lehet; és ez a heterociklusos csoport bármely olyan biciklusos csoport is lehet, amelyben bármelyik fentebb definiált heterociklus benzolgyűrűvel kondenzálva van; vagy $-(CH_2)_n$ -(szubsztituált heterociklusos) csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a heterociklus fluor-, klór-, bróm- vagy jódattal, 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált, és a heterociklus a fentiekben

meghatározott; R_{11} jelentése: adott esetben hidroxil-csoporttal szubsztituált, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; $(CH_2)_n$ -(3-7 szénatomos, gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; vagy $-COOR_{12}$ általános képletű csoport, amelyben R_{12} 1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportot jelent;

R_8 jelentése: hidrogénatom; 1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; vagy

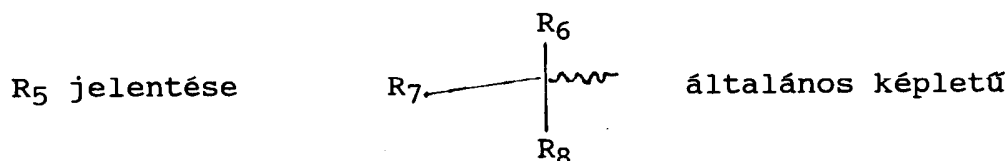
R_6 és R_7 együtt $-(CH_2)_n$ - képletű csoportot vagy (ii) általános képletű csoportot is jelenthet, amelyben g , h és i értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3, azzal a megszorítással, hogy a $g+h+i$ összeg 4-nél kisebb;

R_{67} jelentése: hidrogénatom; 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; vagy 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicssoport;

R_{76} jelentése: hidrogénatom; 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; vagy 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicssoport;

- A jelentése hidrogénatom; vagy $R_9U-\overset{\overset{O}{\parallel}}{N}-H$ általános képletű csoport, amelyben U egyszerű kötést, oxigénatomot vagy NH csoportot jelent;
- R_9 jelentése: 1-8 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; $-(CH_2)_n$ -(3-7 szénatomos gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódattommal, 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; $-(CH_2)_n$ -(1-naftil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -(1-szubsztituált naftil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a naftilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódattommal, 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; $-(CH_2)_n$ -(2-naftil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -(2-szubsztituált naftil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a naftilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódattommal, 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; $-(CH_2)_n$ -(2-kinolil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -(2-szubsztituált kinolil)-csoport, amelyben

n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a kinolilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporthal, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; $-(CH_2)_n$ -heterociklusos csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a heterociklusos rész a fentiekben definiált; $-(CH_2)_n$ -(szubsztituált heterociklusos) csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a heterociklusos rész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-6 szénatomos alkoxicsoporthal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált, és a heterociklusos rész a fentiekben meghatározott;



csoport, amelyben R₆, R₇ és R₈ jelentése a fenti.

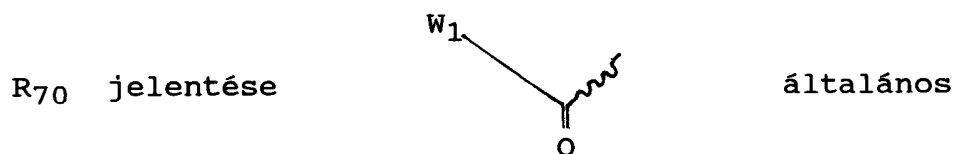
Az 1. ábra mutatja egér plazmaszintjének az alakulását a 24B példa szerinti 16,6 mg/kg vegyület orális adagolása után.

A találmány szerinti vegyületek közül előnyösek:

- a (II) általános képletű vegyületek, ahol X, Y, Z, R₁, R₅, R₆ és R₇ jelentése a fenti; továbbá
- a (III) általános képletű vegyületek, ahol X, Y, Z, R₁ és R₉ jelentése a fenti és R₅₀ 1-7 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportot jelent.

Legelőnyösebbek a (IV) általános képletű vegyületek -

ahol X, Y, Z, R₁ és R₅₀ jelentése a fenti; R₆₀ jelentése: 1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; -(CH₂)_n-(3-7 szénatomos gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; -(CH₂)₂CONH₂, -CH₂CONH₂, -CH₂OH vagy -CH(CH₃)OH képletű csoport;



képletű csoport, ahol W₁ jelentése -NH(CH₂)_j-fenil-csoport, amelyben j értéke 0 vagy 1; valamint -NH(CH₂)_j-(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben j értéke 0 vagy 1, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; valamint -NH(CH₂)_j-T általános képletű csoport, amelyben j értéke 0 vagy 1, és T jelentése piperidil-, piperazinil-, 2-oxo-piperazinil-, 2-oxo-piperidil-, 2-oxo-pirrolidinil-, 2-oxo-azepinil-, azepinil-, pirrolil-, 4-piperidonil-, pirrolidinil-, pirazolil-, pirazolidinil-, imidazolil-, imidazolinil-, imidazolidinil-, piridil-, pirazinil-, pirimidinil-, piridazinil-, oxazolil-, oxazolidinil-, izoxazolil-, izoxazolidinil-, morfolinil-, tiazolil-, tiazolidinil-, izotiazolil-, benzofuranil-, benzodioxanonil-, kinuklididil-, izotiazolidinil-, indolil-, kinolinil-, izokinolinil-, benzimidazolil-, tiadiazolil-, benzopiranil-, benzotiapira-

nil-, benzotiazolil-, benzoxazolil-, furil-, tetra-
hidrofuril-, tetrahidropiranyl-, tienil-, benzotie-
nil-, tiamorfolinil-, tiamorfolinil-szulfoxid, tia-
morfolinil-szulfon- vagy oxadiazolilcsoport; vagy
-NH(CH₂)_j-(szubsztituált T)-csoport, amelyben j ér-
téke 0 vagy 1, és T jelentése a fenti, azonban
fluor-, klór-, bróm- vagy jódattal, 1-4 szénato-
mos alkoxicsalporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes
vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcso-
porttal szubsztituált.

A találmány olyan vegyületek előállítására is kiter-
jed, amelyek a találmány szerinti vegyületek előállítása
során hasznos közbelső termékek; ilyen intermedierek példá-
ul az (V) általános képletű vegyületek, amelyekben a, b, c,
Z, R₁, R₂, R₄ és R₅ jelentése a fenti.

A találmány szerinti vegyületek előállításának céljá-
ra további közbelső termékek a (VI) általános képletű ve-
gyületek, ahol a, b, c, Z, R₁, R₂, R₃, R₄ és R₅ jelentése a
fenti, és PP jelentése CH₂ csoport vagy oxigénatom.

A fenti vegyületek előállítása során közbelső termé-
keket képviselnek a (VII) általános képletű vegyületek is,
ahol a, b, c, Z, R₁, R₂, R₄ és R₅ jelentése a fenti.

A találmány a fentebb leírt vegyületek előállítását
célzó új módszerekre is vonatkozik. A találmány révén lehe-
tővé válik továbbá új módszerek kialakítása e vegyületek
alkalmazására a HIV proteáz enzim gátlására. A találmány a
fenti vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyászati ké-
szítményekre és azok előállítására is vonatkozik.

Az alábbiakban leírjuk a találmány szerinti, retrovirális proteáz enzimet gátló vegyületek előállítását.

A találmány szerinti vegyületek előállításának fontos közbenső termékei a (VII) általános képletű vegyületek.

Azokat a (VII) általános képletű vegyületeket, amelyekben R_1 , R_2 , R_4 , Z , a , b , és c jelentése a fenti, a következőképpen állítjuk elő. A kereskedelmi forgalomból beszerezhető 3-klór-2-(klór-metil)-1-propént acetonos oldatban nátrium-jodiddal a (102) képletű dijódegyületté alakítjuk. A kereskedelmi forgalomból szintén beszerezhető (S)-(-)-4-benzil-2-oxazolidinont Evans és munkatársai módszerével [J. Am. Chem. Soc. 104, 1737-1739 (1982)] bázis jelenlétében R_1CH_2COCl általános képletű - ahol R_1 jelentése a fenti - savkloriddal kezelve (103) általános képletű oxazolidinon-származékká alakítjuk.

Más, pl. a (104a) általános képletű oxazolidinonok - (ahol D jelentése: 1-7 szénatomos alkilcsoport; vagy $-(CH_2)_n$ -fenilcsoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; E és F azonosak vagy különbözők, és jelentésük hidrogénatom, 1-7 szénatomos alkilcsoport vagy $-(CH_2)_n$ -fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4 - a (103) általános képletű vegyülethez hasonlóan alkalmazhatók. Ha D $-(CH_2)_n$ -fenil-csoportot jelent, E és F jelentése hidrogénatom, és n értéke 1, akkor ez a (103) általános képletű vegyületet jelent.

A (103) általános képletű vegyületből erős bázissal - például $NaN(TMS)_2$ -vel, amelyben TMS jelentése trimetilszilil-csoport - -70 °C alatti hőmérsékleten aniont képe-

zünk. Ha a (103) általános képletű vegyület anionját alacsony hőmérsékleten a (102) képletű vegyület feleslegével reagáltatjuk, akkor egy (104) általános képletű vegyülethez jutunk.

Ha ez utóbbi (104) általános képletű vegyületet egy (105) általános képletű szekunder aminnal reagáltatjuk terciér aminbázis, például N,N-diizopropil-etil-amin jelenlétében, akkor (V) általános képletű vegyülethez jutunk. Az (V) általános képletű vegyületeket hidrogén-peroxiddal és lítium-hidroxiddal kezelve kapjuk a (VII) általános képletű savakat. A (VII) általános képletű vegyületek előállításának ez a kémiai módszere az R_1 , R_2 , R_4 és R_5 csoportok széles, változatos körével összeegyeztethető.

Ha a (VII) általános képletű vegyületeket R_3NH_2 általános képletű aminokkal - ahol R_3 jelentése a fenti - BOP, terciér amin, például N,N-diizopropil-etil-amin és adott esetben HOBT jelenlétében reagáltatjuk, akkor a (107) általános képletű vegyületekhez jutunk, ahol BOP jelentése (benzotriazol-1-il-oxi)-trisz(dimetil-amino)-foszfónium-(hexafluor-foszfát), és HOBT 1-hidroxibenzotriazolt jelent.

Az amidkötés kialakítására más módszereket - például DCC (diciklohexil-karbodiimid) segítségével végzett kapcsolást - is alkalmazhatunk. E módszerekkel az R_3 csoportok széles és változatos köre összeegyeztethető.

A (107) általános képletű vegyületeket ozmium-tetroxiddal piridin jelenlétében kezelve a (108) általános képletű megfelelő diolokká alakíthatjuk.

Ha a (108) általános képletű diolokat nátrium-perjódát alkalmazásával a (109) általános képletű intermedier ketonokká alakítjuk, e ketonokat nátrium-[tetrahydrido-borát]-tal kezelve jutunk a (110) általános képletű alkohol-származékokhoz.

A gyógyászati szempontból elfogadható sók lehetnek fémsók (szervetlen sók) vagy szerves sók. Ezek felsorolása megtalálható a következő kézikönyvben: Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. kiadás, 1418 (1985). A szakmai gyakorlattal rendelkező egyén számára jól ismert, hogy a megfelelő sót a fizikai és kémiai stabilitás, gördülékenység, higroszkóposság és oldhatóság alapján választjuk meg. Az idézett okok miatt a találmány szerinti vegyületek előnyös szervetlen sói a sósavval, brómhidrogénsavval, jódhidrogénsavval, foszforsavval, salétromsavval vagy kénsavval képezett sók; előnyös szerves sók az ecetsavval és más alkán-karbonsavakkal képezett sók; a benzoesavval és más aromás karbonsavakkal képezett sók; a citromsavas sók; a ciszteinnel vagy más aminosavakkal képezett sók; valamint a fumarát-, glikolát-, maleát-, szukcinát-, tartarát-, alkánszulfonát-, aril-szulfonát-, trifluor-acetát- és trifluor-metánszulfonát-sók.

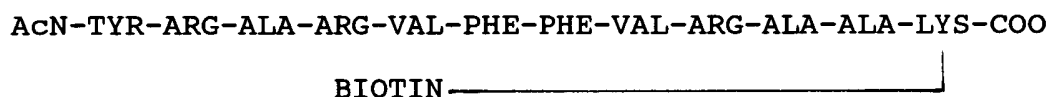
A biológiai hatás vizsgálata

Az enzimgátló hatásra jellemző IC₅₀ értékeket HIV-1 és Amersham-féle HIV proteináz alkalmazásával, [¹²⁵J]-radioaktív jelzés útján mért szcintillációval (SPA) határoztuk meg. Eredményeinket az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Az Amersham-féle, HIV proteinázból és [¹²⁵J]-SPA-ból

álló rendszer kereskedelmi forgalomból beszerezhető; az eszközegegyüttes magában foglalja a szcintillációs proximitási mérőrendszert (SPA), amely az Amersham International PLC intézménytől (Bucks, Anglia) beszerezhető.

Az Amersham intézménytől beszerezhető SPA-mikrogömbök egy streptavidin-biotin-kötéssel közvetlenül a felületükre kötve tartalmazzák a szubsztrátumot. Ez a szubsztrátum 12 maradékból álló peptid, amelyet speciálisan erre a célra terveztek az analóg szubsztrátumok enzim által végbemenő hasításának helye ismeretében. A szubsztrátum szekvenciája a következő:



A peptid a tirozinmaradékon monojódózott, és a lizin -NH₂ csoportján biotinilezett. E peptid az SPA-gyöngyökhöz streptavidin-kötés útján kapcsolódik. A gyöngyöket olyan pufferoldatban szuszpendáljuk, amelynek komponensei: 5 mM DTT, 1 mM EDTA, 10 tömeg/térf.% glicerin, 0,05 tömeg/térf.% nátrium-azid, 0,01 térf./térf.% Triton X-100 25 mM nátrium-citrát pufferoldatban, pH-értéke 5,5.

Az enzim a peptidet a Phe-Phe kötés helyén hasítja, s így a ¹²⁵J tartalmú fragmentumot a gyöngyről felszabadítja. E folyamat következtében a mikrogöngyről a kimutatható szignál eltűnik. Ha a peptidfragmentum a gyöngyről távozik, akkor a szcintilláció kiváltása megszűnik, és így a szignál erőssége csökken. A szignál gyengülése az enzim aktivitásával arányos. Az így kapott adatokat használtuk az 1. táblázatban feltüntetett IC₅₀ értékek kiszámítására.

1. táblázat

A találmány szerinti vegyületek enzimgátló hatása

A példa sorszáma	IC ₅₀ (μg/ml)
21.	0,05
23.	0,05
24.A	0,05
24.B	0,05
26.	0,50
28.	0,10
30.	0,25
32.	0,50
35.	0,05
37.	0,05
40.	0,04
42.	0,055
51.	0,09

A 2. táblázatban látható adatokkal mutatjuk be a találmány szerinti vegyületek gátló hatását HIV-1 IIIB törzs T-limfoid MT-2 sejttörzsben végbemenő szaporodására. A sejttörzset olyan szabad vironokkal fertőzzük, amelyek az 5. napig a sejtek 90-95 %-ának pusztulását idézik elő. Ezt követően adjuk hozzá a proteáz-gátló vegyületet a táblázatban megadott koncentrációban. Az 5. nap után a túlélő sejtek arányát a metabolikus MTT színezék alkalmazásával mérjük.

2. táblázat

A vegyületek vírus elleni hatása

A példa sorszáma	A gátlás %-a a $\mu\text{g/ml}$ -ben megadott koncentráció esetén				
	2,5	0,625	0,156	0,039	0,010
21.	102,4	102,9	33,0	8,1	0
23.	98,5	95,8	93,6	78,7	13,0
24.A	96,0	102,6	100,1	63,3	10,7
24.B	94,9	94,7	93,0	81,4	16,2
35.	0,00	0,00	1,97	0,00	0,0
37.	49,15	4,37	0,00	0,00	0,95
40.	13,79	0,91	1,88	0,00	0,0
42.	86,75	12,91	4,21	0,00	4,33
51.	72,91	55,08	10,44	2,24	1,67

Az 1. és a 2. táblázatban feltüntetett adatokból látható, hogy a találmány szerinti vegyületek a HIV-1 vírusból származó proteáz enzimet hatásosan gátolják, és így retrovírusokkal - különösen HIV-1 vírussal - fertőzött emlőszálatok kezelésére alkalmazhatók. A találmány azokra a kombinációkra is vonatkozik, amelyek a találmány szerinti HIV-proteáz-gátló vegyületeket egy vagy több más, az AIDS kezelésére alkalmazható hatóanyagokkal együttesen alkalmazzák.

Ha a találmány szerinti vegyületeket a fentebb említett célra alkalmazzuk, akkor egy vagy több, gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyaggal, például oldó- és hígítószerekkel kombinálhatók, és orálisan például tabletták, kapszulák, diszpergálható porok, szemcsék vagy szuszpenziók

alakjában adagolhatók; a szuszpenziók például körülbelül 0,05-5 % szuszpendálószeret tartalmazhatnak. Az orális adagolást végezhetjük továbbá szirupokkal - amelyek például körülbelül 10-50 % cukrot tartalmaznak -, valamint elixírekkel, amelyek például körülbelül 20-50 % etanolt tartalmaznak. A vegyületeket adagolhatjuk továbbá steril injekciós oldatok vagy szuszpenziók alakjában, amelyek körülbelül 0,05-5 % szuszpendáló szeret tartalmaznak izotóniás közegben. Ezek a gyógyászati készítmények például körülbelül 0,05-90 % hatóanyagot tartalmazhatnak vivőanyaggal összekeverve, mely utóbbinak a mennyisége többnyire körülbelül 5 tömeg% és 60 tömeg% között lehet.

Bármely adagolás, tehát - a korlátozás igénye nélkül - orális, parenterális [így szubkután, intravénás, intramuszkuláris, intraszternális (szegycsonti) befecskendezés vagy infúzió], permet belégzése útján történő vagy rektális adagolás céljára a vegyületeket hatásos mennyiségben, azaz 0,2 mg/testtömeg-kg-tól 100,0 mg/testtömeg-kg-ig terjedő mennyiségben naponta 1-5 alkalommal kell adagolni. Az adagolást végezhetjük adagolási egység formájában, amely a szokásos nem-toxikus, gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyagokat, segédanyagokat és töltőanyagokat tartalmazza. Nyilvánvaló azonban, hogy egy adott beteg esetében az adag specifikus mennyisége és az adagolások száma változhat, és számos tényezőtől függ; ilyen tényezők például: az alkalmazott vegyület hatásossága, stabilitása metabolizmussal szemben és hatásának időtartama, valamint a beteg életkora, testtömege, általános egészségi állapota, neme, étrendje,

továbbá az adagolás módja és időpontja, a kiválasztás sebessége, adott esetben gyógyszerkombináció alkalmazása, a beteg kórállapotának súlyossága, valamint a terápiásan kezelt befogadó (gazda-) szervezet.

A találmány szerinti hatásos vegyületek orálisan, valamint intravénás, intramuszkuláris vagy szubkután úton adagolhatók. Szilárd vivőanyagok például: a keményítő, a laktóz, a dikalcium-foszfát, a mikrokristályos cellulóz, a szacharóz és a kaolin; folyékony vivőanyagok például: a steril víz, a polietilén-glikolok, a nem-ionos nedvesítőszer-ek és a táplálkozási célra alkalmas olajok, így a kukorica-, mogyoró- és szezámolaj. Ezeket a hatóanyag természet-e és a kívánt adagolási mód szerint alkalmazzuk. A készítmé-nyek a gyógyszerkészítésben szokásos segédanyagokat is tar-talmazhatnak, ilyenek például: az ízesítő-, színező- és tartósítószer-ek, valamint az antioxidáns anyagok, például az E-vitamin, az aszkorbinsav, a butil-hidrox-toluol (BHT) és a butil-hidrox-anizol (BHA).

Az előállítás és adagolás könnyedségének szempontjából előnyök a szilárd gyógyászati készítmények, különösen a tabletták, valamint a kemény- és lágykapszulás készítmé-nyek. Előnyös továbbá a találmány szerinti vegyületek orá-lis adagolása.

A találmány szerinti hatásos vegyületek parenteráli-san vagy intraperitoneálisan is adagolhatók. A hatásos ve-gyületek szabad bázisformája vagy gyógyászati szempontból elfogadható sója vízzel, célszerűen nedvesítőszer-t, pél-dául (hidrox-propil)-cellulózt tartalmazó vízzel oldatokká

vagy szuszpenziókká alakítható. Diszperziókat glicerinben, folyékony polietilén-glikolokban és ezek olajokkal alkotott keverékei segítségével is előállíthatunk. A tárolás és felhasználás általános körülményeit figyelembe véve e készítmények tartósítószer is tartalmaznak, amely meggátolja a mikroorganizmusok elszaporodását a készítményben.

Befecskendezés céljára alkalmas gyógyszerformák a steril vizes oldatok vagy diszperziók, valamint - steril injekciós oldatok vagy diszperziók helyben, közvetlenül történő előállítására - a steril porok. A gyógyszerformának erre a célra sterilnek és elegendő mértékben folyósnak kell lennie, hogy az injekciós tűn könnyen áthaladjon; továbbá a gyártás és tárolás körülményei között stabilisnak kell lennie, tehát mikroorganizmusok - így baktériumok és gombák - szennyező hatása ellen védeni kell. A vivőanyag lehet valamilyen oldószer vagy diszpergáló közeg, amely például vizet, etanolt, poliolt (így glicerint, propilén-glikolt vagy folyékony polietilén-glikolt) tartalmaz, továbbá lehet ezek megfelelő keveréke vagy valamilyen növényi olaj.

Ha a $\{3S-[2-[\alpha S^*-(1R^*,2R^*), \gamma S^* \text{ (vagy } R^*)], 3\alpha, 4a\beta, 8a\beta]\}-N-\{1-[(1H\text{-benzimidazol-2-yl-metil})\text{-amino}]\text{-karbonil}\}-2\text{-(metil-butyl)}\}-3-\{[(1,1\text{-dimetil-etil})\text{-amino}]\text{-karbonil}\}\text{-dekahidro- -hidroxil-}\alpha\text{-(fenil-metil)-2-izokinolin-pentánsavamidot}$ (a 24.B példában előállított vegyületet) vizes-liposzómás gyógyszerformában egereknek intraperitoneális befecskendezéssel 8,3, illetve 16,6 mg/kg dózisban adagoljuk, akkor az adagolás után 2,8, illetve 4,2 órával 0,13 mikrogramm/ml-nél magasabb plazmakoncentrációkat érünk

el. A 24.B példa szerint előállított vegyület plazmakoncentrációja 16,6 mg/kg dózis orális adagolása után 2 órán át 0,13 mikrogramm/ml értéknél magasabb marad (lásd az 1. ábrát). Ez a koncentráció (amely tehát 0,13 mikrogramm/ml-nél nagyobb) a HIV-1 IIIB törzsű vírus szaporodását az MT-2 sejttörzsekben 90 %-nál nagyobb mértékben gátolja (lásd a 2. táblázatot). A célszerű vizes-liposzómás gyógyszerforma (tojásból származó) foszfatidil-glicerint, dimirisztoil-foszfatidil-kolint, butilezett hidrox-toluolt, laktózt és vizet tartalmaz.

A találmányt az alábbi, nem korlátozó jellegű példákban részletesen ismertetjük.

1. példa

[S-(R*,R*)]-{2-Metil-1-[(2-piridil-metil)-amino]-karbonil}-butil}-karbaminsav-(1,1-dimetil-etil)-észter előállítása

2,33 g N-(terc-butoxi-karbonil)-L-izoleucin 5 ml diklór-metánnal (rövidítve: DKM) készült oldatához szobahőmérsékleten sorrendben előbb 1,0 g 2-(amino-metil)-piridin és 5 ml DKM oldatát, ezt követően 6,95 g BOP 5 ml DKM-nal készült oldatát, végül 16 ml Hunig-féle bázist adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, utána DKM-nal hígítjuk, és telített konyhasóoldattal mossuk. A szerves fázist szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot 400 g szilikagélből készült oszlopon kromatografálva tisztítjuk. Eluálószerként 90 % etil-acetátot és 10 % hexánt tartalmazó elegyet alkalmazunk, így a kívánt terméket olajszerű formában 3,03 g hozammal kapjuk.

Tömegszínekép (MS (gyorsatombombázással, az alábbiakban rövidítve: FAB): m/z 322 (M+H), $[\alpha]_D^{26} = -31 \pm 1^\circ$.

2. példa

[S-(R*R*)]-2-Amino-3-metil-N-(2-piridil-metil)-pentánsavamid trifluor-acetát előállítása

Az 1. példában előállított 2,35 g termék 10 ml DKM-nal készült oldatához 2,8 ml trifluor-ecetsavat adunk, a reakcióelegyet 4,5 órán át 80-90 °C hőmérsékleten tartjuk, majd vákuumban bepároljuk. Így a kívánt terméket a trisz-(trifluor-acetát)-só alakjában 3,6 g hozammal kapjuk.

MS (FAB): m/z 222 (M+H), $[\alpha]_D^{26} = -36 \pm 1^\circ$.

3. példa

[S-(R*R*)]-{2-Metil-1-[[(3-piridil-metil)-amino]-karbonil]-butil}-karbaminsav-(1,1-dimetil-etil)-észter előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírt eljárással készítjük: 1,0 g 3-(amino-metil)-piridint, 2,33 g N-(terc-butoxi-karbonil)-L-izoleucint, 6,95 g BOP-ot, 11,95 g Hunig-bázist és 15 ml DKM-t alkalmazunk. Így kromatográfiás tisztítás után 2,1 g kívánt terméket kapunk.

MS (FAB): m/z 322 (M+H), $[\alpha]_D^{26} = -9 \pm 1^\circ$.

4. példa

[S-(R*,R*)]-2-Amino-3-metil-N-(3-piridil-metil)-pentánsavamid trifluor-acetát előállítása

A cím szerinti vegyületet a 2. példában leírt eljárással készítjük, azzal az eltéréssel, hogy a 3. példában előállított 2,0 g termékből indulunk ki, és 3,55 g trifluor-ecetsavat használunk. Így 3,6 g kívánt terméket kapunk

tapadós olaj formájában.

MS (FAB): m/z 222 (M+H).

5. példa

[S-(R*R*)]-{2-Metil-1-[[2-(2-piridil)-etil]-amino]-karbonil}-butil}-karbaminsav-(1,1-dimetil-etil)-észter előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírt eljárással állítjuk elő, azonban 1,0 g 2-(2-amino-etil)-piridint, 2,163 g N-(terc-butoxi-karbonil)-L-izoleucint, 6,15 g BOP-ot, 10,52 g Hunig-bázist és 15 ml DKM-t alkalmazunk. Így a cím szerinti terméket sárgásfehér por alakjában 2,5 g hozammal kapjuk.

MS (FAB): m/z 336 (M+H), $[\alpha]_D^{26} = -11 \pm 1^\circ$.

6. példa

[S-(R*,R*)]-2-Amino-3-metil-N-[2-(2-piridil)-etil]-pentánsavamid trifluor-acetát előállítása

A 2. példában leírt eljárást követjük, azzal az eltéréssel, hogy az 5. példában előállított 2,33 g vegyületet és 2,6 ml trifluor-ecetsavat alkalmazunk. Így a cím szerinti terméket 3,7 g hozammal kapjuk.

MS (FAB): m/z 236 (M+H), $[\alpha]_D^{26} = +23 \pm 1^\circ$.

7. példa

N-(L-Leucil)-L-leucin-metil-észter előállítása

0,5 g L-leucil-L-leucinhez argongáz alatt injekciós fecskendővel 10 ml metanolt és 0,610 ml trimetil-szilil-kloridot adunk, majd a reakcióelegyet másnapig szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és így 0,554 g cím szerinti terméket kapunk.

MS (FAB): m/z 259 (M+H), $[\alpha]_D^{26} = -10 \pm 2^\circ$.

8. példa

N-(L-Leucil)-L-fenil-alanin-metil-észter előállítás

A 7. példában leírt eljárást követjük, azzal az eltéréssel, hogy 0,50 g N-(L-leucil)-L-fenil-alanint, 10 ml metanolt és 0,536 ml trimetil-szilil kloridot alkalmazunk.

Így a kívánt terméket 0,53 g hozammal kapjuk.

MS (FAB): m/z 293 (M+H), $[\alpha]_D^{26} = +10 \pm 1^\circ$.

9. példa

N-(L-Valil)-L-fenil-alanin-metil-észter előállítás

A 7. példában leírt eljárást követjük, azzal az eltéréssel, hogy 0,50 g L-valil-L-fenil-alanint, 10 ml metanolt és 0,564 ml trimetil-szilil-kloridot alkalmazunk. Így a kívánt terméket 0,57 g hozammal kapjuk.

MS (FAB): m/z 279 (M+H), $[\alpha]_D^{26} = +29 \pm 2^\circ$.

10. példa

N-(L-Valil)-L-valin-metil-észter előállítás

A cím szerinti vegyületet a 7. példában leírt eljárással állítjuk elő: 0,50 g L-valil-L-valint, 10 ml metanolt és 0,689 ml trimetil-szilil-kloridot alkalmazunk. Így 0,657 g kívánt terméket kapunk.

MS (FAB): m/z 231 (M+H), $[\alpha]_D^{26} = +5 \pm 1^\circ$.

11. példa

[S-(R*,R*)]-{1-[(1H-Benzimidazol-2-il-metil)-amino]-karbonil}-2-metil-butyl}-karbaminsav-(1,1-dimetil-etil)-észter előállítás

Az 1. példában leírt eljárást követjük, azzal az eltéréssel, hogy 0,505 g N-(terc-butoxi-karbonil)-L-izoleucin

és 10 ml DKM oldatát, 0,500 g 2-(amino-metil)-benzimidazol dihidroklorid-hidrátot, 1,07 g BOP-ot és 0,850 g trietil-amint alkalmazunk. Az így kapott terméket kromatográfiával 75 g szilikagélből készült oszlopon tisztítjuk. Eluálószerként 70 % etil-acetátot és 30 % hexánt tartalmazó elegyet alkalmazva 0,669 g kívánt terméket kapunk.

MS (elektronütközéssel, az alábbiakban rövidítve: EI): m/z 360 (M^+), $[\alpha]_D^{26} = -39 \pm 1^\circ$.

12. példa

[S-(R*R*)]-2-Amino-N-(1H-benzimidazol-2-il-metil)-3-metil-pentánsavamid trisz(trifluor-acetát) előállítása

A 2. példában leírt eljárást követjük azzal az eltéréssel, hogy a 11. példában készült 0,588 g vegyület 6 ml DKM-nal készült oldatát és 1,3 g trifluor-ecetsavat (röviden: TFA) alkalmazunk. Az így kapott, célzott közben-ső terméket tisztítás nélkül alkalmazzuk a soron következő reakcióban. A kapott termék ^1H -NMR színeképe azt mutatja, hogy szerkezete a várt, és asszociált TFA molekulákat tartalmaz.

13. példa

[3S-(3 α ,4 α ,8 α)]-Oktahidro-2(1H),3-izokinolin-dikarbonsav-1-(fenil-metil)-észter előállítása

3,0 g [3S-(3 α ,4 α ,8 α)]-dekahidro-3-izokinolinkarbonsav 75 ml vízzel készült oldatához 0 °C hőmérsékleten 3,5 ml 5M nátrium-hidroxid-oldatot adunk, majd 15 perc múlva ehhez az elegyhez 6,15 g benzil-(klór-formiát)-ot teszünk. Az adagolás során a pH értékét nátrium-hidroxid hoz-

záadásával 10 felett tartjuk. A reakcióelegyet 0 °C hőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd 10 %-os sósavoldattal 2-es pH-ra savanyítjuk, és DKM-nal extraháljuk. A szerves fázist telített konyhasóoldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot kétszer kromatografáljuk 250 g szilikagélből készült oszlopon. Az eluálást gradiens elúcióval végezzük 0-20 % metanolt tartalmazó kloroformmal, és így a kívánt terméket 2,0 g hozammal kapjuk.

MS (EI): m/z 317 (M^+).

14. példa

[3S-(3 α ,4 α ,8 α)]-3-[(1,1-Dimetil-etil)-amino]-karbonil}-oktahidro-2(1H)-izokinolinkarbonsav-(fenilmetil)-észter előállítása

A 13. példa szerint készült 0,050 g termék 2 ml DKM-nal készült oldatához szobahőmérsékleten 0,090 g BOP-ot, 0,015 g terc-butil-amint és 0,159 g trietil-amint adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük, majd félig telített konyhasóoldatba öntjük, és DKM-nal extraháljuk. A szerves fázist telített konyhasóoldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagéloszlopon kromatografálva tisztítjuk. Eluálószerként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt alkalmazunk, és így a kívánt terméket színtelen olaj alakjában 0,046 g hozammal kapjuk.

MS (EI): m/z 372 (M^+).

15. példa

[3S-(3 α ,4 α ,8 α)]-N-(1,1-Dimetil-etil)-dekahidro-3-izokinolin-karbonsavamid előállítása

A 14. példa szerint előállított 0,045 g termék 1 ml etanollal készült oldatához 0,010 g 10 % palládiumot tartalmazó csontszenes palládiumkatalizátort adunk, és a reakciót hidrogénnel töltött ballonnal szereljük fel. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagéloszlopon kromatografálva tisztítjuk. Eluálószerként 10 % metanolt tartalmazó kloroformot alkalmazunk. Így színtelen olaj alakjában 0,0175 g kívánt terméket kapunk.

A cím szerinti vegyület egy másik módon egyetlen lépésben is előállítható:

2,0 g [3S-(3 α ,4 α ,8 α)]-dekahidro-3-izokinolin-karbonsav 40 ml DKM-nal készült oldatához 0 °C-on 39,91 g terc-butil-amint, 14,11 g Hunig-bázist és 6,28 g BOP-ot adunk 20 ml DKM-nal készült oldatban. A reakcióelegyet egy órán át 0 °C hőmérsékleten, majd 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd telített konyhasóoldatba öntjük, és DKM-nal extraháljuk. A szerves fázist telített konyhasóoldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot 155 g szilikagélból készült oszlopon kromatográfiával tisztítjuk. Eluálószerként 10 % metanolt tartalmazó kloroformot alkalmazunk. Így 3,1 g kívánt terméket kapunk sárgásbarna hab formájában.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 6,65 (s, 1H); 3,1 (m, 1H); 2,8 (széles s, 2H); 2,45 (széles s, 1H); 1,85-1,25 (m, 12H); 1,3 (s, 9H).

16. példa

(S)-2-Oxo-3-(1-oxo-3-fenil-propil)-4-(fenil-metil)-2-oxazolidinon előállítása

25 g (S)-(-)-4-benzil-2-oxazolidinon és 375 ml száraz tetrahidrofuran (röviden: THF) oldatához -78 °C hőmérsékleten 57 ml 2,5 mólos n-butil-lítium-oldatot csepegtetünk. A reakcióelegyet 15 percig -78 °C-on keverjük, majd 22 ml dihidrocinnamoil-kloridot adunk hozzá, és szobahőmérsékletre engedjük felmelegedni. A reakcióelegyet vízzel elbontjuk, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítva 38 g kívánt terméket kapunk, op.: 92-93 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2,75 (kettős d, 1H); 3,03 (m, 2H); 3,21-3,33 (m, 3H); 4,16 (m, 2H); 4,65 (m, 1H); 7,15-7,35 (m, 10H).

17. példa

(4S)-3-[4-(Jód-metil)-1-oxo-2-(fenil-metil)-4-pentenil]-4-(fenil-metil)-2-oxazolidinon előállítása

7,43 ml 1M nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amid -78 °C hőmérsékletű oldatához a 16. példa szerint készült termék 2,0 g mennyiségének 10 ml száraz THF-nal készült oldatát csepegtetjük. Öt perc elmúltával az elegyhez 3,98 g 3-jód-2-(jód-metil)-1-propén 5 ml száraz THF-nal készült oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet -78 °C-on 2 órán át keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, és telített ammónium-klorid-oldattal elbontjuk. A maradékot kroma-

tográfiával tisztítva 2,3 g kívánt termékhez jutunk,
 $[\alpha]_D^{26} = +92 \pm 1^\circ$.

MS (FAB): m/z 490 (M+H).

18. példa

{3S-[2-[R*(R*)]-3 α ,4 α ,8 α]}-N-(1,1-Dimetil-etil)-de-
 kahidro-2-{2-metilén-5-oxo-5-[2-oxo-4-(fenil-metil)-3-
 oxazolidinil]-4-(fenil-metil)-pentil}-3-izokinolin-
 karbonsavamid előállítás

A 17. példa szerint előállított 5,91 g termék, a 15.
 példa szerint előállított 2,4 g termék, 3,9 g Hunig-bázis
 és 50 ml toluol keverékét olajfürdőn 100 °C hőmérsékleten
 2,5 órán át melegítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük,
 telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal hígítjuk, és
 DKM-nal extraháljuk. A szerves fázist telített konyhasóol-
 dattal mossuk, szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk.
 Így 10,5 g nyers terméket kapunk, melyet 650 g szilikagél-
 ből készült oszlopon kromatografálunk. Eluálószerként 20-35
 % etil-acetátot tartalmazó hexánt alkalmazunk. Így sárga
 hab alakjában 4,83 g kívánt termékhez jutunk, $[\alpha]_D^{26} =$
 $+19 \pm 2^\circ$.

19. példa

{3S-[2(R*),3 α ,4 α ,8 α]}-3-{[(1,1-Dimetil-etil)-ami-
 no]-karbonil}-dekahidro- γ -metilén- α -(fenil-metil)-2-
 izokinolin-pentánsav előállítás

A 18. példa szerint előállított 0,20 g termék 4 ml
 THF-nal és 1 ml vízzel készült oldatához 0 °C hőmérsékleten
 0,028 g lítium-hidroxid-monohidrátot és 0,08 ml 30 %-os
 hidrogén-peroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet 0 °C-on

4,75 órán át keverjük, majd 0,215 g nátrium-szulfid 10 ml vízzel készült, 0 °C-os oldatába öntjük. A reakcióelegyet 5 percig keverjük, és pH-értékét 10 %-os sósavoldattal 7-re állítjuk. Ezután a reakcióelegyet DKM-nal extraháljuk. Az egyesített szerves kivonatot telített konyhasóoldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. Így a kívánt terméket 0,205 g hozammal sűrű, sárga, olajszerű alakban kapjuk, és a következő reakcióban tisztítás nélkül alkalmazzuk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7,3-7,15 (m, 5H); 5,35 (s, 1H);
5,3 (s, 1H); 4,15 (széles s, 1H); 3,65 (széles s, 1H); 3,05-0,65 (m, 30H).

20. példa

{3S-[2-[$\alpha\text{R}^*(1\text{R}, 2\text{R}^*)$], 3R*, 4a β , 8a β]}-N-{1-[(1H-Benzimidazol-2-il-metil)-amino]-karbonil}-2-metil-butyl}-3-[(1,1-dimetil-etil)-amino]-karbonil}-dekahidro- γ -metilén- α -(fenil-metil)-2-izokinolin-pentánsavamid előállítása

A 19. példa szerint előállított 0,149 g terméket 10 ml DKM-ban oldunk, és a 12. példa szerint előállított 0,407 g terméket, 0,224 g BOP-ot és 0,874 g Hunig-bázist adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 5,5 órán át keverjük, majd 75 ml félig telített konyhasóoldatba öntjük, és DKM-nal extraháljuk. A szerves fázist telített konyhasóoldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. Így 0,60 g nyers terméket kapunk, amelyet 50 g szilikagélből készült oszlopon kromatografálunk. Eluálószerként

etil-acetátot alkalmazva 0,190 g kívánt terméket kapunk sárga olaj, illetve hab alakjában.

MS (FAB): m/z 683 (M+H).

21. példa

{3S-[2-[α S*(1R*,2R*)], γ R*(és S*),3 α ,4a β ,8a β]}-N-{1-[[(1H-Benzimidazol-2-il-metil)-amino]-karbonil]-2-(metil-butyl)}-3-[[(1,1-dimetil-etil)-amino]-karbonil]-dekahidro- γ -hidroxi- γ -(hidroxi-metil)- α -(fenil-metil)-2-izokinolin-pentánsavamid előállítás

A 20. példa szerint előállított 0,225 g termék 10 ml toluollal és 1,33 ml piridinnel készült oldatához egy adagban 0,1256 g ozmium-tetroxidot adunk. A reakcióelegyet sötétben tartva szobahőmérsékleten másfél órán át keverjük, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot metanol és víz 9:1 arányú elegyében oldjuk, 0,750 g nátrium-hidrogén-szulfidot adunk hozzá, és 45 percig tovább keverjük. Ekkor a reakcióelegyet telített konyhasóoldatba öntjük, és DKM-nal extraháljuk. Az egyesített szerves kivonatot telített konyhasóoldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot 70 g szilikagélből készült oszlopon kétszer kromatografálva tisztítjuk. Eluálószerként 5 % metanolt tartalmazó kloroformot alkalmazva 0,214 g cím szerinti, kristályos vegyületet kapunk.

MS (FAB): m/z 717 (M+H).

22. példa

{3S-[2-[α S*(1R*,2R*)]3 α ,4a β ,8a β]}-N-{1-[[(1H-Benzimidazol-2-il-metil)-amino]-karbonil]-2-metil-butyl}-3-[[(1,1-dimetil-etil)-amino]-karbonil]-dekahidro- γ -

oxo- α -(fenil-metil)-2-izokinolin-pentánsavamid előállítás

A 21. példa szerint előállított 0,190 g termék 8 ml THF-nal és 2 ml vízzel készült oldatához 0,113 g nátrium-perjodátot adunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2,5 órán át keverjük, majd telített konyhasóoldattal hígítjuk, és DKM-nal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist telített konyhasóoldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot 10 g szilikagélből készült oszlopon kromatografálva részlegesen tisztítjuk. Eluálószerként 5 % metanolt tartalmazó kloroformot alkalmazunk. Így 0,160 g kívánt terméket kapunk, amelyet ebben a formában használunk fel a következő reakcióban.

23. példa

{3S-[2- α S*(1R*,2R*) γ R*(és S*)],3 α ,4 α ,8 α]}-N-{1-[(1H-Benzimidazol-2-il-metil)-amino]-karbonil}-2-metil-butil}-3-{[(1,1-dimetil-etil)-amino]-karbonil}-dekahidro- γ -hidroxi- α -(fenil-metil)-2-izokinolin-pentánsavamid előállítás

A 22. példa szerint előállított 0,16 g vegyület 10 ml etanollal készült oldatához 0,0884 g nátrium-[tetrahidridoborát]-ot adunk a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd telített konyhasóoldattal hígítjuk, és DKM-nal extraháljuk. Az egyesített szerves kivonatot telített konyhasóoldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot 50 g szilikagélből készült oszlopon kétszer kromatografáljuk. Eluálószerként 7 % metanolt tartalmazó kloroformot alkalmazunk, és így a cím sze-

rinti vegyületet két diasztereomer keverékeként 0,140 g hozammal kapjuk.

MS (FAB): m/z 687 (M+H).

24. példa

{3S-[2-[α S*(1R*,2R*)], γ R*(vagy S*)],3 α ,4a β ,8a β]}-N-{1-[[(1H-Benzimidazol-2-il-metil)-amino]-karbonil]-2-metil-butil}-3-[[(1,1-dimetil-etil)-amino]-karbonil]-dekahidro- -hidroxi- α -(fenil-metil)-2-izokinolin-pentánsavamid [(A) vegyület] és

{3S-[2-[α S*(1R*,2R*)], γ S*(vagy R*)],3 α ,4a β ,8a β]}-N-{1-[[(1H-benzimidazol-2-il-metil)-amino]-karbonil]-2-metil-butil}-3-[[(1,1-dimetil-etil)-amino]-karbonil]-dekahidro- -hidroxi- α -(fenil-metil)-2-izokinolin-pentánsavamid [(B) vegyület] előállítása

A fenti két diasztereomer keverékét - amely a 23. példa terméke - kromatográfiás úton tisztítjuk (ehhez 2000 mikronos preparatív szilikagéles lemezeket alkalmazunk, eluálószerként 9:0,5-től 9:1-ig terjedő arányú kloroform-metanol elegyeket alkalmazunk. Így 0,0107 g polárisabb (A) izomert és 0,0692 g kevésbé poláris (B) izomert kapunk.

MS (FAB): m/z 687 (M+H) mindkét izomer esetében.

25. példa

{3S-[2R*[1R*,1(R*)],3 α ,4a β ,8a β]}-3-[[(1,1-Dimetil-etil)-amino]-karbonil]-oktahidro- γ -metilén-N-{2-metil-1-[[(2-piridil-metil)-amino]-karbonil]-butil}- α -(fenil-metil)-2(1H)-izokinolin-pentánsavamid előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírt eljá-

rással állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy a 19. példában előállított 0,070 g terméket, 0,107 g 2. példában előállított terméket, 0,091 BOP-ot, 0,205 g Hunig-bázist és 4 ml DKM-t alkalmazunk. Kromatográfiás tisztítás után 0,099 g kívánt terméket kapunk.

MS (FAB): m/z 644 (M+H).

26. példa

{3S-[2[γR*(és S*), γ[αS*[1R*, 1(R*)]]], 3α, 4aβ, 8aβ]}-3-
 {[(1,1-Dimetil-etil)-amino]-karbonil}-oktahidro-γ-
 hidroxil-γ-(hidroxil-metil)-N-{2-metil-1-[[(2-piridil-
 metil)-amino]-karbonil]-butil}-α-(fenil-metil)-2(1H)-
 izokinolin-pentánsavamid előállítása

A cím szerinti vegyületet a 21. példában leírt eljárással állítjuk elő: a 25. példában előállított 0,99 g vegyületet, 0,0586 g ozmium-tetroxidot, 0,608 g piridint és 4 ml toluolt alkalmazunk. Így kromatográfiás tisztítás után a kívánt terméket 0,085 g hozammal kapjuk.

MS (FAB): m/z 678 (M+H).

27. példa

{3S-[2-[αS*[1R*, 1(R*)]]], 3α, 4aβ, 8aβ]}-3-[[(1,1-Dimetil-etil)-amino]-karbonil]-oktahidro-N-{2-metil-
 [[(2-piridil-metil)-amino]-karbonil]-butil}-γ-oxo-α-
 (fenil-metil)-2(1H)-izokinolin-pentánsavamid előállítása

A 22. példában leírt eljárást követjük, azonban a 26. példa szerint előállított 0,082 g terméket, 0,0527 g nátrium-perjodátot és 3 ml 2:1 arányú THF-víz elegyet alkalmazunk. Így 0,053 g kívánt terméket kapunk kromatográfiás

tisztítás után.

MS (FAB): m/z 646 (M+H).

28. példa

{3S-[2[γR*(és S*), γ[αS*[1R*, 1(R*)]]], 3α, 4aβ, 8aβ]}-3-
 {[(1,1-Dimetil-etil)-amino]-karbonil}-oktahidro-γ-
 hidroxi-N-{2-metil-1-[[(2-piridil-metil)-amino]-
 karbonil]-butil}-α-(fenil-metil)-2(1H)-izokinolin-
 pentánsavamid előállítása

A 23. példában megadott eljárással dolgozunk: a 27. példa szerint előállított 0,050 g terméket, 0,0293 g nátrium-[tetrahidrido-borát]-ot és 3 ml etanolt alkalmazunk. Kromatográfiás tisztítás után 0,0397 g kívánt terméket kapunk.

MS (FAB): m/z 648 (M+H).

29. példa

{3S-[2-(R*), 3α, 4aβ, 8aβ]}-N-{4-[3-[[(1,1-Dimetil-etil)-amino]-karbonil]-oktahidro-2(1H)-izokinolinil]-metil]-1-oxo-2-(fenil-metil)-4-pentenil}-L-izoleucin-metil-észter előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírt eljárással állítjuk elő, azonban a 19. példa szerint előállított 0,070 g vegyületet, 0,03175 g L-izoleucin-metil-észtert, 0,0913 g BOP-ot, 0,2053 g Hunig-bázist és 4 ml DKM-t alkalmazunk. Kromatográfiás tisztítás után 0,059 g kívánt terméket kapunk.

MS (FAB): m/z 568 (M+H).

30. példa

{3S-[2-(2S*), 3α, 4aβ, 8aβ]}-N-{5-[3-[[(1,1-Dimetil-e-

til)-amino]-karbonil]-oktahidro-2(1H)-izokinolinil]-4-hidroxi-4-(hidroxi-metil)-1-oxo-2-(fenil-metil)-pentil}-L-izoleucin-metil-észter előállítás

A cím szerinti vegyületet a 21. példában leírt eljárással állítjuk elő, azonban a 29. példa szerint előállított 0,055 g vegyületet, 0,0369 g ozmium-tetroxidot, 0,3831 g piridint és 2,5 ml toluolt alkalmazunk. Kromatográfiás tisztítás után 0,0426 g kívánt terméket kapunk.

MS (FAB): m/z 602 (M+H).

31. példa

{3S-[2-(S*),3 α ,4a β ,8a β]}-N-{5-[3-[(1,1-Dimetil-etil)-amino]-karbonil]-oktahidro-2-(1H)-izokinolinil]-1,4-dioxo-2-(fenil-metil)-pentil}-L-izoleucin-metil-észter előállítás

A cím szerinti vegyületet a 22. példában leírt eljárással állítjuk elő, azonban a 30. példa szerint előállított 0,040 g terméket, 0,02843 g nátrium-perjodátot és 2 ml 1:1 arányú THF-víz elegyet alkalmazunk. Így 0,043 g sárga, olajszerű kívánt terméket kapunk.

MS (FAB): m/z 570 (M+H).

32. példa

{3S-[2-(2S*,4R*(és S*)),3 α ,4a β ,8a β]}-N-{5-[3-[(1,1-Dimetil-etil)-amino-karbonil]-oktahidro-2(1H)-izokinolinil]-4-hidroxi-1-oxo-2-(fenil-metil)-pentil}-L-izoleucin-metil-észter előállítás

A cím szerinti vegyületet a 23. példában leírt eljárással állítjuk elő, azonban a 31. példa szerint előállított 0,039 g terméket, 0,0259 g nátrium-[tetrahidrido-bo-

rát]-ot és 2 ml etanolt alkalmazunk. Kromatográfiás tisztítás után 0,036 g kívánt terméket kapunk.

MS (FAB): m/z 572 (M+H).

33. példa

{S-[R*,R*]}-N-(2-Amino-ciklohexil)-2-kinolin-karbonsavamid előállítás

1,0 g 1,2-diamino-ciklohexán, 0,520 g kinaldinsav, 1,77 g BOP, 1 ml trietil-amin és 15 ml DKM elegyét szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ekkor a reakcióelegyet telített konyhasóoldattal elbontjuk, etil-acetáttal extraháljuk, és a szerves fázist előbb vízzel, majd telített konyhasóoldattal mossuk. A szerves fázist szárítjuk, utána szárazra pároljuk, és a maradékot kromatográfiásan tisztítjuk. Így 0,955 g hozammal jutunk a kívánt termékhez.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 8,07 (d, 1H); 8,05 (s, 2H); 7,95 (d, 1H); 7,77 (t, 1H); 7,61 (t, 1H); 3,82 (m, 1H); 3,03 (s, 2H); 2,82 (s, 1H); 2,72 (m, 1H); 2,08 (m, 2H); 1,78 (m, 2H); 1,20-1,50 (m, 4H).

34. példa

{3S-[2-[2R*(2R*,1R*)],3α,4αβ,8αβ]}-N-{2-[[4-[[3-[[[(1,1-Dimetil-etil)-amino]-karbonil]-oktahidro-2(1H)-izokinolinil]-metil]-1-oxo-2-(fenil-metil)-4-pentenil]-amino]-ciklohexil}-2-kinolin-karbonsavamid előállítás

A cím szerinti vegyületet a 19. és a 20. példákban leírt eljárással állítjuk elő. A 19. példa szerinti eljárásban a 18. példa szerint előállított 0,075 g vegyületet, 0,011 g lítium-hidroxid-monohidrátot, 0,03 ml 30 %-os hid-

rogén-peroxidot, 3 ml THF-t, 0,0095 g nátrium-szulfítot és 1 ml vizet reagáltatunk, és így a kívánt (A) közbenső termékhez jutunk. A 20. példa szerint eljárva a kapott (A) közbenső terméket 0,216 g 33. példa szerint előállított termékkel, 0,354 g BOP-val, 1 ml trietil-aminnal és 15 ml DKM-nal kezeljük. Így kromatográfiás tisztítás után 0,070 g cím szerinti vegyülethez jutunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 8,27 (d, 1H); 8,21 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,8 (t, 1H); 7,43 (t, 1H); 7,25 (m, 2H); 6,93 (d, 2H); 6,75 (t, 2H); 6,48 (t, 2H); 5,07 (s, 1H); 4,88 (s, 1H); 3,85 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,04 (d, 1H); 1,05-2,82 (m, 29H); 1,32 (s, 9H).

35. példa

{3S-[2-[2S*(2R*,1R*)],3 α ,4a β ,8a β]}-N-2-{[5-[3-[(1,1-Dimetil-etil)-amino]-karbonil]-oktahidro-2(1H)-izokinolinil]-4-hidroxi-4-(hidroxi-metil)-1-oxo-2-(fenil-metil)-pentil]-amino]-ciklohexil}-2-kinolin-karbonsavamid előállítása

A cím szerinti vegyületet a 21. példában leírt eljárással állítjuk elő, azonban 0,015 g 34. példa szerint előállított vegyületet, 0,011 g ozmium-tetroxidot, 0,1 ml piridint, 3 ml THF-t és 0,2 ml vizet alkalmazunk. Kromatográfiás tisztítás után a kívánt terméket olajszerű formában 0,012 g hozammal kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 8,37 (d, 1H); 8,12-8,27 (m, 3H); 7,85 (d, 1H); 7,78 (t, 1H); 7,62 (t, 1H); 6,98 (m, 4H); 6,85 (m, 1H); 6,73 (d, 1H); 5,87 (s, 1H); 3,90 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,35 (d, 1H); 3,30 (d, 1H); 3,08 (d, 1H); 1,00-2,70

(m, 29H); 1,32 (s, 9H).

MS (FAB): m/z 726 (M+H).

36. példa

{3S-[2-[2S*(2R*,1R*)],3 α ,4 α ,8 α]}-N-2-[[5-[3-[(1,1-Dimetil-etil)-amino]-karbonil]-oktahidro-2(1H)-izokinolinil]-1,4-dioxo-2-(fenil-metil)-pentil]-amino]-ciklohexil}-2-kinolin-karbonsavamid előállítása

A cím szerinti vegyületet a 22. példában leírt eljárással állítjuk elő, azonban a 35. példában előállított 0,0065 g terméket, 0,010 g nátrium-perjodátot, 1 ml THF-t és 0,2 ml vizet alkalmazunk. Kromatográfiás tisztítás után színtelen olaj alakjában 0,0042 g kívánt terméket kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 8,37 (d, 1H); 8,22 (s, 2H); 8,15 (d, 1H); 7,84 (d, 1H); 7,78 (t, 1H); 7,62 (t, 1H); 6,95 (m, 5H); 6,48 (s, 1H); 6,38 (d, 1H); 3,93 (m, 1H); 3,78 (m, 1H); (d, 1H); 2,50 (3,05 (m, 5H); 2,27 (dd, 1H); 1,10-2,20 (m, 23H); 1,33 (s, 9H).

37. példa

{3S-[2-[2S*(2R*,1R*)],3 α ,4 α ,8 α]}-N-2-[[5-[3-[(1,1-Dimetil-etil)-amino-karbonil]-oktahidro-2(1H)-izokinolinil]-4-hidroxi-1-oxo-2-(fenil-metil)-pentil]-amino]-ciklohexil}-2-kinolin-karbonsavamid előállítása

A cím szerinti vegyületet a 23. példában leírt eljárással állítjuk elő, azonban a 36. példa szerint előállított 0,011 g terméket, 0,020 g nátrium-[tetrahidrido-borát]-ot, 2 ml THF-t és 1 ml metanolt alkalmazunk. Kromatográfiás tisztítás után 0,0052 g kívánt terméket kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 8,41 (d, 1H); 8,37 (d, 1H);

8,25 (d, 1H); 8,17 (d, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,79 (d, 1H);
7,63 (d, 1H); 6,96 (d, 2H); 6,85 (t, 2H); 6,63 (m, 2H);
6,36 (s, 1H); 3,87 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,63 (m, 1H);
2,72 (m, 2H); 1,10-2,60 (m, 28H); 1,30 (s, 9H).

MS (FAB): m/z 696 (M+H)

38. példa

(1S-transz)-N-(2-Amino-ciklohexil)-3-izokinolin-karbonsavamid előállítás

A cím szerinti vegyületet a 33. példában leírt eljárással állítjuk elő, azonban 1,0 g 1,2-diamino-ciklohexánt, 1,0 g 3-izokinolin-karbonsav-hidrátot, 5,1 g BOP-ot, 2 ml trietil-amint és 30 ml DKM-t alkalmazunk. Kromatográfiás tisztítás után 0,668 g kívánt terméket kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 9,03 (s, 1H); 8,73 (s, 1H);
8,26 (d, 1H); 7,94 (m, 2H); 7,68 (m, 2H); 3,91 (m, 1H);
3,38 (s, 2H); 2,78 (m, 1H); 2,07 (m, 2H); 1,78 (m, 2H);
1,35 (m, 1H).

39. példa

{3S-[2-[αR*[1R*,1(2R*)]],3α,4aβ,8aβ]}-3-{[(1,1-Dimetil-etil)-amino]-karbonil}-oktahidro-N-{2-[(3-izokinolinil-karbonil)-amino]-ciklohexil}-γ-metilén-α-(fenil-metil)-2(1H)-izokinolin-pentánsavamid előállítás

A cím szerinti vegyületet a 19. és a 20. példában leírt eljárással állítjuk elő. A 19. példát követve a 18. példa szerint előállított 0,094 g vegyületet, 0,013 g lítium-hidroxid-monohidrátot, 0,04 ml 30 %-os hidrogén-peroxidot, 4 ml THF-t, 1 ml vizet és 0,10 g nátrium-szulfid 1 ml vízzel készült oldatát alkalmazzuk, és így az (A) közbenső

terméket kapjuk. Ezután a 20. példa szerint eljárva az (A) közbenső terméket a 38. példa szerint előállított 0,106 g termékkel, 0,221 g BOP-val, 0,5 ml trietil-aminnal és 10 ml DKM-nal reagáltatva 0,097 g kívánt terméket kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 9,15 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,94 (d, 1H); 7,76 (m, 2H); 6,96 (d, 2H); 6,78 (t, 2H); 6,72 (d, 1H); 6,66 (t, 1H); 6,64 (s, 1H); 5,09 (s, 1H); 4,89 (s, 1H); 3,88 (m, 1H); 3,65 (m, 1H); 3,02 (d, 1H); 1,10-2,85 (m, 29H); 1,28 (m, 9H).

40. példa

{3S-[2-[$\alpha\text{S}^*[1\text{R}^*, 1(2\text{R}^*)]$], 3 α , 4 $\alpha\beta$, 8 $\alpha\beta$]}-3-[(1,1-Dimetil-etil)-amino]-karbonil}-oktahidro- γ -hidroxi- γ -(hidroxi-metil)-N-{2-[(3-izokinolinil-karbonil)-amino]-ciklohexil}- α -(fenil-metil)-2(1H)-izokinolin-pentánsavamid előállítása

A cím szerinti vegyületet a 21. példában leírt eljárással állítjuk elő, azonban a 39. példában előállított 0,097 g terméket, 0,071 g ozmium-tetroxidot, 0,5 ml piridint, 20 ml THF-t és 1 ml vizet alkalmazunk. Kromatográfiás tisztítás után 0,071 g kívánt terméket kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 9,15 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 8,33 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,86 (d, 1H); 7,74 (m, 2H); 6,85-7,05 (m, 6H); 5,92 (s, 1H); 3,95 (m, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,37 (d, 1H); 3,27 (d, 1H); 3,09 (d, 1H); 1,10-2,70 (m, 29H); 1,32 (s, 9H).

MS (FAB): m/z 726 (M+H).

41. példa

{3S-[2-[α S*[1R*,1(2R*)]],3 α ,4a β ,8a β]}-3-[[(1,1-Dimetil-etil)-amino]-karbonil]-oktahidro-N-{2-[(3-izokinolinil-karbonil)-amino]-ciklohexil}- γ -oxo- α -(fenilmetil)-2(1H)-izokinolin-pentánsavamid előállítás

A cím szerinti vegyületet a 22. példában leírt eljárással állítjuk elő, azonban a 40. példában előállított 0,046 g terméket, 0,050 g nátrium-perjodátot, 20 ml THF-t és 0,5 ml vizet alkalmazunk. Kromatográfiás tisztítás után 0,039 g kívánt terméket kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 9,15 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,33 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,86 (d, 1H); 7,72 (m, 2H); 6,85-7,05 (m, 2H); 6,79 (d, 1H); 6,72 (s, 1H); 3,96 (m, 2H); 3,74 (m, 1H); 3,18 (d, 1H); 2,50-3,02 (m, 5H); 2,09 (dd, 1H); 1,20-2,20 (m, 23H); 1,17 (s, 9H).

42. példa

{3S-[2-[α S*[1R*,1(2R*)]],3 α ,4a β ,8a β]}-3-[[(1,1-Dimetil-etil)-amino]-karbonil]-oktahidro- γ -hidroxi-N-{2-[(3-izokinolinil-karbonil)-amino]-ciklohexil}- α -(fenilmetil)-2(1H)-izokinolin-pentánsavamid előállítás

A cím szerinti vegyületet a 23. példában leírt eljárással állítjuk elő, azonban a 41. példa szerint előállított 0,013 g terméket, 0,020 g nátrium-[tetrahidrido-borát]-ot, 3 ml THF-t és 1 ml metanolt alkalmazunk. Így a kívánt terméket 0,0074 g hozammal az epimerek 31 arányú keverékeként kapjuk.

A nagyobb mennyiségű izomer jellemzője:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 9,15 (s, 1H); 8,52 (s, 1H); 8,28 (d, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,75 (m, 2H); 6,97 (d, 2H); 6,68 (m, 3H); 6,67 (t, 1H); 6,40 (s, 1H); 3,92 (m, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,64 (m, 1H); 1,10-2,90 (m, 30H); 1,32 (s, 9H).

A kisebb mennyiségű izomer jellemzője:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 9,15 (s, 1H); 8,49 (s, 1H); 8,28 (d, 1H); 8,10 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,75 (m, 2H); 6,97 (d, 2H); 6,81 (m, 3H); 6,59 (t, 1H); 6,19 (s, 1H); 3,91 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,67 (m, 1H); 2,78 (m, 2H); 1,10-2,58 (m, 28H); 1,30 (s, 9H).

43. példa

(R)-{2-[(2-Amino-fenil)-amino]-1-metil-2-oxo-etil}-
karbaminsav-(fenil-metil)-észter előállítása

10,60 g N-(karbobenzil-oxi)-D-alanin 25 ml THF-nal készült oldatához 30 perc alatt 8,47 g karbonil-diimidazolt adagolunk. Az így kapott oldathoz 5,135 g 1,2-fenilén-di-amint adunk, a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, és másnapig folyamatosan keverjük. Ekkor a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, dietil-éterrel extraháljuk, a szerves fázist telített konyhasóoldattal, utána telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, végül vízzel mossuk. A szerves fázist szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Így 12,74 g kívánt terméket kapunk, $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +13 \pm 1^\circ$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 8,797 (széles d, 1H); 8,419 (széles d, 1H); 7,143 (m, 2H); 6,97 (t, 1H); 6,639 (dt, 2H); 6,028 (dd, 2H); 5,134 (m, 2H); 4,958 (széles s, 1H); 4,375 (m, 1H); 3,75 (széles s, 2H); 1,495 (d, 3H).

44. példa

(R)-[1-(1H-Benzimidazol-2-il)-etil]-karbaminsav-
(fenil-metil)-észter előállítása

A 43. példában leírt eljárással kapott 0,104 g terméket 10 ml o-xilolban éjszakán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd a reakcióelegyet aktívszénnel színtelenítjük, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. Az így kapott sötétbarna, olajszerű terméket szén-tetrakloridból kristályosítva a kívánt terméket 0,10 g hozammal kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7,0-7,6 (mm, 9H); 5,175 (m, 2H); 4,376 (széles m, 1H); 1,695 (d, 3H).

45. példa

(R)- α -Metil-1H-benzimidazol-2-metán-amin előállítása

A cím szerinti vegyületet a 15. példában leírt eljárással, Parr-készülékben állítjuk elő. Az előállításhoz 1,07 g 44. példa szerint készült terméket, 90 ml metanolt és 10 % palládiumot tartalmazó 2,45 g csontszenes palládiumkatalizátort alkalmazunk. Az így kapott terméket szén-tetrakloridból átkristályosítva 0,48 g kívánt vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7,0-7,6 (mm, 4H); 4,415 (m, 1H); 1,553 (d, 3H).

46. példa

{1S-[1R*[R(R*)2R*]]}-{1-[[[1-(1H-Benzimidazol-2-il)-etil]-amino]-karbonil]-2-metil-butil}-karbaminsav-
(1,1-dimetil-etil)-észter előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírt eljá-

rással állítjuk elő, azonban a 45. példa szerint előállított 0,0533 g vegyületet, 0,0765 g N-(t-Boc)-L-izoleucint, 0,293 g BOP-ot, 0,14 ml trietil-amint és 10 ml DKM-t alkalmazunk. Kromatográfiás tisztítás után 0,0383 g kívánt terméket kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7,563 (m, 2H); 5,78 (m, 1H); 5,4 (m, 1H); 3,90 (m, 1H); 1,262 (s, 9H); 0,6-1,8 (mm, 10H).

47. példa

[S-(R*,R*)]-2-Amino-N-[1-(1H-benzimidazol-2-il)-etil]-3-metil-pentánsavamid előállítása

A 46. példa szerint előállított 0,0393 g vegyületet trifluor-ecetsav és DKM 1:1 arányú elegyében éjszakán át visszafolyató hűtő alatt forralunk, majd a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. Így barna, olajszerű termékként 0,027 g kívánt terméket kapunk.

48. példa

{3S-[2-[α R*[1R*,1(R*),2R*]],3 α ,4 α ,8 α]}-N-{1-[[[1-(1H-Benzimidazol-2-il)-etil]-amino]-karbonil]-2-metil-butyl}-3-[[[1,1-dimetil-etil]-amino]-karbonil]-oktahidro- γ -metilén- α -(fenil-metil)-2(1H)-izokinolin-pentánsavamid előállítása

A cím szerinti vegyületet a 19. és a 20. példában leírt eljárással állítjuk elő. A 19. példa szerint eljárva a 18. példa szerint előállított 0,079 g vegyületet, 0,044 g lítium-hidroxid-monohidrátot, 0,118 ml 30 %-os hidrogén-peroxidot, 0,80 g nátrium-szulfidot és 10 ml vizet alkalmazunk, így az (A) képletű közbenső termékhez jutunk. Ezután

a 20. példában leírt eljárást követve az (A) közbenső terméket reagáltatjuk a 47. példa szerint előállított 0,145 g termékkel, 0,073 g BOP-val, 0,18 ml trietil-aminnal és 10 ml DKM-nal. Így kromatográfiás tisztítás után 0,030 g kívánt terméket kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 6,9 (mm, 10 H); 6,460 (d, 1H); 6,42 (d, 1H); 6,23 (s, 1H); 5,220 (qt, 1H); 5,100 (széles s, 1H); 4,920 (széles s, 1H); 4,030 (t, 1H); 3,18 (széles d, 1H); 1,369 (s, 9H); 0,9-3,0 (mm, 33H).

49. példa

{3S-[2-[$\alpha\text{S}^*[1\text{R}^*, 1(\text{R}^*)2\text{R}^*]$], 3 α , 4a β , 8a β]}-N-{1-[[[1-(1H-Benzimidazol-2-il)-etil]-amino]-karbonil]-2-metil-butyl}-3-[[[1,1-dimetil-etil)-amino]-karbonil]-oktahidro- -hidroxi- -(hidroxi-metil)- α -(fenil-metil)-2(1H)-izokinolin előállítása

A cím szerinti vegyületet a 21. példában leírt eljárással állítjuk elő, azonban a 48. példa szerint előállított 0,030 g terméket, 0,0165 g ozmium-tetroxidot, 0,175 ml piridint, 3 ml THF-t és 0,2 ml vizet alkalmazunk. Így 0,0228 g kívánt terméket kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 6,2-8,0 (mm, 12H); 6,90 (s, 1H); 5,4 (m, 1H); 4,48 (m, 1H); 4,1 (m, 1H).

50. példa

{3S-[2-[$\alpha\text{S}^*[1\text{R}^*, 1(\text{R}^*), 2\text{R}^*]$], 3 α , 4a β , 8a β]}-N-{1-[[[1-(1H-Benzimidazol-2-il)-etil]-amino]-karbonil]-2-metil-butyl}-3-[[[1,1-dimetil-etil)-amino]-karbonil]-oktahidro- $\checkmark$ -oxo- α -(fenil-metil)-2(1H)-izokinolin-pentánsavamid előállítása

A cím szerinti vegyületet a 23. példában leírt eljárással állítjuk elő, azonban a 49. példa szerint előállított 0,0228 g vegyületet, 0,050 g nátrium-perjodátot, 2 ml THF-t és 1 ml vizet alkalmazunk. Így a kívánt terméket 0,0102 g hozammal kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 6,90-7,7 (mm, 10H); 6,60 (2m, 2H); 6,4 (s, 1H); 5,35 (m, 1H); 4,04 (m, 1H); 3,3 (d, 1H); 0,85-3,30 (mm, 33H); 1,432 (s, 9H).

51. példa

{3S-[2-[αS^* [1R*,1(R*),2R*]],3 α ,4a β ,8a β]}-N-{1-[[[1-(1H-Benzimidazol-2-il)-etil]-amino]-karbonil]-2-metil-butyl}-3-{[(1,1-dimetil-etil)-amino]-karbonil}-oktahidro- γ -hidroxi- α -(fenil-metil)-2(1H)-izokinolin-pentánsavamid előállítás

A cím szerinti vegyületet a 23. példában leírt eljárással állítjuk elő, azonban az 50. példában előállított 0,0102 g terméket, 0,0055 g nátrium-[tetrahidrido-borát]-ot, 1 ml metanolt és 2 ml THF-t alkalmazunk. Így 0,0021 g kívánt terméket kapunk.

MS (FAB): m/z 701 (M+H).

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható sóik -

ahol az (I) általános képletben

Z jelentése egyszerű kötés, oxigénatom vagy NH csoport;

X jelentése hidroxilcsoport, és Y jelentése hidrogénatom vagy $-CH_2OH$ csoport; vagy

X és Y együtt $-(CH_2O)-$ képletű epoxicsoportot is képezhet;

R_1 jelentése: hidrogénatom; egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-7 szénatomos alkilcsoport; $-(CH_2)_n-(3-7$ szénatomos gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; vagy $-(CH_2)_n$ -(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal vagy fenilcsoporttal szubsztituált; a, b és c értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3, azzal a megszorítással, hogy az $a+b+c$ összeg 4-nél kisebb;

R_2 jelentése: hidrogénatom; hidroxilcsoport; $-Q-(1-7$ szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkil)-csoport; $-Q-(CH_2)_n-(3-7$ szénatomos, gyűrűs alkil)-

csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-Q-$
 $-(CH_2)_n$ -fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3
vagy 4; vagy $-Q-(CH_2)_n$ -(szubsztituált fenil)-cso-
port, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fe-
nilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4
szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos,
egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcso-
porttal szubsztituált; és Q oxigénatomot vagy egy-
szerű kötést jelent;

R_4 jelentése $-Q$ -(1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó
szénláncú alkil)-csoport; $-Q-(CH_2)_n$ -(3-7 szénatomos
gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3
vagy 4; $-Q-(CH_2)_n$ -fenil-csoport, amelyben n értéke
0, 1, 2, 3 vagy 4; vagy $-Q-(CH_2)_n$ -(szubsztituált fe-
nil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4,
és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal,
1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos,
egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal
szubsztituált; és Q oxigénatomot vagy egyszerű kö-
tést jelent; vagy

R_2 és R_4 együtt (i) általános képletű csoportot is al-
kothat, amelyben d , e és f értéke egymástól függet-
lenül 0, 1, 2 vagy 3, azzal a megszorítással, hogy a
 $d+e+f$ összeg 4-nél kisebb;

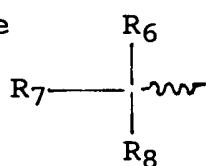
R_{24} jelentése: hidrogénatom; hidroxilcsoport; $-Q$ -(1-7
szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkil)-
csoport; $-Q-(CH_2)_n$ -(3-7 szénatomos cikloalkil)-cso-
port, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-Q-$

$-(CH_2)_n$ -fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; vagy $-Q-(CH_2)_n$ -(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4 és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; és Q oxigénatomot vagy egyszerű kötést jelent;

R_{42} jelentése: hidrogénatom; hidroxilcsoport; $-Q-(1-7$ szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkil)-csoport; $-Q-(CH_2)_n-(3-7$ szénatomos gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-Q-(CH_2)_n$ -fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; vagy $-Q-(CH_2)_n$ -(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos egyenes, elágazó vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; és Q oxigénatomot vagy egyszerű kötést jelent; vagy

R_{24} és R_{42} együtt egyszerű kötést is jelenthet, és így 3- vagy 4-tagú gyűrűt is alkothat abban az esetben, ha e értéke 1 vagy 2;

R_3 jelentése



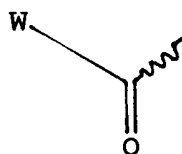
általános képletű csoport,

amelyben

R_6 jelentése: 1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó szén-

láncú, adott esetben 3-7 szénatomos, gyűrűs alkilcsoporttal, hidroxil-, $-\text{CON}(\text{R}_1)_2$ általános képletű csoporttal, valamely alábbiakban definiált heterociklusos csoporttal, fenilcsoporttal, vagy önmagában is fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxics csoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport; 3-7 szénatomos gyűrűs alkilcsoport; egy alábbiakban definiált heterociklusos csoport; fenilcsoport; fluor-, klór- bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxics csoporttal, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport;

R_7 jelentése: hidrogénatom; 1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; $-(\text{CH}_2)_n$ -(3-7 szénatomos gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 1, 2, 3 vagy 4; vagy



általános képletű csoport, amelyben W jelentése $-\text{NH}-\text{R}_{10}$, $-\text{OR}_{10}$ vagy $-\text{NHCHR}_{10}\text{R}_{11}$ általános képletű csoport, ahol R_{10} jelentése: 1-8 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; $-(\text{CH}_2)_n$ -(3-7 szénatomos gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(\text{CH}_2)_n$ -fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(\text{CH}_2)_n$ -(szubsztituált fe-

nil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; $-(CH_2)_n$ -heterociklusos csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a heterociklusos csoport egy stabilis, öt-héttagú, mono- vagy biciklusos, vagy stabilis, hét-tíztagú, kétgyűrűs heterociklusos csoport, amely telített vagy telítetlen lehet, és szénatomokat, valamint 1-3 heteroatomként nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, és amelyben a nitrogén és kén heteroatomok adott esetben oxidált állapotban is lehetnek, valamint a nitrogén heteroatom adott esetben kvaternerezett is lehet; és ez a heterociklusos csoport bármely olyan biciklusos csoport is lehet, amelyben bármelyik fentebb definiált heterociklus benzolgyűrűvel kondenzálva van; vagy $-(CH_2)_n$ -(szubsztituált heterociklusos) csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a heterociklus fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált, és a heterociklus a fentiekben meghatározott; R_{11} jelentése: adott esetben hidroxilcsoporttal szubsztituált, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; $(CH_2)_n$ -(3-7 szénatomos, gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -fenil-csoport, amelyben n

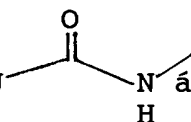
értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; vagy $-COOR_{12}$ általános képletű csoport, amelyben R_{12} 1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportot jelent;

R_8 jelentése: hidrogénatom; 1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; vagy

R_6 és R_7 együtt $-(CH_2)_n$ - képletű csoportot vagy (ii) általános képletű csoportot is jelenthet, amelyben g, h és i értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3, azzal a megszorítással, hogy a $g+h+i$ összeg 4-nél kisebb;

R_{67} jelentése: hidrogénatom; 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; vagy 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicssoport;

R_{76} jelentése: hidrogénatom; 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; vagy 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicssoport;

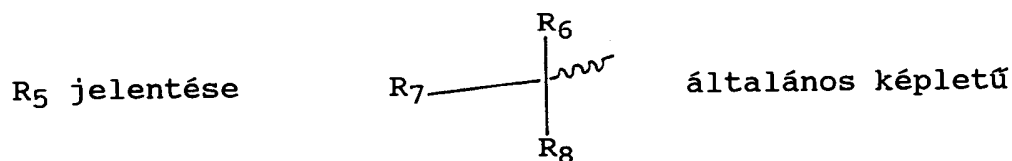
A jelentése hidrogénatom; vagy R_9U  általános

képletű csoport, amelyben U egyszerű kötést, oxigénatomot vagy NH csoportot jelent;

R_9 jelentése: 1-8 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; $-(CH_2)_n$ -(3-7 szénatomos gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

$-(CH_2)_n$ -fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; $-(CH_2)_n$ -(1-naftil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -(1-szubsztituált naftil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a naftilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; $-(CH_2)_n$ -(2-naftil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -(2-szubsztituált naftil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a naftilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; $-(CH_2)_n$ -(2-kinolil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -(2-szubsztituált kinolil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a kinolilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; $-(CH_2)_n$ -heterociklusos csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a heterociklusos rész a fentiekben definiált; $-(CH_2)_n$ -(szubsztituált heterociklusos)

csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a heterociklusos rész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált, és a heterociklusos rész a fentiekben meghatározott;

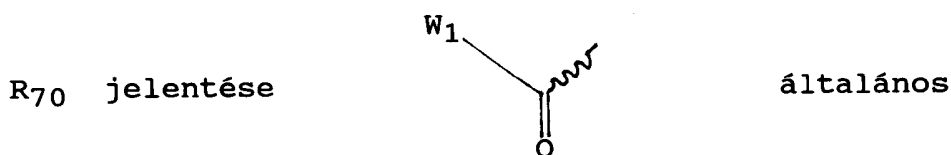


csoport, amelyben R_6 , R_7 és R_8 jelentése a fenti,

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját képező (III) általános képletű vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható sóik, ahol R_1 , R_9 , X , Y és Z jelentése az 1. igénypontban meghatározott, míg R_{50} jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-7 szénatomos alkilcsoport.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját képező (IV) általános képletű vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható sóik - ahol R_1 , X , Y és Z jelentése az 1. igénypont szerinti, R_{50} jelentése 1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport;

R_{60} jelentése 1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; $-(CH_2)_n$ - (3-7 szénatomos gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_2CONH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2OH$ vagy $-CH(CH_3)OH$ képletű csoport; és



képletű csoport, ahol W₁ jelentése -NH(CH₂)_j-fenil-csoport, amelyben j értéke 0 vagy 1; valamint -NH(CH₂)_j-(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben j értéke 0 vagy 1, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; valamint -NH(CH₂)_j-T általános képletű csoport, amelyben j értéke 0 vagy 1, és T jelentése piperidil-, piperazinil-, 2-oxo-piperazinil-, 2-oxo-piperidil-, 2-oxo-pirrolidinil-, 2-oxo-azepinil-, azepinil-, pirrolil-, 4-piperidonil-, pirrolidinil-, pirazolil-, pirazolidinil-, imidazolil-, imidazolinil-, imidazolidinil-, piridil-, pirazinil-, pirimidinil-, piridazinil-, oxazolil-, oxazolidinil-, izoxazolil-, izoxazolidinil-, morfolinil-, tiazolil-, tiazolidinil-, izotiazolil-, benzofuranil-, benzodioxanonil-, kinuklididil-, izotiazolidinil-, indolil-, kinolinil-, izokinolinil-, benzimidazolil-, tiadiazolil-, benzopiranil-, benzotiapiranil-, benzotiazolil-, benzoxazolil-, furil-, tetrahidrofuril-, tetrahidropiranil-, tienil-, benzotienil-, tiamorfolinil-, tiamorfolinil-szulfoxid, tiamorfolinil-szulfon- vagy oxadiazolilcsoport; vagy -NH(CH₂)_j-(szubsztituált T)-csoport, amelyben j ér-

-NH(CH₂)_j-(szubsztituált T)-csoport, amelyben j értéke 0 vagy 1, és T jelentése a fenti, azonban fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált.

4. (V) általános képletű vegyületek, ahol

Z jelentése egyszerű kötés, oxigénatom vagy NH csoport;

R₁ jelentése: hidrogénatom; egyenes vagy elágazó szén-

láncú, 1-7 szénatomos alkilcsoport; -(CH₂)_n-(3-7 szénatomos gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke

0, 1, 2, 3 vagy 4; -(CH₂)_n-fenil-csoport, amelyben

n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; vagy -(CH₂)_n-(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3

vagy 4, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy

jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, egyenes

vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs, 1-6 szénatomos

alkilcsoporttal vagy fenilcsoporttal szubsztituált;

a, b és c értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3,

azzal a megszorítással, hogy az a+b+c összeg 4-nél kisebb;

R₂ jelentése: hidrogénatom; hidroxilcsoport; -Q-(1-7

szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkil)-

csoport; -Q-(CH₂)_n-(3-7 szénatomos, gyűrűs alkil)-

csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; -Q-

-(CH₂)_n-fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3

vagy 4; vagy -Q-(CH₂)_n-(szubsztituált fenil)-cso-

port, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fe-

nilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; és Q oxigénatomot vagy egyszerű kötést jelent;

R₄ jelentése -Q-(1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkil)-csoport; -Q-(CH₂)_n-(3-7 szénatomos gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; -Q-(CH₂)_n-fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; vagy -Q-(CH₂)_n-(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált; és Q oxigénatomot vagy egyszerű kötést jelent; vagy

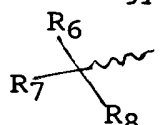
R₂ és R₄ együtt (i) általános képletű csoportot is alkothat, amelyben d, e és f értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3, azzal a megszorítással, hogy a d+e+f összeg 4-nél kisebb;

R₂₄ jelentése: hidrogénatom; hidroxilcsoport; -Q-(1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkil)-csoport; -Q-(CH₂)_n-(3-7 szénatomos cikloalkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; -Q-(CH₂)_n-fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; vagy -Q-(CH₂)_n-(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4 és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4

szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; és Q oxigénatomot vagy egyszerű kötést jelent;

R₄₂ jelentése: hidrogénatom; hidroxilcsoport; -Q-(1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkil)-csoport; -Q-(CH₂)_n-(3-7 szénatomos gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; -Q-(CH₂)_n-fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; vagy -Q-(CH₂)_n-(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódattommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos egyenes, elágazó vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; és Q oxigénatomot vagy egyszerű kötést jelent; vagy

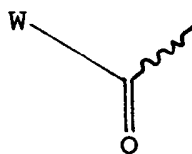
R₂₄ és R₄₂ együtt egyszerű kötést is jelenthet, és így 3- vagy 4-tagú gyűrűt is alkothat abban az esetben, ha e értéke 1 vagy 2;

R₅ jelentése  általános képletű csoport, amelyben

R₆ jelentése: 1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú, adott esetben 3-7 szénatomos, gyűrűs alkilcsoporttal, hidroxil-, -CON(R₁)₂ általános képletű csoporttal, valamely alábbiakban definiált heterociklusos csoporttal, fenilcsoporttal, vagy önmagában is fluor-, klór-, bróm- vagy jódattommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal helyet-

tesített fenilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport;
3-7 szénatomos gyűrűs alkilcsoport; egy alábbiakban
definiált heterociklusos csoport; fenilcsoport;
fluor-, klór- bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos
alkoxicssoporttal, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó
szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált
fenilcsoport;

R₇ jelentése: hidrogénatom; 1-7 szénatomos, egyenes vagy
elágazó szénláncú alkilcsoport; $-(CH_2)_n$ -(3-7 szénato-
mos gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 1, 2, 3
vagy 4; vagy



általános képletű csoport, amelyben W jelentése
 $-NH-R_{10}$, $-OR_{10}$ vagy $-NHCHR_{10}R_{11}$ általános képletű
csoport, ahol R₁₀ jelentése: 1-8 szénatomos, egyenes
vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; $-(CH_2)_n$ -(3-7
szénatomos gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke
0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -fenil-csoport, amelyben n
értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -(szubsztituált fe-
nil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és
a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4
szénatomos alkoxicssoporttal vagy 1-6 szénatomos,
egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcso-
porttal szubsztituált; $-(CH_2)_n$ -heterociklusos cso-
port, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a hete-
rociklusos csoport egy stabilis, öt-héttagú, mono-

vagy biciklusos, vagy stabilis, hét-tíztagú, kétgyűrűs heterociklusos csoport, amely telített vagy telítetlen lehet, és szénatomokat, valamint 1-3 heteroatomként nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, és amelyben a nitrogén és kén heteroatomok adott esetben oxidált állapotban is lehetnek, valamint a nitrogén heteroatom adott esetben kvaternerezett is lehet; és ez a heterociklusos csoport bármely olyan biciklusos csoport is lehet, amelyben bármelyik fentebb definiált heterociklus benzolgyűrűvel kondenzálva van; vagy $-(CH_2)_n$ -(szubsztituált heterociklusos) csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a heterociklus fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált, és a heterociklus a fentiekben meghatározott; R_{11} jelentése: adott esetben hidroxilcsoporttal szubsztituált, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; $(CH_2)_n$ -(3-7 szénatomos, gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; vagy $-COOR_{12}$ általános képletű csoport, amelyben R_{12} 1-7 szénatomos, egyenes vagy

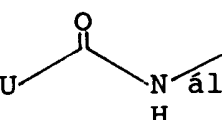
elágazó szénláncú alkilcsoportot jelent;

R₈ jelentése: hidrogénatom; 1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; vagy

R₆ és R₇ együtt $-(CH_2)_n-$ képletű csoportot vagy (ii) általános képletű csoportot is jelenthet, amelyben g, h és i értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3, azzal a megszorítással, hogy a g+h+i összeg 4-nél kisebb;

R₆₇ jelentése: hidrogénatom; 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; vagy 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxics csoport;

R₇₆ jelentése: hidrogénatom; 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; vagy 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxics csoport;

A jelentése hidrogénatom; vagy  általános

képletű csoport, amelyben U egyszerű kötést, oxigénatomot vagy NH csoportot jelent;

R₉ jelentése: 1-8 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; $-(CH_2)_n-$ (3-7 szénatomos gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxics csoporttal, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; $-(CH_2)_n$ -(1-naftil)-csoport, amelyben n értéke 0,

1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -(1-szubsztituált naftil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a naftilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; $-(CH_2)_n$ -(2-naftil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -(2-szubsztituált naftil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a naftilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; $-(CH_2)_n$ -(2-kinolil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -(2-szubsztituált kinolil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a kinolilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; $-(CH_2)_n$ -heterociklusos csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a heterociklusos rész a fentiekben definiált; $-(CH_2)_n$ -(szubsztituált heterociklusos) csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a heterociklusos rész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált, és a heterociklusos rész a fentiekben meghatározott.

5. (VI) általános képletű vegyületek, ahol

- Z jelentése egyszerű kötés, oxigénatom vagy NH csoport;
- PP CH₂ csoportot vagy oxigénatomot jelent;
- R₁ jelentése: hidrogénatom; egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-7 szénatomos alkilcsoport; -(CH₂)_n-(3-7 szénatomos gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; -(CH₂)_n-fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; vagy -(CH₂)_n-(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal vagy fenilcsoporttal szubsztituált;
- a, b és c értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3, azzal a megszorítással, hogy az a+b+c összeg 4-nél kisebb;
- R₂ jelentése: hidrogénatom; hidroxilcsoport; -Q-(1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkil)-csoport; -Q-(CH₂)_n-(3-7 szénatomos, gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; -Q-(CH₂)_n-fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; vagy -Q-(CH₂)_n-(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; és Q oxigénatomot vagy egyszerű kötést jelent;
- R₄ jelentése -Q-(1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó

szénláncú alkil)-csoport; $-Q-(CH_2)_n$ -(3-7 szénatomos gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-Q-(CH_2)_n$ -fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; vagy $-Q-(CH_2)_n$ -(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált; és Q oxigénatomot vagy egyszerű kötést jelent; vagy

R_2 és R_4 együtt (i) általános képletű csoportot is alkothat, amelyben d , e és f értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3, azzal a megszorítással, hogy a $d+e+f$ összeg 4-nél kisebb;

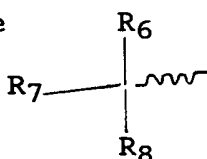
R_{24} jelentése: hidrogénatom; hidroxilcsoport; $-Q-(1-7$ szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkil)-csoport; $-Q-(CH_2)_n$ -(3-7 szénatomos cikloalkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-Q-(CH_2)_n$ -fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; vagy $-Q-(CH_2)_n$ -(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4 és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; és Q oxigénatomot vagy egyszerű kötést jelent;

R_{42} jelentése: hidrogénatom; hidroxilcsoport; $-Q-(1-7$ szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkil)-

csoport; $-Q-(CH_2)_n-(3-7 \text{ szénatomos gyűrűs alkil})-$ csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-Q-(CH_2)_n\text{-fenil-csoport}$, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; vagy $-Q-(CH_2)_n\text{-(szubsztituált fenil)-csoport}$, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódattal, 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal vagy 1-6 szénatomos egyenes, elágazó vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; és Q oxigénatomot vagy egyszerű kötést jelent; vagy

R_{24} és R_{42} együtt egyszerű kötést is jelenthet, és így 3- vagy 4-tagú gyűrűt is alkothat abban az esetben, ha e értéke 1 vagy 2;

R_3 jelentése



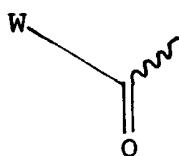
általános képletű csoport,

amelyben

R_6 jelentése: 1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú, adott esetben 3-7 szénatomos, gyűrűs alkilcsoporttal, hidroxil-, $-\text{CON}(R_1)_2$ általános képletű csoporttal, valamely alábbiakban definiált heterociklusos csoporttal, fenilcsoporttal, vagy önmagában is fluor-, klór-, bróm- vagy jódattal, 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport; 3-7 szénatomos gyűrűs alkilcsoport; egy alábbiakban definiált heterociklusos csoport; fenilcsoport;

fluor-, klór- bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport;

R₇ jelentése: hidrogénatom; 1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; -(CH₂)_n-(3-7 szénatomos gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 1, 2, 3 vagy 4; vagy



általános képletű csoport, amelyben W jelentése -NH-R₁₀, -OR₁₀ vagy -NHCHR₁₀R₁₁ általános képletű csoport, ahol R₁₀ jelentése: 1-8 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; -(CH₂)_n-(3-7 szénatomos gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; -(CH₂)_n-fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; -(CH₂)_n-(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; -(CH₂)_n-heterociklusos csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a heterociklusos csoport egy stabilis, öt-héttagú, mono- vagy biciklusos, vagy stabilis, hét-tíztagú, kétgyűrűs heterociklusos csoport, amely telített vagy telítetlen lehet, és szénatomokat, valamint 1-3 heteroa-

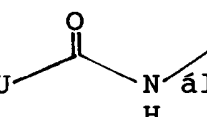
tomként nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, és amelyben a nitrogén és kén heteroatomok adott esetben oxidált állapotban is lehetnek, valamint a nitrogén heteroatom adott esetben kvaternerezett is lehet; és ez a heterociklusos csoport bármely olyan biciklusos csoport is lehet, amelyben bármelyik fentebb definiált heterociklus benzolgyűrűvel kondenzálva van; vagy $-(CH_2)_n$ -(szubsztituált heterociklusos) csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a heterociklus fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált, és a heterociklus a fentiekben meghatározott; R_{11} jelentése: adott esetben hidroxilcsoporttal szubsztituált, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; $(CH_2)_n$ -(3-7 szénatomos, gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; vagy $-COOR_{12}$ általános képletű csoport, amelyben R_{12} 1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportot jelent;

R_8 jelentése: hidrogénatom; 1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; vagy

R_6 és R_7 együtt $-(CH_2)_n-$ képletű csoportot vagy (ii) általános képletű csoportot is jelenthet, amelyben g , h és i értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3, azzal a megszorítással, hogy a $g+h+i$ összeg 4-nél kisebb;

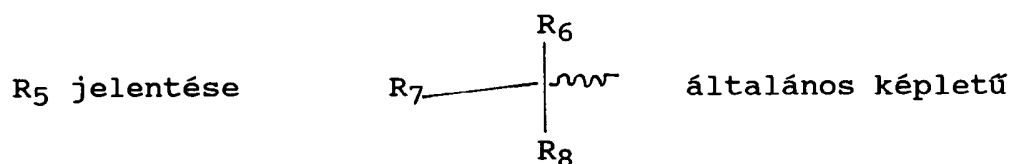
R_{67} jelentése: hidrogénatom; 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; vagy 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicssoport;

R_{76} jelentése: hidrogénatom; 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; vagy 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicssoport;

A jelentése hidrogénatom; vagy R_9U  általános képletű csoport, amelyben U egyszerű kötést, oxigénatomot vagy NH csoportot jelent;

R_9 jelentése: 1-8 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; $-(CH_2)_n-$ (3-7 szénatomos gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; $-(CH_2)_n$ -(1-naftil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -(1-szubsztituált naftil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a naftilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4

szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; $-(CH_2)_n$ -(2-naftil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -(2-szubsztituált naftil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a naftilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; $-(CH_2)_n$ -(2-kinolil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -(2-szubsztituált kinolil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a kinolilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; $-(CH_2)_n$ -heterociklusos csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a heterociklusos rész a fentiekben definiált; $-(CH_2)_n$ -(szubsztituált heterociklusos) csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a heterociklusos rész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált, és a heterociklusos rész a fentiekben meghatározott;



csoport, amelyben R_6 , R_7 és R_8 jelentése a fenti.

6. (VII) általános képletű vegyületek, ahol
- Z jelentése egyszerű kötés, oxigénatom vagy NH csoport;
- R₁ jelentése hidrogénatom; egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-7 szénatomos alkilcsoport; $-(CH_2)_n$ -(3-7 szénatomos gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; vagy $-(CH_2)_n$ -(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal vagy fenilcsoporttal szubsztituált;
- a, b és c értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3, azzal a megszorítással, hogy az a+b+c összeg 4-nél kisebb;
- R₂ jelentése: hidrogénatom; hidroxilcsoport; $-Q$ -(1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkil)-csoport; $-Q-(CH_2)_n$ -(3-7 szénatomos, gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-Q-(CH_2)_n$ -fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; vagy $-Q-(CH_2)_n$ -(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; és Q oxigénatomot vagy egyszerű kötést jelent;
- R₄ jelentése $-Q$ -(1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó

szénláncú alkil)-csoport; $-Q-(CH_2)_n$ -(3-7 szénatomos gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-Q-(CH_2)_n$ -fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; vagy $-Q-(CH_2)_n$ -(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált; és Q oxigénatomot vagy egyszerű kötést jelent; vagy

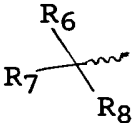
R_2 és R_4 együtt (i) általános képletű csoportot is alkothat, amelyben d , e és f értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3, azzal a megszorítással, hogy a $d+e+f$ összeg 4-nél kisebb;

R_{24} jelentése: hidrogénatom; hidroxilcsoport; $-Q$ -(1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkil)-csoport; $-Q-(CH_2)_n$ -(3-7 szénatomos cikloalkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-Q-(CH_2)_n$ -fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; vagy $-Q-(CH_2)_n$ -(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4 és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; és Q oxigénatomot vagy egyszerű kötést jelent;

R_{42} jelentése: hidrogénatom; hidroxilcsoport; $-Q$ -(1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkil)-

csoport; $-Q-(CH_2)_n-(3-7 \text{ szénatomos gyűrűs alkil})-$ csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-Q-(CH_2)_n\text{-fenil-csoport}$, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; vagy $-Q-(CH_2)_n\text{-(szubsztituált fenil)-csoport}$, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal vagy 1-6 szénatomos egyenes, elágazó vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; és Q oxigénatomot vagy egyszerű kötést jelent; vagy

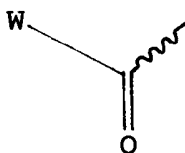
R_{24} és R_{42} együtt egyszerű kötést is jelenthet, és így 3- vagy 4-tagú gyűrűt is alkothat abban az esetben, ha e értéke 1 vagy 2;

R_5 jelentése  általános képletű csoport, amelyben

R_6 jelentése: 1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú, adott esetben 3-7 szénatomos, gyűrűs alkilcsoporttal, hidroxil-, $-\text{CON}(R_1)_2$ általános képletű csoporttal, valamely alábbiakban definiált heterociklusos csoporttal. fenilcsoporttal, vagy önmagában is fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport; 3-7 szénatomos gyűrűs alkilcsoport; egy alábbiakban definiált heterociklusos csoport; fenilcsoport; fluor-, klór- bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó

szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport;

R₇ jelentése: hidrogénatom; 1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; $-(CH_2)_n$ -(3-7 szénatomos gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 1, 2, 3 vagy 4; vagy



általános képletű csoport, amelyben W jelentése $-NH-R_{10}$, $-OR_{10}$ vagy $-NHCHR_{10}R_{11}$ általános képletű csoport, ahol R₁₀ jelentése: 1-8 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; $-(CH_2)_n$ -(3-7 szénatomos gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; $-(CH_2)_n$ -heterociklusos csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a heterociklusos csoport egy stabilis, öt-héttagú, mono- vagy biciklusos, vagy stabilis, hét-tíztagú, kétgyűrűs heterociklusos csoport, amely telített vagy telítetlen lehet, és szénatomokat, valamint 1-3 heteroatomként nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, és amelyben a nitrogén és kén heteroatomok adott

esetben oxidált állapotban is lehetnek, valamint a nitrogén heteroatom adott esetben kvaternerezett is lehet; és ez a heterociklusos csoport bármely olyan biciklusos csoport is lehet, amelyben bármelyik fentebb definiált heterociklus benzolgyűrűvel kondenzálva van; vagy $-(CH_2)_n$ -(szubsztituált heterociklusos) csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a heterociklus fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált, és a heterociklus a fentiekben meghatározott; R_{11} jelentése: adott esetben hidroxilcsoporttal szubsztituált, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; $(CH_2)_n$ -(3-7 szénatomos, gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -(szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; vagy $-COOR_{12}$ általános képletű csoport, amelyben R_{12} 1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportot jelent;

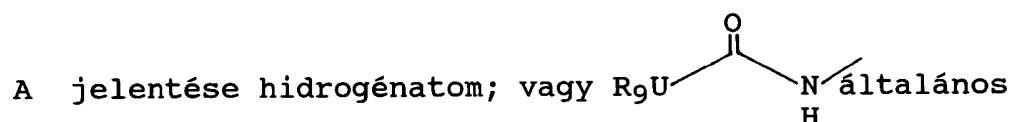
R_8 jelentése: hidrogénatom; 1-7 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; vagy

R_6 és R_7 együtt $-(CH_2)_n$ - képletű csoportot vagy (ii) általános képletű csoportot is jelenthet, amelyben g ,

h és i értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3, azzal a megszorítással, hogy a g+h+i összeg 4-nél kisebb;

R₆₇ jelentése: hidrogénatom; 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; vagy 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicssoport;

R₇₆ jelentése: hidrogénatom; 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; vagy 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicssoport;



képletű csoport, amelyben U egyszerű kötést, oxigénatomot vagy NH csoportot jelent;

R₉ jelentése: 1-8 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; $-(CH_2)_n-$ (3-7 szénatomos gyűrűs alkil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n-$ fenil-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n-$ (szubsztituált fenil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódattal, 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; $-(CH_2)_n-$ (1-naftil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n-$ (1-szubsztituált naftil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a naftilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódattal, 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcso-

porttal szubsztituált; $-(CH_2)_n$ -(2-naftil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -(2-szubsztituált naftil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a naftilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; $-(CH_2)_n$ -(2-kinolil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; $-(CH_2)_n$ -(2-szubsztituált kinolil)-csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a kinolilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált; $-(CH_2)_n$ -heterociklusos csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a heterociklusos rész a fentiekben definiált; $-(CH_2)_n$ -(szubsztituált heterociklusos) csoport, amelyben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a heterociklusos rész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoporttal szubsztituált, és a heterociklusos rész a fentiekben meghatározott.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás az alábbi vegyületek előállítására:

{3S-[2-[α S*(1R*,2R*), γ R*(és S*)],3 α ,4a β ,8a β]}-N-{1-[[(1H-benzimidazol-2-il-metil)-amino]-karbonil]-2-metil-butil}-3-{[(1,1-dimetil-etil)-amino]-karbonil}-dekahidro- σ -hidroxi- γ -(hidroxi-metil)- α -(fenil-metil)-2-izokino-

lin-pentánsavamid,

{3S-[2-[$\alpha S^*(1R^*, 2R^*)$, $\gamma R^*(\text{és } S^*)$], $3\alpha, 4a\beta, 8a\beta$]}-N-{1-[(1H-benzimidazol-2-il-metil)-amino]-karbonil]-2-metil-but-
til}-3-{[(1,1-dimetil-etil)-amino]-karbonil}-dekahidro-
 γ -hidroxi- α -(fenil-metil)-2-izokinolin-pentánsavamid,

{3S-[2-[$\alpha S^*(1R^*, 2R^*)$, γR^*], $3\alpha, 4a\beta, 8a\beta$]}-N-{1-[(1H-benzimidazol-2-il-metil)-amino]-karbonil]-2-metil-but-
til}-3-{[(1,1-dimetil-etil)-amino]-karbonil}-dekahidro-
 γ -hidroxi- α -(fenil-metil)-2-izokinolin-pentánsavamid,

{3S-[2-[$\alpha S^*(1R^*, 2R^*)$, γS^*], $3\alpha, 4a\beta, 8a\beta$]}-N-{1-[(1H-benzimidazol-2-il-metil)-amino]-karbonil]-2-metil-but-
til}-3-{[(1,1-dimetil-etil)-amino]-karbonil}-dekahidro-
 γ -hidroxi- α -(fenil-metil)-2-izokinolin-pentánsavamid,

{3S-[2-[$\alpha S^*(1R^*, 2R^*)$, $\gamma R^*(\text{vagy } S^*)$], $3\alpha, 4a\beta, 8a\beta$]}-N-{1-[(1H-benzimidazol-2-il-metil)-amino]-karbonil]-2-metil-but-
til}-3-{[(1,1-dimetil-etil)-amino]-karbonil}-dekahidro-
 γ -hidroxi- α -(fenil-metil)-2-izokinolin-pentánsavamid

polárisabb izomerje,

{3S-[2-[$\alpha S^*(1R^*, 2R^*)$, $\gamma S^*(\text{vagy } R^*)$], $3\alpha, 4a\beta, 8a\beta$]}-N-{1-[(1H-benzimidazol-2-il-metil)-amino]-karbonil]-2-metil-but-
til}-3-{[(1,1-dimetil-etil)-amino]-karbonil}-dekahidro-
 γ -hidroxi- α -(fenil-metil)-2-izokinolin-pentánsavamid

kevésbé poláris izomerje,

{3S-[2-[$\gamma R^*(\text{és } S^*)$, $\gamma [\alpha S^*[1R^*, 1(R^*)]]$], $3\alpha, 4a\beta, 8a\beta$]}-3-{[(1,1-dimetil-etil)-amino]-karbonil}-oktahidro- γ -hidroxi- γ -(hidroxi-metil)-N-{2-metil-1-[(2-piridil-metil)-amino]-karbonil]-butil}- α -(fenil-metil)-2(1H)-izokinolin-pentánsavamid,



{3S-[2-[R*(és S*), γ[αS*[1R*, 1(R*)]]], 3α, 4aβ, 8aβ]}-3-[[(1, 1-dimetil-etil)-amino]-karbonil]-oktahidro-γ-hidroxi-N-{2-metil-1-[[(2-piridil-metil)-amino]-karbonil]-butil}-α-(fenil-metil)-2(1H)-izokinolin-pentánsavamid,

{3S-[2-[2S*], 3α, 4aβ, 8aβ]}-N-{5-[3-[[(1, 1-dimetil-etil)-amino]-karbonil]-oktahidro-2(1H)-izokinolinil]-4-hidroxi-4-(hidroxi-metil)-1-oxo-2-(fenil-metil)-pentil]-L-izoleucin-metil-észter,

{3S-[2-[2S*(4R*(és S*))], 3α, 4aβ, 8aβ]}-N-{[5-[3-[[(1, 1-dimetil-etil)-amino]-karbonil]-oktahidro-2(1H)-izokinolinil]-4-hidroxi-1-oxo-2-(fenil-metil)-pentil]-L-izoleucin-metil-észter,

{3S-[2-[2S*(2R*, 1R*)], 3α, 4aβ, 8aβ]}-N-2-{[5-[3-[[(1, 1-dimetil-etil)-amino]-karbonil]-oktahidro-2(1H)-izokinolinil]-4-hidroxi-4-(hidroxi-metil)-1-oxo-2-(fenil-metil)-pentil]-amino]-ciklohexil}-2-kinolin-karbonsavamid,

{3S-[2-(2S*(2R*, 1R*)], 3α, 4aβ, 8aβ]}-N-2-{[5-[3-[[(1, 1-dimetil-etil)-amino]-karbonil]-oktahidro-2(1H)-izokinolinil]-4-hidroxi-1-oxo-2-(fenil-metil)-pentil]-amino]-ciklohexil}-2-kinolin-krbonsavamid,

{3S-[2-[αS*[1R*, 1(2R*)]], 3α, 4aβ, 8aβ]}-3-[[(1, 1-dimetil-etil)-amino]-karbonil]-oktahidro-γ-hidroxi-γ-(hidroxi-metil)-N-{2-[(3-izokinolinil-karbonil)-amino]-ciklohexil}-α-(fenil-metil)-2(1H)-izokinolin-pentánsavamid,

{3S-[2-[αS*[1R*, 1(2R*)]], 3α, 4aβ, 8aβ]}-3-[[(1, 1-dimetil-etil)-amino]-karbonil]-oktahidro-γ-hidroxi-N-{2-[(3-izokinolinil-karbonil)-amino]-ciklohexil}-α-(fenil-metil)-2(1H)-izokinolin-pentánsavamid,

{3S-[2-[α S*[1R*,1(R*),2R*]],3 α ,4a β ,8a β]}-N-{1-[[1-(1H-benzimidazol-2-il)-etil]-amino]-karbonil]-2-metil-butyl}-3-{[(1,1-dimetil-etil)-amino]-karbonil}-oktahidro- γ -hidroxi- α -(fenil-metil)-2(1H)-izokinolin-pentánsavamid, valamint

{3S-[2-[α S*[1R*,1(R*),2R*]],3 α ,4a β ,8a β]}-N-{1-[[1-(1H-benzimidazol-2-il)-etil]-amino-karbonil]-2-metil-butyl}-3-{[(1,1-dimetil-etil)-amino]-karbonil}-oktahidro- γ -hidroxi- γ -(hidroxi-metil)- α -(fenil-metil)-2(1H)-izokinolin-pentánsavamid,

és e vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sói.

8. A 6. igénypont szerinti {3S-[2(R*),3 α ,4a β ,8a β]}-3-{[(1,1-dimetil-etil)-amino]-karbonil}-dekahidro- -metilén- α -(fenil-metil)-2-izokinolin-pentánsav.

9. Az 5. igénypont szerinti {3S-[2R*[1R*,1(R*)]-3 α ,4a β ,8a β]}-3-{[(1,1-dimetil-etil)-amino]-karbonil}-oktahidro- γ -metilén-N-{2-metil-1-[(2-piridil-metil)-amino]-karbonil]-butyl}- α -(fenil-metil)-2(1H)-izokinolin-pentánsavamid,

{3S-[2-(R*),3 α ,4a β ,8a β]}-N-{4-[3-[(1-dimetil-etil)-amino]-karbonil]-oktahidro-2(1H)-izokinolinil]-metil]-1-oxo-2-(fenil-metil)-4-pentenil]-L-izoleucin-metil-észter,

{3S-[2-[2R*(2R*,1R*)],3 α ,4a β ,8a β]}-N-{2-[4-[3-[(1,1-dimetil-etil)-amino]-karbonil]-oktahidro-2(1H)-izokinolinil]-metil]-1-oxo-2-(fenil-metil)-4-pentenil]-amino]-ciklohexil}-2-kinolin-karbonsavamid, valamint

{3S-[2-[α R*[1R*,1(2R*)],3 α ,4a β ,8a β]}-3-{[(1,1-dimetil-e-

til)-amino]-karbonil]-oktahidro-N-{2-[(3-izokinolinil-karbonil)-amino]-ciklohexil}-γ-metilén-α-(fenil-metil)-2(1H)-izokinolin-pentánsavamid.

10. Eljárás az (V) általános képletű vegyületek előállítására - ahol R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , Z , a , b és c jelentése a 4. igénypontban meghatározott -, azzal j e l l e m e z v e, hogy egy (104) általános képletű vegyületet - amelyben R_1 jelentése a 4. igénypontban meghatározott - tercier aminbázis jelenlétében egy (105) általános képletű aminnal - amelyben R_2 , R_4 , R_5 , Z , a , b és c jelentése a 4. igénypontban meghatározott - reagáltatunk.

11. Eljárás (VI) általános képletű vegyületek előállítására - ahol PP jelentése CH_2 csoport, míg R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Z , a , b és c jelentése a 4. igénypontban meghatározott -, azzal j e l l e m e z v e, hogy egy 4. igénypont szerinti (V) általános képletű vegyületet - amelyben R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Z , a , b és c jelentése a 4. igénypontban meghatározott - hidrogén-peroxiddal és lítium-hidroxiddal reagáltatunk, az így kapott (VII) általános képletű vegyületet - amelyben R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , Z , a , b és c jelentése a 4. igénypontban meghatározott - R_3NH_2 általános képletű aminnal reagáltatjuk, amelyben R_3 jelentése az 1. igénypontban meghatározott, majd a kívánt vegyületet elkülönítjük.

12. Eljárás (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható sóik előállítására, ahol X hidroxilcsoportot, Y $-CH_2OH$ csoportot jelent, és R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Z , a , b , és c jelentése az 1. igénypontban

meghatározott, azzal j e l l e m e z v e, hogy egy (VI) általános képletű vegyületet - amelyben PP jelentése CH_2 csoport, és R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Z, a, b és c jelentése az 1. igénypontban meghatározott - ozmium-tetroxiddal reagáltatunk.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható sóik előállítására, ahol X hidroxilcsoportot, Y hidrogénatomot jelent, és R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Z, a, b, és c jelentése az 1. igénypontban meghatározott, azzal j e l l e m e z v e, hogy egy (VI) általános képletű vegyületet - amelyben PP jelentése oxigénatom, és R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Z, a, b és c jelentése az 1. igénypontban meghatározott - nátrium-perjodáttal, majd ezt követően nátrium-[tetrahidrido-borát]-tal reagáltatunk.

14. Retrovirális proteáz enzimeket gátló, emberi immunhiányt okozó vírus (HIV) ellen hatásos gyógyászati készítmény, azzal j e l l e m e z v e, hogy az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen sóját a gyógyszerkészítésben szokásos hígító-, vivő- és/vagy segédanyagokkal összekeverve tartalmazza.

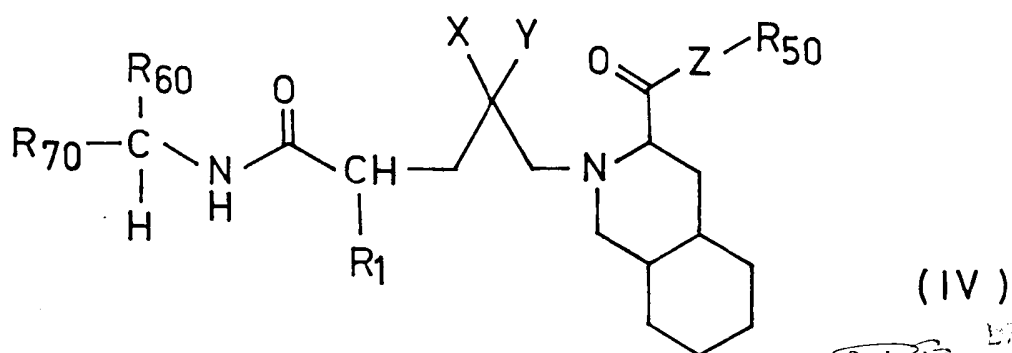
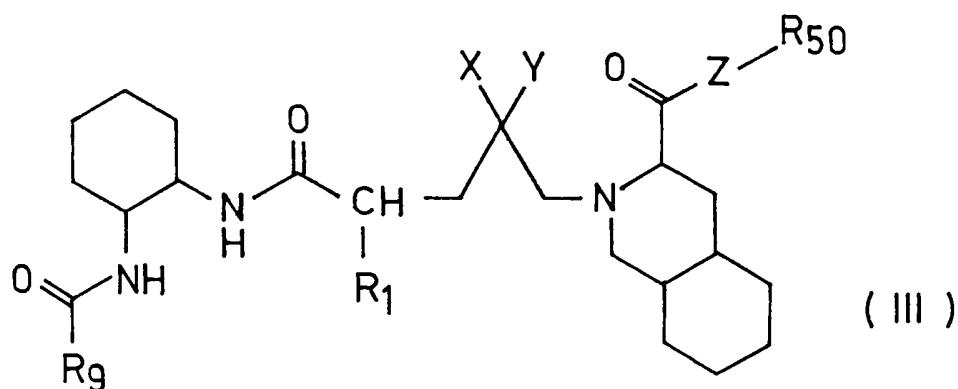
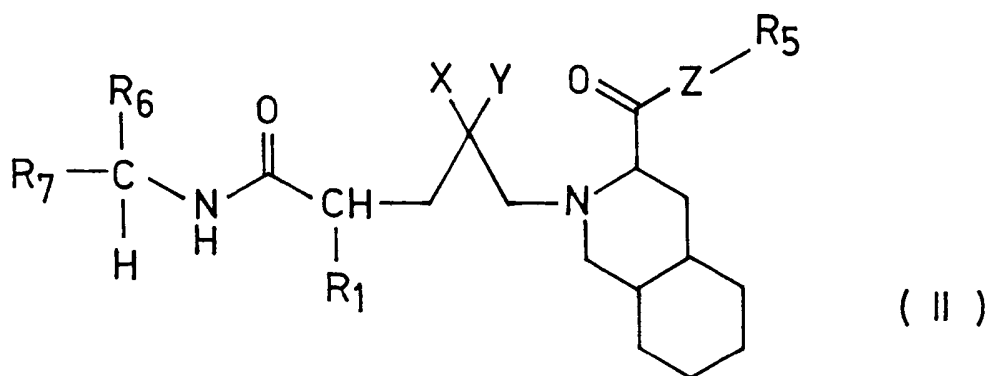
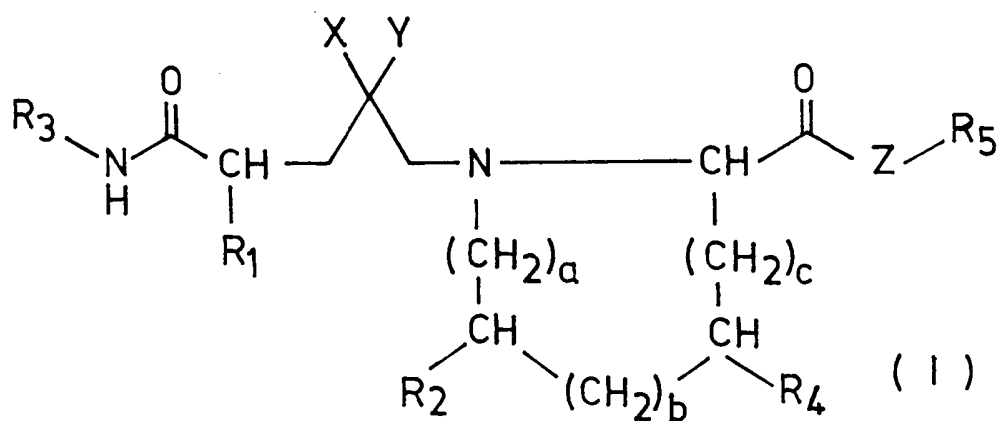
15. Eljárás retrovirális proteáz enzimeket gátló, emberi immunhiányt okozó vírus (HIV) ellen hatásos gyógyászati készítmény előállítására, azzal j e l l e m e z v e, hogy egy az 1. vagy a 2. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható valamely sóját a gyógy-

szerkészítésben szokásos hígító-, vivő- és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

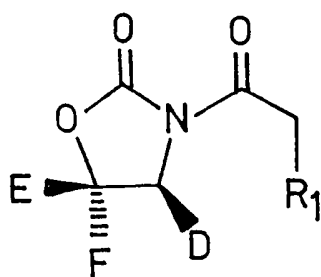
American Cyanamid Company
helyett a meghatalmazott:

DANUBIA
Szabó Zoltán és Václav J. J. Kft.
45

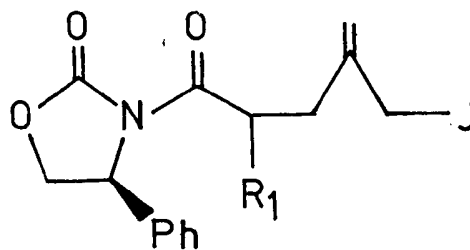
5 lap, 100
K. H.



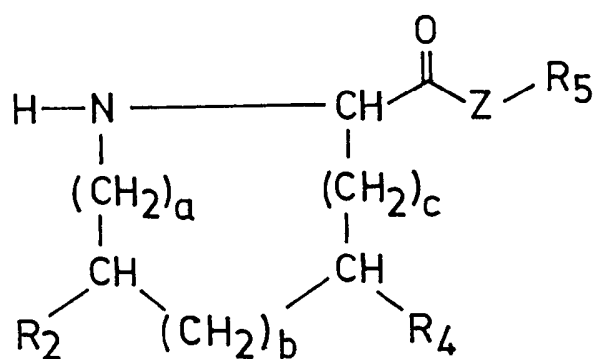
[illegible]
$$\begin{array}{c}
 \text{R}_3-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{R}_1)-\text{C}(=\text{PP})-\text{N}(\text{CH}_2)_a-\text{CH}(\text{CH}_2)_c-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{R}_5 \\
 | \qquad \qquad \qquad | \qquad \qquad \qquad | \qquad \qquad \qquad | \\
 \text{H} \qquad \qquad \qquad \text{R}_1 \qquad \qquad \qquad (\text{CH}_2)_a \qquad \qquad \qquad (\text{CH}_2)_c \\
 \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad | \qquad \qquad \qquad | \\
 \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \text{CH} \qquad \qquad \qquad \text{CH} \\
 \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad / \quad \backslash \qquad \qquad \qquad / \quad \backslash \\
 \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \text{R}_2 \quad (\text{CH}_2)_b \quad \text{R}_4
 \end{array}
 \quad (\text{VI})$$
$$\begin{array}{c}
 \text{O} \\
 || \\
 \text{HO}-\text{C}-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{R}_5 \\
 | \qquad \qquad | \qquad \qquad | \qquad \qquad | \\
 \text{R}_1 \qquad \qquad (\text{CH}_2)_a \qquad \qquad (\text{CH}_2)_c \\
 | \qquad \qquad | \qquad \qquad | \\
 \text{CH} \qquad \qquad \text{CH} \\
 / \quad \backslash \qquad \quad / \quad \backslash \\
 \text{R}_2 \quad (\text{CH}_2)_b \quad \text{R}_4
 \end{array}
 \tag{VII}$$
$$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Cl} \rightarrow \text{J}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{J} \quad (102)$$
$$\text{Structure (103): A chemical reaction scheme showing the conversion of a cyclic carbamate derivative to a substituted carbamate. The starting material is a 5-membered cyclic carbamate with a phenyl group (Ph) attached to the carbon adjacent to the nitrogen. The product is a 5-membered cyclic carbamate with a phenyl group (Ph) and a substituent R₁ attached to the carbon adjacent to the nitrogen. The reaction is indicated by an arrow pointing from the starting material to the product.$$



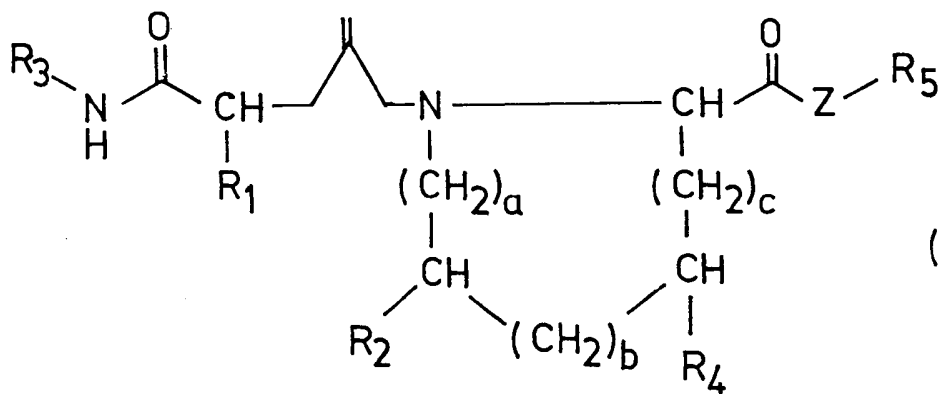
(104a)



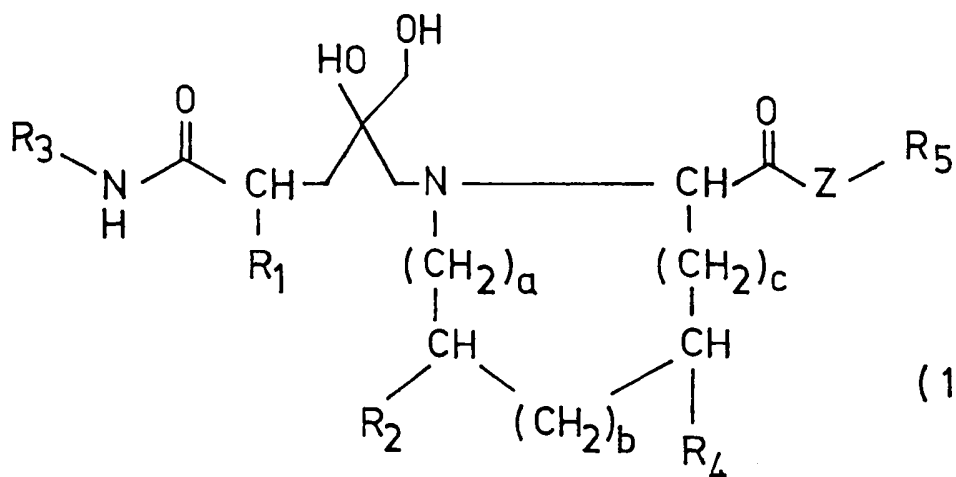
(104)



(105)

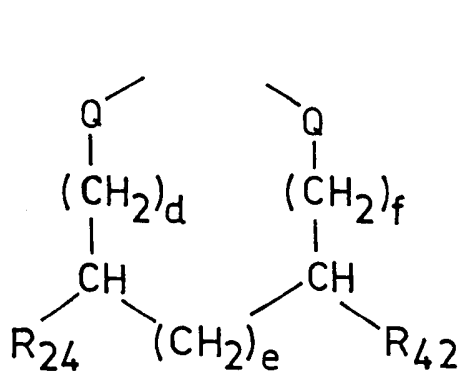
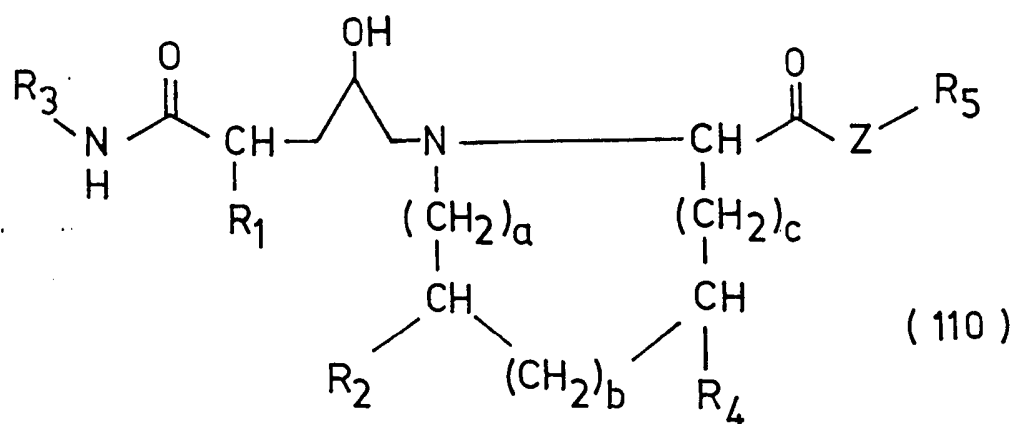
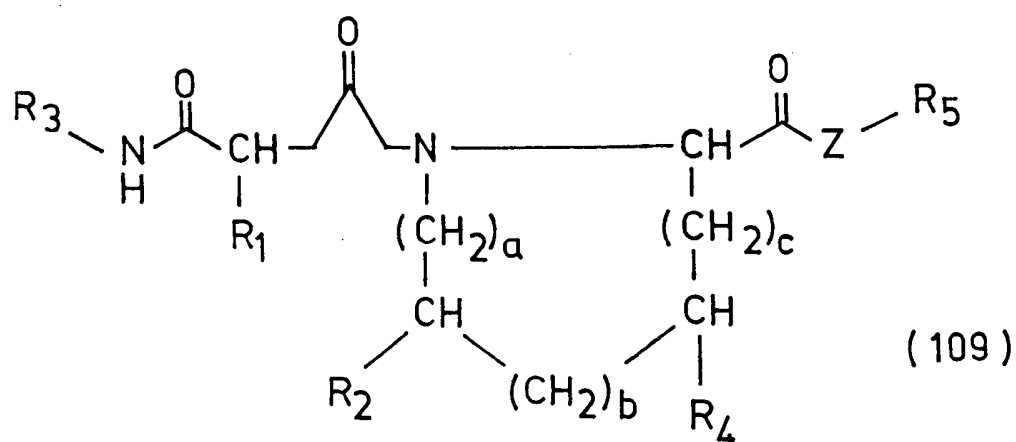


(107)

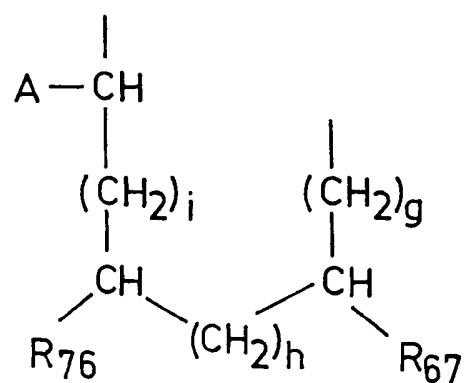


(108)

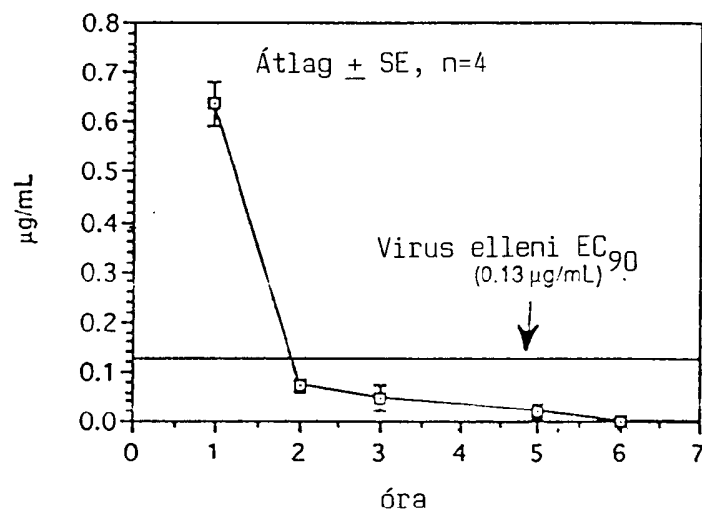
CS VANJAY 10.9.10



(i)



(ii)



1. ábra