

N43 N-(α -szubsztituált piridinil)-karbonil-dipeptid-származékok ✓

LACER S.A., Barcelono, SPANYOLORSZÁG

A bejelentés napja: 1992. 02. 26.

Elsőbbsége: 1991. 02. 27. (91 102 950.2)

EURÓPA

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP92/00400

A nemzetközi bejelentés száma: WO 92 11560.8
Kivonat

inhibitor, hatás

Stannum alapú ACEY inhibitorok

A találmány szerinti dipeptid-származékok (I) általános képletében

n értéke 0, 1, 2 vagy 3,

R jelentése hidroxilcsoport, tiolcsoport, karboxilcsoport, aminocsoport, halogénatom, $-OR_4$, $-SR_4$, $-COOR_4$, $-NHR_4$ vagy $-N(R_4)_2$ általános képletű csoport, ahol R_4 jelentése rövidszénláncu alkilcsoport, adott esetben szubsztituált arilcsoport vagy acilcsoport,

R_1 jelentése hidroxilcsoport, rövidszénláncu alkoxycsoport, alkoxirészában rövidszénláncu, adott esetben szubsztituált aril-alkoxi-csoport, aril-oxi-csoport vagy diszubsztituált aminocsoport,

R_2 jelentése rövidszénláncu alkilcsoport és alkilrészében rövidszénláncu amino-alkil-csoport,

R_3 jelentése halogénatom, nitrocsoport, rövidszénláncu alkilcsoport, alkilrészében rövidszénláncu halogén-alkil-csoport, alkilrészében rövidszénláncu aril-alkil-csoport vagy arilcsoport.

Gwald

3E 15

Képviselő:

A

DANUBIA SZABADALMI ÉS VÉDJEGY IRODA KFT.

62310

~~Budapest~~

3324/92

N 5205

CO7K 5102

CO7K 5108

AG1K 37/64

N-(α -szubsztituált piridinil)-karbonil-dipeptid-származékok

LACER S.A.,

Barcelon^a, SPANYOLORSZÁG

Feltalálók:

REPOLLES MOLINER Jose, Barcelona

PUBILL COY Francisco, Barcelona

CABEZA LLORENTE Lydia, Barcelona

MALET FALCO Carlos, Barcelona, SPANYOLORSZÁG

A bejelentés napja: 1992. 02. 26.

Elsőbbsége: 1991. 02. 27. (91 102 950.2)

EURÓPA

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP92/00400

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP92/00400

75803-4917/SL

A találmány új N-(α -szubsztituált piridinil)-karbonil-dipeptid-származékokra vonatkozik, amelyek gátolják az angiotenzin konvertíng enzimet. Az új vegyületek gyógyszerészeti hordozóanyagokkal együtt gyógyszerkészítményekké alakíthatók, amelyek felhasználhatók a magas vérnyomás és más kardiovaszkuláris betegségek kezelésére, amelyek patofiziológiája kiterjed a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre.

A 70-es évek elején a magas vérnyomás farmakoterápiája előnyös változáson ment keresztül, ami annak köszönhető, hogy olyan anyagokat találtak, amelyek közvetlen hatást fejtenek ki a renin-angiotenzin és a kallikrein-kinin rendszerre, és hogy előállították az első olyan vegyületeket, amelyek hatékonyan gátolták az angiotenzin I dekaeptidnek a potenciális vazopresszor hatású angiotenzin II-vé történő enzimatisz átalakítását, vagyis gátolták az angiotenzin-konvertíng enzimet (ACE). Ez a fiziológiailag fontos enzim bontja továbbá a vazodilatációs bradikinin peptidet. A humán és állatkísérletekben több ACE inhibitor hatékonyan gátolta az intravénásan adagolt angiotenzin I hatását, és vérnyomáscsökkentő hatást mutatott az állatkísérletekben és a magas vérnyomásos betegekben. A vizsgálatok szerint ezek az anyagok felhasználhatók a pangásos szívelégtelenség kezelésére is.

A 4 105 776 számú USA-beli szabadalmi leírás α -aminosavak N-acil-származékait ismerteti, amelyek hatékony ACE inhibitorok, és mint ilyenek felhasználhatók a magas vér-

nyomás kezelésére. Az irodalomban az N-acil-L-prolin merkapto-származékait ismertetik, amelyek reprezentatív tagja a D-3-merkapto-2-metil-propanoil-L-prolin vagy kaptopril, amely az első széles körben elterjedt orálisan hatékony ACE inhibitor vérnyomáscsökkentő szer volt.

Eltérő megközelítéssel bár, de a terület egy másik fontos áttörését jelentették a 12 401 számú európai szabadalmi leírásban ismertetett vegyületek, amelyek karboxi-alkil-dipeptid-származékok, és amelyek reprezentatív képviselője az enalaprilát, enalapril és lizinopril.

Az ACE szerkezetének és a potenciális inhibitorokkal szemben támasztott szerkezeti követelmények közelebbi megismerése, valamint az eltérő hatékonysággal, kinetikával és/vagy toxicitással rendelkező új vegyületek kidolgozására irányuló törekvés az új típusú ACE inhibitorok folyamatos fejlődéséhez vezetett. A szerkezet-hatékonyság összefüggés alapos vizsgálata arra a következtetésre vezetett, hogy az enzim hatékony gátlása csak olyan molekulával érhető el, amely legalább három, jól megkülönböztethető részlettel rendelkezik, ezek az (A), (B), (C) képlettel ábrázolhatók.

Az (A) szakasz általában egy karboxilcsoportot tartalmaz az α -helyzetben, amely csoport erősen kötődik az enzim szerkezet kationos helyére. Különböző vizsgálatok szerint az L-prolin közelíti meg a legjobban ezt a szakaszt, bár ennek pirrolidin gyűrűje módosított formában is előfordulhat.

A (B) szakasznak olyan funkciós csoportot kell tartalmaznia, amely specifikusan megköti az enzim "aktiv helyén"

található cink(II)-kationt. Ez a cink-kötő csoport, általában egy savas csoport, lehet merkaptocsoport (kaptopril és analógjai) vagy karboxilcsoport (enalaprilát, lizinopril és analógjai), valamint bármely olyan prekursor csoport, amely a metabolizis során aktív csoporttá alakul. A prekursor csoportot tartalmazó ACE inhibitorokra példaként említhetők az alacepril és pivalopril aciltio-származékai, valamint az enalapril és perindopril karboxil-észter-származékai. Az inhibitorok egyes csoportjai a (B) szakaszban más savas csoportokat, például szabad vagy észterezett $-P(O)(OH)-$ vagy $-P(O)(OH)O-$ képletű csoportot tartalmaz. Az ismert cink-ligandumok azonban minden esetben alkilcsoport-hoz, esetleg cikloalkilcsoport-hoz kapcsolódnak, ami azonban nem tartozik hozzá az aromás szerkezethez (M.J. Wyvratt, A.A. Patchett: Medicinal Research Reviews, 5, 483-531 (1985)).

A (C) szakasz az összekötő hid az (A) és (B) szakaszok aktív helyei között, és feltehetően meghatározott sztereokémiai követelményeket kell, hogy kielégítsen, amelynek megfelelően a legtöbb aktív vegyület a megfelelő dipeptid-szerkezetben egy L-aminosavból származó egységet (például L-alanin vagy L-lizin egységet) tartalmaz. A kaptopril típusu vegyületekben ugyanez a sztereokémia található meg a 2-metil-propanoil-egység C-2 szénatomján.

Ez az egyszerűsített általános modell szinte az összes ismert, és különböző szerkezetű ACE inhibitorra alkalmazható, amelyek speciális vagy további követelményeket elégi-

tenek ki a saját kémiai csoportjukon belül. Ebben az összefüggésben, a legjobban ismert szerkezet-hatás összefüggés feltehetően a merkaptó-acil-aminosav (kaptopril csoport) és a karboxi-alkil-dipeptid (enalapril/lizinopril analógok) sorozatra érvényes. Bár szisztematikus változtatásokat hajtottak végre az említett három szerkezeti részlet mindegyikében, érdemes megemlíteni, hogy a két fenti általános sorozatban a merkaptocsoporttól vagy karboxilcsoporttól eltérő cinkkkötő csoport kialakítására vonatkozó törekvések általában inaktív molekulát vagy legalábbis lényegesen lecsökkentett aktivitással rendelkező molekulákat eredményeztek. Elsősorban a dipeptid-származékok csoportjára érvényes, hogy cink-ligandumként N-szubsztituált karboxamidot vagy tioamidot tartalmazó hatékony ACE inhibitor nem ismert.

A találmány olyan ACE inhibitor hatékonysággal rendelkező új dipeptid-származékokra vonatkozik, amelyek alapvető és megkülönböztető elemként egy piridingyűrűt és ehhez kapcsolódó potenciális cinkkkötő funkciós csoportot, elsősorban valamely α -szubsztituenst, például hidroxilcsoportot, tiolcsoportot, aminocsoportot vagy karboxilcsoportot, valamint ezek funkcióképes származékait vagy prekursorait tartalmazzák. Ez az α -szubsztituált piridin alegység egy karbonilcsoporton keresztül kapcsolódik a dipeptid terminális aminocsoportjához, és az általános szerkezeten belül úgy helyezkedik el, amely megfelel a fent említett (B) részletnek. (A) részletként L-prolin szerkezetet, míg (C) kapcsolóelemként aminosavat, így L-

-alanint választottunk.

Az említett speciális szerkezeti elem következtében a találmány szerinti dipeptid-származékok nem sorolhatók be a technika állása szerint ismert ACE inhibitorok egyik kémiai csoportjába sem.

Az általános dipeptid-csoporton belül a találmány szerinti vegyületek egyértelműen különböznek a karboxi-alkil-dipeptid-származékoktól, mivel aril-karbonil-dipeptid szerkezettel rendelkeznek. Ez a szerkezeti elrendezés szokatlan a természetes vagy szintetikus ACE inhibitorok körében. Emellett, a technika állása szerint nem ismertek (α -szubsztituált piridinil)-karbonil-dipeptid-származékok, mint ez látható például az adott területen klasszikus áttekintést nyújtó E.W. Petrillo és M.A. Ondetti: Medicinal Research Reviews, 2, 1-41 (1982) és M.J. Wyvratt és A.A. Patchett: Medicinal Research Reviews, 5, 483-531 (1981) irodalmakból.

Gyakorlati szempontból további jelentős különbség, hogy az ACE inhibitorként alkalmazható ismert karboxi-alkil-dipeptid-származékok egy aszimmetrikus szénatomot tartalmaznak (a B szakaszban) a dipeptid szerkezet két aszimmetrikus szénatomja mellett, ami bonyolult szintézist igényel, és/vagy alacsony kitermelést eredményez, mivel a nyerstermékeket optikai reszolválásnak kell alávetni. A találmány szerinti vegyületek nem tartalmazzák ezt a további aszimmetrikus szénatomot, ezért jó kitermeléssel könnyen előállíthatók, ha a piridinil-karbonil részt a kívánt dipeptid ter-

minális aminocsoportjához kapcsoljuk.

A találmány tehát (I) általános képletű dipeptid-származékokra és tautomer formáira, valamint ezek farmakológiaiailag alkalmazható sóira vonatkozik, a képletben

n értéke 0, 1, 2 vagy 3,

R jelentése hidroxilcsoport, tiolcsoport, karboxilcsoport, aminocsoport, halogénatom, $-OR_4$, $-SR_4$, $-COOR_4$, $-NHR_4$ vagy $-N(R_4)_2$ általános képletű csoport, ahol

R_4 jelentése rövidszénláncu alkilcsoport, adott esetben szubsztituált arilcsoport vagy acilcsoport,

R_1 jelentése hidroxilcsoport, rövidszénláncu alkoxycsoport, alkoxirészában rövidszénláncu, adott esetben szubsztituált aril-alkoxi-csoport, aril-oxi-csoport vagy diszubsztituált aminocsoport,

R_2 jelentése rövidszénláncu alkilcsoport és alkilrészában rövidszénláncu amino-alkil-csoport,

R_3 jelentése halogénatom, nitrocsoport, rövidszénláncu alkilcsoport, alkilrészában rövidszénláncu halogén-alkil-csoport, alkilrészában rövidszénláncu aril-alkil-csoport vagy arilcsoport.

Az (I) általános képletben R_3 a piridingyűrű bármely szabad pozíciójában előfordulhat.

A szubsztituált piridingyűrű a karbonil-dipeptid alegységhez α , β vagy γ pozícióján keresztül kapcsolódhat, ahol az α pozíciók egyikét az R csoport már lefoglalja.

Az (I) általános képletű vegyületek, például az R_1

helyén hidroxilcsoportot és/vagy R helyén karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek farmakológiailag alkalmazható sóiként szóba jöhetnek az alkálifémekkel, így nátriummal vagy káliummal, valamint az alkáliföldfémekkel, így kalciummal képzett sók, továbbá az ammóniumsók, így az ammóniával, szubsztituált aminokkal vagy bázikus aminosavakkal képzett sók.

Mint ez a nitrogéntartalmu heterociklusos vegyületek területén általánosan ismert, az α helyzetben hidroxilcsoporttal vagy merkaptocsoporttal szubsztituált piridin-származékok általában tautomer formában, vagyis 2-piridinon vagy 2-piridin-etion formájában fordulhatnak elő, amelyek a ciklikus karboxamidok és tioamidok különleges csoportját képezik. Ebből a szempontból megjegyezzük, hogy azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R jelentése hidroxilcsoport vagy tiolcsoport, szintén mutatják ezt a tautomériát, ahol általában a megfelelő amidforma a domináns. Bár az (I) általános képlet a klasszikus aromás szerkezetet mutatja, ezt a speciális szerkezeti ábrázolást csak az egyszerűség érdekében választottuk, mivel ez lehetővé teszi, hogy az R jelentésébe eső összes különböző funkciós csoportot (I) általános képlettel ábrázoljuk. Emellett, ez a szerkezeti ábrázolás egyértelműen mutatja az egyes R csoportok közötti összefüggéseket, például a különböző $-OR_4$ általános képletű csoportok és a (szubsztituálatlan) hidroxilcsoport esetében. A piridin-kémiából ismert, hogy például az α -alkoxi-piridin-származékok α -hidroxi-piridin-

-származékká hidrolizálhatók, amely az előnyös α -piridinon tautomer formát veheti fel.

Ebből következik, hogy az (I) általános képlet nem foglalja magában az R helyén hidroxilcsoportot vagy tiolcsoportot tartalmazó vegyületeknél előforduló speciális és előnyös hidroxil vagy merkaptó tautomer formákat. Sőt, az utóbbi esetben előforduló domináns tautomer formák inkább az (Ia) általános képlettel ábrázolhatók, ahol

A jelentése oxigénatom vagy kénatom,

R₁, R₂ és R₃ jelentése a fenti,

R₅ jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncu alkilcsoport.

Az (Ia) általános képletű vegyületek közül csak az R₅ helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületek jelentik az (I) általános képletű vegyületek "tisztá" tautomer formáit, ahol R jelentése hidroxilcsoport vagy tiolcsoport.

Azok az (Ia) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R₅ jelentése rövidszénláncu alkilcsoport,

a találmány oltalmi körébe esnek, de szigorúan nézve nem jelentik az R helyén -OR₄ vagy -SR₄ általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek tautomer formáit, ahol

R₄ jelentése rövidszénláncu alkilcsoport.

A találmány értelmében előnyösek azok a dipeptid-származékok, amelyek (I) általános képletében

n értéke 0 vagy 1, előnyösen 0,

R, R₁, R₂ és R₃ jelentése a következő:

R: hidroxilcsoport, tiolcsoport, karboxilcsoport, klór-atom, -OR₄, -SR₄, -NHR₄ vagy -COOR₄ általános képletű csoport, ahol

R₄ jelentése rövidszénláncu alkilcsoport, arilcsoport vagy acilcsoport;

előnyösen -OR₆, -SR₆ általános képletű csoport, klóratom, -NHR₇ vagy -COOR₈ általános képletű csoport, ahol

R₆ jelentése hidrogénatom, rövidszénláncu alkilcsoport, vagy adott esetben szubsztituált fenilcsoport, előnyösen hidrogénatom, metilcsoport, etilcsoport vagy fenilcsoport,

R₇ jelentése acilcsoport vagy adott esetben szubsztituált fenilcsoport, előnyösen acetilcsoport vagy fenilcsoport,

R₈ jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncu alkilcsoport, előnyösen hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcsoport;

R₁: hidroxilcsoport vagy rövidszénláncu alkoxicssoport, előnyösen hidroxilcsoport, metoxicssoport vagy etoxicssoport;

R₂: rövidszénláncu alkilcsoport, előnyösen metilcsoport;

R₃: nitrocsoport és/vagy halogénatom (előnyösen brómatom).

A leírásban és az igénypontokban alkalmazott "rövidszénláncu alkilcsoport", "rövidszénláncu alkoxicssoport" és

hasonló kifejezések értelmezését az alábbiakban adjuk meg:

rövidszénláncu alkilcsoport: 1-6 szénatomos, előnyösen

1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncu alkilcsoport, így metilcsoport, etilcsoport, n-propilcsoport, izopropilcsoport és butilcsoport, előnyösen metilcsoport és etilcsoport;

rövidszénláncu alkoxicsoport: oxigénatomon keresztül kapcsolódó, valamely fent definiált rövidszénláncu alkilcsoport, előnyösen $-OCH_3$ vagy $-OC_2H_5$ képletű csoport;

halogénatom: fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, előnyösen klór- vagy brómatom;

arilcsoport: 6-14 szénatomos, előnyösen 6-10 szénatomos arilcsoport, így fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek adott esetben egy vagy több szubsztituenssel, például rövidszénláncu alkilcsoporttal (így metilcsoporttal), rövidszénláncu alkoxicsoporttal (így metoxicsoporttal), halogénatommal (így klór- vagy fluoratómmal) és nitrocsoporttal szubsztituálva lehetnek;

acilcsoport: összesen 1-10 szénatomos, előnyösen 2-7 szénatomos alkil- vagy aril-karbonil-csoport, így acilcsoport, propionilcsoport, pivaloilcsoport vagy benzoilcsoport;

szubsztituált rövidszénláncu alkilcsoport: valamely fent említett rövidszénláncu alkilcsoport (előnyösen metilcsoport vagy etilcsoport), amely egy vagy több, előnyösen egy vagy kettő szubsztituenssel szubsztituálva van, ahol a szubsztituens lehet valamely fent definiált rövidszénláncu alkoxicsoport (így metoxicsoport vagy etoxicsoport), halogénatom (előnyösen fluor- vagy klóratom),

hidroxilcsoport, aciloxicssoport (valamely fent definiált acilcsoport), valamint alkilrészeiben rövidszénláncu dialkil-amino-csoport (amely valamely fent definiált rövidszénláncu alkilcsoportot hordoz), ahol a szubsztituált rövidszénláncu alkilcsoportra példaként említhető az 1-acetoxi-etil-csoport (axetilcsoport), pivaloil-oxi-metil-csoport (pivoxilcsoport) és dimetil-amino-etil-csoport;

rövidszénláncu halogén-alkil-csoport: egy vagy több halogénatommal, előnyösen fluor-, klór- vagy brómatommal, elsősorban fluor- vagy klóratommal szubsztituált valamely fent definiált rövidszénláncu alkilcsoport (előnyösen metilcsoport vagy etilcsoport), példaként említhető a $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CHCl}_2$ és $-\text{CH}_2\text{Cl}$ képletű csoport;

alkilrészében rövidszénláncu aril-alkil-csoport: valamely fent definiált rövidszénláncu alkilcsoportához kapcsolódó fenti arilcsoport (így adott esetben szubsztituált fenilcsoport), példaként említhető a benzilcsoport, valamint az 1- és 2-fenetilcsoport;

diszubsztituált aminocsoport: $-\text{NH}_2$ képletű csoport, ahol a két hidrogénatomot széntartalmu csoport, előnyösen rövidszénláncu alkilcsoport helyettesíti, példaként említhető a dimetil-amino-csoport és dietil-amino-csoport.

A fennmaradó kifejezések levezethetők a fenti definíciókból. Így például a szubsztituált rövidszénláncu alkoxi-csoport olyan, fent definiált szubsztituált rövidszénláncu alkilcsoportot jelent, amely oxigénatomon keresztül kapcsolódik.

Ha az (I) általános képletben n értéke 1, az R_3 csoport előnyösen a piridingyűrű β helyzetében, elsősorban az R csoportot tartalmazó α helyzettel szembenálló β helyzetében található.

Az (I) általános képletű vegyületek, valamint az (Ia) általános képlettel ábrázolt formák két aszimmetrikus centrumot tartalmaznak a dipeptid alegységben, és ezért különböző sztereoizometriai formákban fordulhatnak elő. Az optalmi kör kiterjed az egyes sztereoizomer formákra és ezek tetszőleges keverékére, ahol előnyösek azok a vegyületek, amelyek a két fent említett aszimmetriacentrumban S konfigurációt mutatnak.

Az (I) általános képletű vegyületek gátolják az angiotenzin konvertáló enzimet, és embereknél és emlősöknél vérnyomáscsökkentő szerként alkalmazhatók. Felhasználhatók továbbá tolulások szívelégtelenség és más, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerrel társult patofiziológiai rendellenességek kezelésére.

A találmány kiterjed ezért az olyan gyógyszerkészítményekre, amelyek hatóanyagként legalább egy (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak egy vagy több gyógyszerészeti hordozóanyag, és adott esetben egyéb gyógyszerészeti segédanyag mellett. A gyógyszerkészítményt általában szilárd vagy folyékony formában, előnyösen dózisegység formájában szereljük ki. Előnyösek az orális adagolásra alkalmas készítmények, bár a hatóanyag adagolható más módon is, például parenterálisan, rektálisan vagy inhaláció

utján. A gyógyszerkészítményeket a szokásos módon, például az adott készítményhez szükséges komponensek egyszerű összekeverésével állítjuk elő. Hordozóanyagként és segédanyagként a szokásos komponenseket alkalmazzuk, amelyek szakember számára ismertek. Orális adagolásra előnyösen alkalmazhatók a tabletták (bevonattal vagy bevonat nélkül), kapszulák vagy folyadékok, így oldatok, szirupok és szuszpenziók. Az orális szilárd készítmény lehet a szokásos típusu, vagyis gyors hatóanyagleadású készítmény, valamint késleltetett hatóanyagleadású készítmény.

Magas vérnyomás, és/vagy az adott vegyületek által biológiailag befolyásolt más rendellenességek kezelése érdekében a szokásos dózis általában 2-1000 mg/nap, amit egyetlen vagy többszörös dózisban adagolunk. Az adott beteg esetében szükséges kívánt dózis érték azonban függ a használt hatóanyag hatékonyságától, a betegség típusától és súlyosságától, valamint egyedi faktoroktól, így testtöegtől, nemtől és egyéb jellemzőktől, amelyek szakember számára ismertek. A magas vérnyomás kezelésére az előnyös napi dózis 5-500 mg.

Az új hatóanyagok más farmakológiailag hatékony anyagokkal, így vérnyomáscsökkentő szerekkel, vagy a kardiovaszkuláris terápiában hatékony más szerekkel, így diuretikumokkal vagy β -adrenerg blokkolókkal kombinálhatók. Ennek során eljárhatunk úgy, hogy ezeket a további hatóanyagokat beépítjük az új (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekbe.

Az (I) általános képletű vegyületek az alábbi eljárásokkal állíthatók elő, bár szakember számára nyilvánvaló, hogy más, a peptidkémiaiban közismert szintetikus eljárások is adaptálhatók.

Az első eljárás (A eljárás) értelmében egy (IIa) általános képletű karbonsav-származékot egy (III) általános képletű dipeptid-származékkal kapcsolunk, ahol

R, R₁, R₂, R₃ és n jelentése a fenti,

azzal a megszorítással, hogy R jelentése karboxilcsoporttól eltérő, és R₁ jelentése hidroxilcsoporttól eltérő.

A kapcsolást előnyösen ekvimoláris mennyiségű megfelelő kapcsolószer, például valamely karbodiimid, előnyösen N,N'-diciklohexil-karbodiimid (DCC) jelenlétében végezzük. A reakciót általában bázikus szerves oldószerben szobahőmérsékleten hajtjuk végre.

A (III) általános képletű dipeptid-származékot előnyösen észter, így rövidszénláncu alkil-észter formájában használjuk. A szabad aminocsoport kívánt esetben sóvá alakítható, például sósav segítségével. Bázikus szerves oldószerként alkalmazható például a piridin és valamely tercier alifás amin (például trietilamin) inert, előnyösen halogénezett oldószerrel (így kloroformmal vagy metilén-kloriddal) képzett elegye. Az előnyös észterezett dipeptid-származékból kiindulva a kívánt (I) általános képletű vegyületet (az L-prolin alegységben) monoészter formájában kapjuk abban az esetben, ha R jelentése -COOR₄ általános képletű csoporttól

eltérő, illetve diészter formájában kapjuk, ha a (IIa) általános képletben R jelentése -COOR_4 általános képletű csoport, ahol R_4 jelentése alkilcsoport vagy arilcsoport.

Nyilvánvaló, hogy abban az esetben, ha a kiindulási dipeptid-származék további aminocsoportot tartalmaz, vagyis R_2 jelentése alkilrészében rövidszénláncu amino-alkil-csoport, az adott aminocsoportot védeni kell, például benzil-oxi-karbonil-csoporttal vagy bármely más, szakember számára ismert standard módszerrel könnyen eltávolítható csoporttal.

Az A eljárás egyik változatában lényegében ugyanígy járunk el azzal a különbséggel, hogy a (III) általános képletű dipeptid-származék helyett egy $\text{H}_2\text{N-CH(R}_2\text{)-COR}_1$ általános képletű észterezett aminosavat használunk. Az így kapott N-(α -szubsztituált piridinil)-karbonil-aminosav-észter ezután hidrolizálható, majd a kapott szabad sav-származékot L-prolin-észterrel reagáltatjuk DCC jelenlétében, vagy aminosavak összekapcsolásához alkalmazott bármilyen más szokásos módszerrel.

Az R_5 helyén rövidszénláncu alkilcsoportot tartalmazó (Ia) általános képletű vegyületek is előállíthatók A eljárással vagy ennek változatával. Ez esetben kiindulási anyagként egy megfelelő 1-alkil- α -dihidro- α -(oxo- vagy ti-oxo)-piridin-karbonsavat használunk.

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók úgy is, hogy egy (IIb) általános képletű acil-halogenid-származékot egy (III) általános képletű dipeptid-származékkal

vagy például annak hidroklorid sójával reagáltatunk (B eljárás), a képletekben

X jelentése halogénatom, így klóratom,

R, R₁, R₂, R₃ és n jelentése a fenti.

Az R₁ helyén hidroxilcsoporttól eltérő csoportot tartalmazó vegyületek esetében a reakciót szerves bázis, így trietilamin jelenlétében, míg az R₁ helyén hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületek esetében szervetlen bázis, így alkáli-hidroxid vagy -karbonát vagy ezek keveréke jelenlétében végezzük.

Ha a kiindulási anyagként alkalmazott (III) általános képletű dipeptid-származék a karboxilcsoportból származó csoportot hordoz, és szerves bázist alkalmazunk (B-a eljárás), a reakciót általában megfelelő nem-poláros oldószerben, így kloroformban, metilén-kloridban vagy dioxánban végezzük. Ha a dipeptid szabad karboxilcsoportot hordoz (B-b eljárás), előnyösen alkalmazhatók a kétfázisú rendszerek. Ezek a kétfázisú rendszerek általában egy szervetlen bázis vizes oldatát és az acil-halogenid megfelelő szerves oldószerben, így acetonitrilben felvett oldatát tartalmazzák.

Ha a (IIa) vagy a (IIb) általános képletű kiindulási vegyület két vicinális karboxilcsoportot vagy ebből származó csoportot tartalmaz, vagyis ha R jelentése karboxilcsoport vagy -COOR₄ általános képletű csoport, és a 3-as pozícióhoz karboxilcsoport vagy -COX általános képletű csoport kapcsolódik, az A és B eljárásban ciklikus imid képződhet, ha a reakciókörülmények (hőmérséklet, reakcióidő) lehetővé teszik

a reakciótermék intramolekuláris ciklizálódását. A ciklizált melléktermék mennyiségének csökkentése érdekében enyhe reakciókörülményeket, előnyösen alacsony hőmérsékletet alkalmazunk.

A eljáráshoz hasonló módon, a B eljárásban is könnyen eltávolítható csoporttal védeni kell a második aminocsoportot, ha R_2 helyén alkilrészében rövidszénláncu amino-alkil-csoportot hordozó (III) általános képletű dipeptid-származékot alkalmazunk.

A B eljárással (a vagy b változat) előállíthatók az R_5 helyén rövidszénláncu alkilcsoportot tartalmazó (Ia) általános képletű vegyületek is. Ebben az esetben a (III) általános képletű dipeptid-származékot megfelelő 1-alkil-1- α -dihidro- α -(oxo- vagy tioxo)-piridin-karbonil-halogeniddel reagáltatjuk.

Az N-(α -merkaptó-piridinil)-karbonil-dipeptid-származékok speciális alcsoportja, vagyis az R helyén tiolcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek (vagy az A helyén kénatomot és R_5 helyén hidrogénatomot tartalmazó (Ia) általános képletű vegyületek) nagy kitermeléssel előállíthatók egy C eljárással is, amelynek értelmében egy, R helyén halogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet nátrium-tioszulfáttal melegítünk megfelelő hidro-alkoholos közegben, így víz és 1,2-propilén-glikol elegyében.

Az A-C eljárások bármelyikével kapott, (I) általános képletű monoészter (a prolincsoportban) vagy diészter származékok (a piridingyűrű α helyzetében karboxil-észter-cso-

port található), vagyis azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben csak az egyik, vagy mindkét $-COR_1$ és R helyén található karboxilsav-észter-csoport, hidrolizissal, például alkáli-hidroxiddal poláros közegben a megfelelő szabad mono- vagy dikarbonsav-származékká alakíthatók. A hidrolizis megvalósítható például rövidszénláncu alifás (például 1-3 szénatomos) alkoholban önmagában vagy vízzel keverve oldott kálium-hidroxiddal. Alkoholként előnyösen alkalmazható az etanol.

A (IIa) általános képletű piridin-karbonsav-származékok, elsősorban az R helyén halogénatomot tartalmazó vegyületek, a kereskedelmi forgalomban hozzáférhetők vagy ismert eljárással előállíthatók. A (IIb) általános képletű sav-halogenidek a megfelelő (IIa) általános képletű savból kiindulva ismert eljárásokkal előállíthatók.

A (III) általános képletű dipeptid-származékok kereskedelmi forgalomban hozzáférhetők, vagy a peptidkémia ismert eljárásaival előállíthatók.

A találmány tárgyát közelebbről az alábbi példákkal mutatjuk be anélkül, hogy az oltalmi kör a példákra korlátozódna.

A példákban az 1H -NMR és ^{13}C -NMR spektrumokat 199,975 MHz és 50,289 MHz értéken egy Varian XR-200 spektrométeren vettük fel. A kémiai eltolódást δ értékben a tetrametilszilánra vonatkoztatva adjuk meg, amelyet belső standardként alkalmaztunk. A vékonyrétegkromatográfiás vizsgálatokat (VRK) Merck-60 F₂₅₄ kész lemezen végeztük, és a foltokat UV-

-besugárzással tettük láthatóvá. A VRK során alkalmazott oldószerek:

- A: etil-acetát
- B: etil-acetát/aceton 3:1
- C: aceton
- D: abszolút etanol
- E: etanol/ecetsav 3 %
- F: etanol/ecetsav 5 %,

amelyeket minden esetben zárójelben adunk meg.

1. példa

**N-[(6-Klór-2-piridinil)-karbonil]-L-alanil-L-prolin-
-etil-észter (1. számú vegyület)**

6 g (0,024 mól) L-alanil-L-prolin-etil-észter-hidroklorid és 7,4 ml trietilamin 120 ml vizmentes metilén-kloridban felvett oldatát jeges fürdőn lehütjük. Kevertetés közben 5,1 g (0,029 mól) 6-klór-2-piridin-karbonil-klorid 30 ml vizmentes metilén-kloridban felvett oldatát csepegtetjük hozzá. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 400 ml metilén-kloriddal hígítjuk. A kapott oldatot háromszor 200 ml 10 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és kétszer 200 ml vízzel mossuk. A szerves fázist vizmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. Így cím szerinti vegyületet kapunk szintelen olaj formájában (kitermelés: 99 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3 etil-
-észter),

1,47 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3 , alanin),

2,10 (m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ prolin),

3,70 (m, 2H, N-CH_2 prolin),

4,15 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2 etil-
-észter),

4,50 (m, 1H, CH prolin),

4,90 (m, 1H, CH alanin, q eltolás után,
 $J = 6,8$ Hz, D_2O -val kirázva),

7,40 (dd, $J_1 = 7$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 1H, ar),

7,75 (dd, $J_1 = J_2 = 7$ Hz, 1H, ar C-4),

8,02 (dd, $J_1 = 7$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 1H, ar),

8,50 (br d, 1H, NH, D_2O -val kirázva el-
tűnik).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 13,9 (CH_3 etil-észter),

17,7 (CH_3 alanin),

24,8 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$ prolin),

28,8 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ prolin),

46,7 (CH alanin és N-CH_2 prolin),

58,9 (CH prolin),

61,1 (CH_2 etil-észter),

120,9 (ar C-3),

127,2 (ar C-5),

139,9 (ar, C-4),

150,2 (ar),

150,4 (ar),

- 22 -

162,5 (CO),

171,0 (CO),

172,1 (CO).

VRK (B): $R_f = 0,46$.

Hasonló módon állíthatók elő a következő vegyületek:

**N-[(2-Klór-3-piridinil)-karbonil]-L-alanil-L-prolin-
-etil-észter (2. számú vegyület)**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3 etil-
-észter),
1,54 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3 , alanin),
2,10 (m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ prolin),
3,73 (m, 2H, N-CH_2 prolin),
4,19 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2 etil-
-észter),
4,54 (m, 1H, CH prolin),
4,96 (m, 1H, CH alanin),
7,34 (dd, $J_1 = 7,7$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, 1H,
ar, C-5),
7,55 (br d, 1H, NH),
8,05 (dd, $J_1 = 7,7$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H,
ar, C-4),
8,47 (dd, $J_1 = 4,8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, ar,
C-6).

VRK (B): $R_f = 0,37$.

**N-[(2-Klór-4-piridinil)-karbonil]-L-alanil-L-prolin-
-etil-észter (3. számú vegyület)**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3 etil-
-észter),
1,50 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H, CH_3 , alanin),
2,10 (m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ prolin),
3,77 (m, 2H, N-CH_2 prolin),
4,22 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2 etil-
-észter),
4,57 (m, 1H, CH prolin),
4,91 (m, 1H, CH alanin),
7,51 (dd, $J_1 = 5,1$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 1H,
ar, C-5),
7,66 (d, $J = 1$ Hz, 1H, ar C-3),
8,09 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H, NH),
8,43 (d, $J_1 = 5,1$ Hz, 1H, ar, C-6).

VRK (B): $R_f = 0,47$.

**N-[(6-Klór-3-piridinil)-karbonil]-L-alanil-L-prolin-
-etil-észter (4. számú vegyület)**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3 etil-
-észter),
1,48 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3 , alanin),
2,15 (m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ prolin),
3,70 (m, 2H, N-CH_2 prolin),

4,17 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH₂ etil-
-észter),
4,54 (m, 1H, CH prolin),
4,94 (m, 1H, CH alanin),
7,32 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1H, ar, C-5),
8,03 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H,
ar, C-4),
8,78 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, ar, C-2).

VRK (B): $R_f = 0,46$.

2. példa

**N-[(1,2-Dihidro-2-tioxo-4-piridinil)-karbonil]-L-alanil-
-L-prolin-etil-észter (5. számú vegyület)**

4,5 g (0,013 mól) N-[(2-klór-4-piridinil)-karbonil]-L-alanil-L-prolin-etil-észter (3. számú vegyület) 45 ml 1,2-propilén-glikol/víz 10:1 arányú elegyében felvett oldatához 15,2 g nátrium-tioszulfátot adunk, és a reakcióelegyet 15 órára keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Ezután 100 ml vízzel hígítjuk, és négyszer 100 ml metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist háromszor 100 ml vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A kapott maradékot aceton/petroléter elegyből átkristályosítjuk. Így cím szerinti vegyületet kapunk sárga szilárd anyag formájában (kitermelés 85 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3 etil-
-észter),

1,68 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3 , alanin),

2,10 (m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ prolin),

3,75 (m, 2H, N-CH_2 prolin),

4,28 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2 etil-
-észter),

4,55 (m, 1H, CH prolin),

4,75 (m, 1H, CH alanin, q eltolás után,
 $J = 6,8$ Hz, D_2O -val kirázva),

6,78 (dd, $J_1 = 6,6$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H,
ar, C-6),

7,88 (d, $J = 1,6$, 1H, ar C-3),

8,70 (br d, 1H, amid NH, D_2O -val kirázva el-
tűnik).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 13,9 (CH_3 etil-észter),

15,5 (CH_3 alanin),

24,7 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$ prolin),

28,7 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ prolin),

46,8 (N-CH_2 prolin),

48,1 (CH alanin)

59,2 (CH prolin),

61,2 (CH_2 etil-észter),

111,8 (ar C-5),

130,9 (ar C-3),

137,1 (ar, C-6),

139,7 (ar, C-4),

165,0 (CO),
171,7 (CO),
172,9 (CO),
178,7 (CS).

VRK (C): $R_f = 0,50$.

Hasonló módon állíthatók elő a következő vegyületek:

**N-[(1,2-Dihidro-2-tioxo-3-piridinil)-karbonil]-L-alanil-
-L-prolin-etil-észter (6. számú vegyület)**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3 etil-
-észter),
1,54 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H, CH_3 , alanin),
2,10 (m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ prolin),
3,75 (m, 2H, N-CH_2 prolin),
4,12 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2 etil-
-észter),
4,55 (m, 1H, CH prolin),
4,85 (m, 1H, CH alanin),
6,72 (dd, $J_1 = 6,1$ Hz, $J_2 = 7,6$ Hz, 1H,
ar, C-5),
7,65 (dd, $J_1 = 6,1$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz, 1H,
ar C-4),
8,46 (dd, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz, 1H,
ar C-6),
11,15 (br d, 1H, NH).

VRK (C): $R_f = 0,47$.

**N-[(1,6-Dihidro-6-tioxo-3-piridinil)-karbonil]-L-alanil-
-L-prolin-etil-észter (7. számú vegyület)**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3 etil-
-észter),

1,51 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3 , alanin),

2,10 (m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ prolin),

3,72 (m, 2H, N-CH_2 prolin),

4,13 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2 etil-
-észter),

4,50 (m, 1H, CH prolin),

4,72 (m, 1H, CH alanin),

7,19 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, ar C-5),

7,56 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, 1H, ar, C-4),

7,83 (d, $J = 7,2$, 1H, ar C-2),

8,27 (br d, 1H, amid NH).

VRK (C): $R_f = 0,55$.

3. példa

**N-[(2-Etoxi-karbonil-6-piridinil)-karbonil]-L-alanil-
-L-prolin-etil-észter (8. számú vegyület)**

4,31 g (0,022 mól) 6-etoxi-karbonil-2-piridin-karbonsav
100 ml vízmentes piridinben felvett oldatához kevertetés
közben 5,5 g (0,022 mól) L-alanil-L-prolin-etil-észter-hid-
rokloridot és 4,6 g N,N'-diciklohexil-karbodiimidet adago-

lunk. A reakcióelegyet 20 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a diciklohexil-karbamid csapadékot kiszűrjük, és acetonnal mossuk. A szűrletet és a mosófolyadékot csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a kapott nyersterméket oszlopkromatográfiásan szilikagélen kloroform/aceton 10:1 eleggyel eluálva tisztítjuk. Az izolált szilárd terméket aceton/izopropil-éter/petroléter elegyből átkristályosítva 4,27 g cím szerinti vegyületet kapunk tüalaku kristályok formájában (kitermelés 53 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3 , alifás észter),

1,46 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_3 , aromás észter),

1,55 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3 , alanin),

2,15 (m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ prolin),

3,75 (m, 2H, N-CH_2 prolin),

4,21 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2 , alifás észter),

4,48 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2 , aromás észter),

4,53 (m, 1H, CH prolin),

5,00 (m, 1H, CH alanin, q eltolás után $J = 6,8$ Hz, D_2O -val kirázva),

7,99 (dd, $J_1 = J_2 = 7,6$ Hz, 1H, ar C-4),

8,22 (dd, $J_1 = 7$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 1H, ar),

8,33 (dd, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 1H, ar),

8,70 (br d, 1H, amid NH, D₂O-val kirázva eltűnik).

¹³C-NMR (CDCl₃): 14,1 (CH₃ etil-észter),
 14,2 (CH₃ etil-észter),
 17,8 (CH₃ alanin),
 24,9 (N-CH₂-CH₂ prolin),
 29,0 (N-CH₂-CH₂-CH₂ prolin),
 46,9 (CH alanin és N-CH₂ prolin),
 59,3 (CH prolin),
 61,3 (CH₂ etil-észter),
 62,4 (CH₂ etil-észter),
 125,5 (ar),
 127,6 (ar),
 138,7 (ar, C-4),
 147,6 (ar),
 150,1 (ar),
 163,5 (CO),
 165,0 (CO),
 171,2 (CO),
 172,4 (CO).

VRK (B): R_f = 0,63.

Hasonló módon állithatók elő a következő vegyületek:

**N-[(2-Metoxi-karbonil-5-piridinil)-karbonil]-L-alanil-
 -L-prolin-etil-észter (9. számú vegyület)**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3 , alifás etil-észter),
1,51 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3 , alanin),
2,10 (m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ prolin),
3,80 (m, 2H, N-CH_2 prolin),
4,03 (s, 3H, CH_3 , aromás metil-észter),
4,17 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2 etil-
-észter),
4,55 (m, 1H, CH prolin),
4,99 (m, 1H, CH alanin),
8,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, ar C-3),
8,26 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz,
1H, ar, C-4),
8,43 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, NH),
9,12 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, ar, C-6).

VRK (B): $R_f = 0,36$.

**N-[(2-Metoxi-karbonil-3-piridinil)-karbonil]-L-alanil-
-L-prolin-etil-észter (10. számú vegyület)**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3 etil-
-észter),
1,50 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3 alanin),
2,10 (m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ prolin),
3,70 (m, 2H, N-CH_2 prolin),
3,94 (s, 3H, CH_3 metil-észter),
4,15 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2 etil-

- 31 -

-észter),

4,50 (m, 1H, CH prolin),

4,80 (m, 1H, CH alanin),

7,0 (br d, 1H, NH),

7,45 (dd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 4,7$ Hz,
1H, ar C-5),

7,84 (dd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz,
1H, ar, C-4),

8,70 (dd, $J_1 = 4,7$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz,
1H, ar, C-6).

VRK (B): $R_f = 0,27$.

**N-[(5-Bróm-1,2-dihidro-2-oxo-3-piridinil)-karbonil]-L-
-alanil-L-prolin-etil-észter (11. számú vegyület)**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3 etil-
-észter),

1,53 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3 alanin),

2,10 (m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ prolin),

3,75 (m, 2H, N-CH_2 prolin),

4,20 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2 etil-
-észter),

4,60 (m, 1H, CH prolin),

4,88 (m, 1H, CH alanin),

7,71 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H, ar C-4),

8,48 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H ar C-6),

10,10 (br d, 1H, amid NH).

VRK (D): $R_f = 0,76$.

**N-[(1,2-Dihidro-2-oxo-4-piridinil)-karbonil]-L-alanil-
-L-prolin-etil-észter (12. számú vegyület)**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3 , etil-
-észter),
1,47 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3 alanin),
2,10 (m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ prolin),
3,75 (m, 2H, N-CH_2 prolin),
4,12 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2 etil-
-észter),
4,50 (m, 1H, CH prolin),
4,80 (m, 1H, CH alanin),
6,51 (dd, $J_1 = 6,7$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, 1H,
ar C-5),
6,97 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H, ar C-3),
7,25 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H, ar C-6),
8,46 (br d, 1H, amid NH).

VRK (D): $R_f = 0,49$.

**N-[(1,6-Dihidro-6-oxo-2-piridinil)-karbonil]-L-alanil-
-L-prolin-etil-észter (13. számú vegyület)**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3 etil-
-észter),
1,48 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3 alanin),

- 33 -

2,10 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-CH₂ prolin),
3,57 (m, 2H, N-CH₂ prolin),
4,17 (q, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂ etil-
-észter),
4,48 (m, 1H, CH prolin),
4,90 (m, 1H, CH alanin),
6,73 (dd, J₁ = 9,2 Hz, J₂ = 0,8 Hz, 1H,
ar C-5),
6,91 (dd, J₁ = 7,0 Hz, J₂ = 1,0 Hz, 1H,
ar C-3),
7,44 (dd, J₁ = 9,0 Hz, J₂ = 7,0 Hz, 1H,
ar C-4),
8,46 (br d, 1H, amid NH).

VRK (C): R_f = 0,43.

**N-[(1,6-Dihidro-6-oxo-3-piridinil)-karbonil]-L-alanil-
-L-prolin-etil-észter (14. számú vegyület)**

¹H-NMR (CDCl₃): 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃ etil-
-észter),
1,40 (d, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃ alanin),
2,10 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-CH₂ prolin),
3,75 (m, 2H, N-CH₂ prolin),
4,10 (q, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂ etil-
-észter),
4,50 (m, 1H, CH prolin),
4,85 (m, 1H, CH alanin),

- 34 -

6,34 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, ar C-5),
7,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, ar C-4),
7,97 (s, 1H, ar C-2),
8,65 (d, $J = 6,8$ Hz, amid NH).

VRK (D): $R_f = 0,50$.

**N-[(2-Fenoxi-3-piridinil)-karbonil]-L-alanil-L-
-prolin-etil-észter (15. számú vegyület)**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,15 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3 etil-
-észter),
1,30 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3 alanin),
2,10 (m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ prolin),
4,03 (m, 2H, N-CH_2 prolin),
4,05 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH_2 etil-
-észter),
4,33 (m, 1H, CH prolin),
4,80 (m, 1H, CH alanin),
7,21 (m, 5H, O-Ph),
7,42 (m, 2H, ar),
8,23 (m, 1H, ar),
8,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, amid NH).

VRK (A): $R_f = 0,39$.

**N-[(2-Feniltio-3-piridinil)-karbonil]-L-alanil-L-
-prolin-etil-észter (16. számú vegyület)**

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 1,16 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3 etil-
-észter),
1,32 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3 alanin),
1,96 (m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ prolin),
3,69 (m, 2H, N-CH_2 prolin),
4,06 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2 etil-
-észter),
4,35 (m, 1H, CH prolin),
4,72 (m, 1H, CH alanin),
7,21 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, 1H,
ar C-5),
7,40 (m, 5H, -S-Ph),
7,88 (dd, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H,
ar C-4),
8,33 (dd, $J_1 = 4,8$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H,
ar C-6),
8,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, amid NH).

VRK (A): $R_f = 0,33$.

**N-[(2-Fenil-amino-3-piridinil)-karbonil]-L-alanil-L-
-prolin-etil-észter (17. számú vegyület)**

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3 , etil-
-észter),
1,19 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, CH_3 alanin),
1,72 (m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ prolin),
3,70 (m, 2H, N-CH_2 prolin),

4,03 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2 etil-
-észter),
4,20 (m, 1H, CH prolin),
4,56 (m, 1H, CH alanin),
7,22 (m, 5H, ar),
7,45 (dd, $J_1 = 6,0$ Hz, $J_2 = 4,6$ Hz, 1H,
ar C-5),
7,60 (d, $J = 8$ Hz, 1H, NH),
8,08 (m, 1H, ar),
8,47 (dd, $J_1 = 4,8$ Hz, $J_2 = 1,4$ Hz, 1H,
ar C-6),
8,91 (s, 1H, amid NH).

VRK (A): $R_f = 0,22$.

**N-[(1,2-Dihidro-5-nitro-2-oxo-3-piridinil)-karbonil]-L-
-alanil-L-prolin-etil-észter (18. számú vegyület)**

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 1,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3 , etil-
-észter),
1,29 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3 , alanin),
2,10 (m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ prolin),
3,60 (m, 2H, N-CH_2 prolin),
4,12 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH_2 etil-
-észter),
4,32 (m, 1H, CH prolin),
4,78 (m, 1H, CH alanin),
8,77 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H, ar C-4),

- 37 -

8,89 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H, ar C-6),
10,01 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H, NH).

VRK (D): $R_f = 0,74$.

**N-[(1,2-Dihidro-1-metil-2-oxo-3-piridinil)-karbonil]-L-
-alanil-L-prolin-etil-észter (19. számú vegyület)**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,16 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3 , etil-
-észter),
1,28 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3 alanin),
2,10 (m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ prolin),
3,45 (s, 3H, N-CH_3),
3,60 (m, 2H, N-CH_2 prolin),
4,06 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2 etil-
-észter),
4,31 (m, 1H, CH prolin),
4,76 (m, 1H, CH alanin),
6,48 (dd, $J_1 = J_2 = 7,0$ Hz, 1H, ar
C-5),
8,06 (dd, $J_1 = 7,0$ Hz, $J_2 = 2,2$ Hz, 1H,
ar C-4),
8,29 (dd, $J_1 = 7,0$ Hz, $J_2 = 2,2$ Hz, 1H,
ar C-6),
10,23 (br d, 1H, NH).

VRK (D): $R_f = 0,51$.

N-[(2-Acetil-amino-4-piridinil)-karbonil]-L-alanil-L-prolin-etil-észter (20. számú vegyület)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 1,17 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3 etil-
-észter),
1,33 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3 alanin),
1,96 (m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ prolin),
2,11 (s, 3H, CH_3 acetil-amino),
3,67 (m, 2H, N-CH_2 prolin),
4,07 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2 etil-
-észter),
4,33 (m, 1H, CH prolin),
4,72 (m, 1H, CH alanin),
7,49 (d, $J = 5$ Hz, 1H, ar C-5),
8,41 (s, 1H, ar C-3),
8,43 (d, $J = 5$ Hz, 1H, ar C-6),
8,91 (br d, 1H, NH, D_2O -val kirázva
eltűnik),
10,66 (br s, 1H, NH acetil-amino,
 D_2O -val kirázva eltűnik).

VRK(B): $R_f = 0,25$.

4. példa

N-[(1,2-Dihidro-2-oxo-3-piridinil)-karbonil]-L-alanil-L-prolin-etil-észter (21. számú vegyület)

4,0 g (0,016 mól) L-alanil-L-prolin-etil-észter-hid-

roklorid és 8 ml trietilamin 200 ml dioxánban felvett oldatához szobahőmérsékleten kevertetés közben 3,0 g (0,019 mól) 2-hidroxi-nikotinoil-klorid 200 ml vizmentes dioxánban felvett szuszpenzióját csepegtetjük 1 óra alatt. A reakcióelegyet további 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A nyersterméket 500 ml kloroformban oldjuk, és az oldatot kétszer 100 ml 5 %-os vizes nátrium-karbonát oldattal mossuk. A szerves fázist vizmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószert forgó vákuumbepárlóban eltávolítjuk, és a szilárd maradékot metilén-klorid/izopropil-éter elegyből kristályosítjuk. Így 3,4 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér mikrokristályos szilárd anyag formájában (kitermelés 64 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3 , etil-
-észter),

1,47 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3 alanin),

2,10 (m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ prolin),

3,70 (m, 2H, N-CH_2 prolin),

4,18 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2 etil-
-észter),

4,50 (m, 1H, CH prolin),

4,92 (m, 1H, CH alanin, q-eltolás után,
 $J = 6,8$ Hz, D_2O -val kirázva),

6,44 (dd, $J_1 = 7,4$ Hz, $J_2 = 6,2$ Hz, 1H,
ar C-5),

7,65 (dd, $J_1 = 6,2$ Hz, $J_2 = 2,2$ Hz, 1H,

- 40 -

ar C-4),

8,48 (dd, $J_1 = 7,4$ Hz, $J_2 = 2,2$ Hz, 1H,

ar C-6),

10,20 (br d, 1H, amid NH D₂O-val kirázva
eltűnik).

¹³C-NMR (CDCl₃): 13,9 (CH₃ etil-észter),

17,6 (CH₃ alanin),

24,7 (N-CH₂-CH₂ prolin),

28,8 (N-CH₂-CH₂-CH₂ prolin),

46,9 (N-CH₂ prolin),

47,1 (CH alanin),

58,9 (CH prolin),

61,0 (CH₂ etil-észter),

107,4 (ar C-5),

120,9 (ar C-3),

138,9 (ar C-6),

145,1 (ar C-4),

163,4 (CO),

163,9 (CO),

171,7 (CO),

172,2 (CO).

VRK(C): $R_f = 0,36$.

5. példa

N-[(6-Klór-3-piridinil)-karbonil]-L-alanil-L-prolin

(22. számú vegyület)

1,0 g (5,4 mmól) L-alanil-L-prolint 10,8 ml 0,5 n kálium-hidroxid és 750 mg (5,4 mmól) vízmentes kálium-karbonát elegyében oldunk, és 10 ml acetonitrilt adunk hozzá. Jeges fürdőn lehütjük, majd 1,2 g 6-klór-nikotinoil-klorid acetonitrilben felvett tömény oldatát csepegtetjük hozzá kevertetés közben, amelynek során az elegyet pH = 12-13 értéken tartjuk 1 n kálium-hidroxid adagolásával. A reakcióelegyet további 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vizes sósavval pH = 6 értékre állítjuk, és az oldószeret csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A kapott maradékot 50 ml abszolút etanolban szuszpendáljuk, a maradék kálium-kloridot centrifugálással eltávolítjuk, és a tiszta oldat oldószerét csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A nyers-terméket szilikagéllal töltött oszlopon abszolút etanollal eluálva tisztítjuk. Így 700 mg cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés 40 %).

^1H -NMR (DMSO + D₂O): 1,26, 1,32 (két d, J = 6,8 Hz, CH₃, alanin),

1,90 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-CH₂ prolin),

3,50 (m, 2H, N-CH₂ prolin),

4,15 (m, 1H, CH prolin),

4,70 (m, 1H, CH alanin),

7,62 (dd, J₁ = 8,2 Hz, J₂ = 3,0 Hz, 1H, ar C-5),

8,32 (dd, J₁ = 8,2 Hz, J₂ = 1 Hz, 1H, ar C-4),

8,87 (d, J = 3,0 Hz, 1H, ar C-2).

^{13}C -NMR (DMSO + D_2O): 16,6, 18,1 (CH_3 alanin),
22,3, 24,7 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$ prolin),
29,4, 31,7 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ prolin),
46,8, 47,6, 47,7 (N-CH_2 prolin és
CH alanin),
61,1, 61,9 (CH prolin),
124,8 (ar C-5),
129,6 (ar C-3),
139,6 (ar C-4),
149,9 (ar C-2),
153,4 (ar C-6),
164,5 (CO amidos kötésű piridin-
gyűrű dipeptid),
171,2, 170,7 (CO peptid kötés),
175,6 (COOH prolin).

VRK(E): $R_f = 0,54$.

Hasonló módon állítható elő a következő vegyület:

N-[(2-Etoxi-3-piridinil)-karbonil]-L-alanil-L-prolin
(23. számú vegyület)

^1H -NMR (DMSO + D_2O): 1,26, 1,32 (két d, $J = 6,8$ Hz, CH_3
alanin),
1,90 (m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ prolin),
3,50 (m, 2H, N-CH_2 prolin),
4,15 (m, 1H, CH prolin),

- 43 -

4,70 (m, 1H, CH alanin),
 7,62 (dd, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz,
 1H, ar C-3),
 8,32 (dd, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 1$ Hz,
 1H, ar C-4),
 8,87 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H, ar C-6).

VRK(D): $R_f = 0,35$.

6. példa

N-[(6-Klór-2-piridinil)-karbonil]-L-alanil-L-prolin
(24. számú vegyület)

4,5 g (0,013 mól) N-[(6-klór-2-piridinil)-karbonil]-L-alanil-L-prolin-etil-észter (lásd az 1. példát) 42 ml 1 n etanolos kálium-hidroxid oldatban felvett oldatát 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet 250 ml abszolút etanollal higitjuk, és 6 n etanolos sósavval semlegesítjük. A kapott kálium-klorid csapadékot kiszűrjük, abszolút etanollal többször mossuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon etanollal eluálva tisztítjuk. Így cím szerinti vegyületet kapunk szintelen szilárd anyag formájában (kitermelés 73 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO)*: 1,36, 1,32 (két d, $J = 6,8$ Hz, CH_3 alanin),

2,10 (m, 4H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 prolin),

3,65 (m, 2H, N- CH_2 prolin),

- 44 -

4,30 (m, 1H, CH prolin),
4,51 (4,75 (két m, 1H, CH alanin),
7,78 (dd, $J_1 = 7,4$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz,
1H, ar),
8,03 (dd, $J_1 = 7,4$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz,
1H, ar),
8,10 (dd, $J_1 = J_2 = 7,4$ Hz, 1H, ar C-4),
8,70 (br d, 1H, amid NH, D₂O-val kirázva
eltűnik).

¹³C-NMR (DMSO)*: 17,3, 18,6 (CH₃ alanin),
21,8, 24,6 (N-CH₂-CH₂ prolin),
28,6, 30,8 (N-CH₂-CH₂-CH₂ prolin),
46,3, 46,5, 46,7, 46,8 (N-CH₂ prolin
és CH alanin),
58,7, 59,3 (CH prolin),
121,5 (C-3 ar),
127,8 (C-5 ar),
141,9 (C-4 ar),
149,6 (ar),
150,4 (ar),
161,8 (CO amidos kötésű piridingyűrű
dipeptid),
170,3, 170,9 (CO peptid kötés),
173,5, 173,8 (COOH prolin).

VRK(E): $R_f = 0,55$.

Megjegyzés:

* = A jelek megkettőződése az L-Ala-L-Pro peptidkötésnél jelentkező z-cisz és z-transz izomerek jelenlétéből származik.

A megfelelő észterből ugyanilyen módon állíthatók elő a következő szabad sav-származékok:

N-[(2-klór-3-piridinil)-karbonil]-L-alanil-L-prolin

(25. számú vegyület), VRK(E): $R_f = 0,49$

N-[(2-klór-4-piridinil)-karbonil]-L-alanil-L-prolin

(26. számú vegyület), VRK(E): $R_f = 0,55$

N-[(1,2-dihidro-2-tioxo-4-piridinil)-karbonil]-L-alanil-L-prolin (27. számú vegyület), VRK(E): $R_f = 0,46$

N-[(1,2-dihidro-2-tioxo-3-piridinil)-karbonil]-L-alanil-L-prolin (28. számú vegyület), VRK(E): $R_f = 0,45$

N-[(1,6-dihidro-6-tioxo-3-piridinil)-karbonil]-L-alanil-L-prolin (29. számú vegyület), VRK(E): $R_f = 0,51$

N-[(2-karboxi-6-piridinil)-karbonil]-L-alanil-L-prolin (30. számú vegyület), VRK(D): $R_f = 0,29$

N-[(2-karboxi-5-piridinil)-karbonil]-L-alanil-L-prolin (31. számú vegyület), VRK(D): $R_f = 0,25$

N-[(2-karboxi-3-piridinil)-karbonil]-L-alanil-L-prolin (32. számú vegyület), VRK(D): $R_f = 0,18$

N-[(1,2-dihidro-2-oxo-4-piridinil)-karbonil]-L-alanil-L-prolin (33. számú vegyület), VRK(F): $R_f = 0,34$

N-[(1,6-dihidro-6-oxo-2-piridinil)-karbonil]-L-alanil-

-L-prolin (34. számú vegyület), VRK(F): $R_f = 0,40$
N-[(1,6-dihidro-6-oxo-3-piridinil)-karbonil]-L-alanil-
-L-prolin (35. számú vegyület), VRK(F): $R_f = 0,37$
N-[(1,2-dihidro-2-oxo-3-piridinil)-karbonil]-L-alanil-
-L-prolin (36. számú vegyület), VRK(F): $R_f = 0,37$.

A felsorolt mono- és disav-származékok szerkezetét spektroszkópai adatok igazolják.

7. példa

Farmakológiai vizsgálatok

A. Tengerimalac ileum angiotenzin I enzimmel indukált összehuzódásának gátlása

Frissen kivágott és mosott terminális ileum 1,5 cm-es szegmensét 25 ml szövetfürdőben szuszpendáljuk, amely Tyrode oldatot tartalmaz, 31 °C hőmérsékleten, majd 95 % O_2 és 5 % CO_2 elegyét vezetjük át a szuszpenzión. Kezdeti 1,0 g-os megtermelés mellett kiegyenlítés után mérjük a 100 ng/ml dózisu angiotenzin I vagy angiotenzin II enzimre adott maradék tenziót. A mérési eredményeket Ealing izometrikus detektoron és Lectromed poligráfon jegyezzük. A vizsgált hatóanyagokat a szövetfürdőhöz adagoljuk 2 perccel a megfelelő agonista előtt.

10 ng/ml végső fürdő koncentráció mellett meghatározzuk a vizsgált hatóanyagok angiotenzin I által kiváltott össze-

huzódást gátló hatását. A kapott eredményeket az 1. táblázatban adjuk meg. A megadott százalékos gátlási értékek öt tengerimalacból vett ileum szegmensen mért eredmények átlaga. 1 μ g/ml végső fürdőkoncentrációnál a vizsgált hatóanyagok egyike sem befolyásolja az angiotenzin II enzimmel indukált összehuzódást.

1. táblázat

Hatóanyag száma	Gátlás (%)
21.	30,7
24.	20,6
27.	18,1
29.	16,2
35.	16,0
Kaptopril	28,9

B. Vérnyomáscsökkentő hatás spontán magas vérnyomásos patkányoknál (spontaneously hypertensive rats, SHR)

A magas vérnyomás alkalmazott modelljében a him spontán magas vérnyomásos patkányok (315-376 g) szisztolás vérnyomása (systolic blood pressures, SBP) nagyobb, mint 160 Hgmm. A szisztolás vérnyomást éber állatokon a farok felhajtás módszerrel mérjük (FS-40 vérnyomás/pulzus mérő). A mérés előtt a patkányokat rögzítő hengerbe helyezzük. Az alap vérnyomást feljegyezzük, és a vizsgált hatóanyagot,

valamint a referenciaként alkalmazott kaptoprilt 30 mg/kg dózisban orálisan adagoljuk (csoportonként 5 állatnak). A vérnyomást a hatóanyag adagolását követő 1, 2, 3, 4 és 24 órában mérjük. Az összehasonlítást kontroll csoport (18 állat) alapján végezzük.

A fenti körülmények között a 8., 27. és 21. számú vegyület szignifikáns vérnyomáscsökkentő hatást mutat. Egy órával az adagolás után az SBP átlagos csökkenése lényegesen eltér a kontroll csoporttól a 27. számú vegyülettel kezelt állatoknál ($28,4 \pm 3,16$ Hgmm), a 8. számú vegyülettel kezelt állatoknál ($32,6 \pm 7,49$ Hgmm) és a kaptoprillel kezelt állatoknál ($17,2 \pm 8,49$ Hgmm). A csökkenés jelentősen eltért a kontroll csoporttól a 2., 3., 4. és 24. órában a 8. és 27. számú vegyületnél, míg a kaptopril 24 óra elteltével inaktív (Duncan-Kramer teszt, $p < 0,05$). Az átlagos alap SBP ($167,2 - 169,0$ Hgmm) nem tér el jelentősen a kontroll csoport hasonló értékétől ($167,8 \pm 0,61$ Hgmm).

A 21. számú vegyület 30 mg/kg dózisban jelentős csökkenést a 2. órában, 45 mg/kg dózisban a 2., 3., 4. és 24. órában mutat.

Ebben a modellben vérnyomáscsökkentő hatás mutatható ki a 8. és 27. számú vegyületnél 7,5 és 15 mg/kg orális dózis adagolása esetén is.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű N-(α -szubsztituált piridinil)-
-karbonil-dipeptid-származékok és tautomer formái, valamint
ezek farmakológiailag alkalmazható sói, a képletben

n értéke 0, 1, 2 vagy 3,

R jelentése hidroxilcsoport, tiolcsoport, karboxilcso-
port, aminocsoport, halogénatom, $-OR_4$, $-SR_4$, $-COOR_4$,
 $-NHR_4$ vagy $-N(R_4)_2$ általános képletű csoport, ahol
 R_4 jelentése rövidszénláncu alkilcsoport, adott
esetben szubsztituált arilcsoport vagy acilcso-
port,

R_1 jelentése hidroxilcsoport, rövidszénláncu alkoxicsó-
port, alkoxirészában rövidszénláncu, adott esetben
szubsztituált aril-alkoxi-csoport, aril-oxi-csoport
vagy diszubsztituált aminocsoport,

R_2 jelentése rövidszénláncu alkilcsoport és alkilrészá-
ban rövidszénláncu amino-alkil-csoport,

R_3 jelentése halogénatom, nitrocsoport, rövidszénláncu
alkilcsoport, alkilrészában rövidszénláncu halogén-
-alkil-csoport, alkilrészában rövidszénláncu aril-
-alkil-csoport vagy arilcsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti dipeptid-származékok,
amelyek (I) általános képletében

n értéke 0 vagy 1, előnyösen 0.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti dipeptid-száрма-
zék, amelyek (I) általános képletében

R jelentése hidroxilcsoport, tiolcsoport, karboxilcsoport, klóratom, $-OR_4$, $-SR_4$, $-NHR_4$ vagy $-COOR_4$, általános képletű csoport, ahol

R_4 jelentése rövidszénláncu alkilcsoport, arilcsoport vagy acilcsoport.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti dipeptid-származékok, amelyek (I) általános képletében

R jelentése $-OR_6$, $-SR_6$ általános képletű csoport, klóratom, $-NHR_7$ vagy $-COOR_8$ általános képletű csoport, ahol

R_6 jelentése hidrogénatom, rövidszénláncu alkilcsoport vagy adott esetben szubsztituált fenilcsoport, előnyösen hidrogénatom, metilcsoport, etilcsoport, vagy fenilcsoport,

R_7 jelentése acilcsoport vagy adott esetben szubsztituált fenilcsoport, előnyösen acetilcsoport vagy fenilcsoport,

R_8 jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncu alkilcsoport, előnyösen hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcsoport.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti dipeptid-származékok, amelyek (I) általános képletében

R_1 jelentése hidroxilcsoport vagy rövidszénláncu alkoxics csoport, előnyösen hidroxilcsoport, metoxics csoport vagy etoxics csoport.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti dipeptid-származékok, amelyek (I) általános képletében

R_2 jelentése rövidszénláncu alkilcsoport, előnyösen metilcsoport.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti dipeptid-származékok, amelyek (I) általános képletében

R_3 jelentése nitrocsoport és/vagy halogénatom, előnyösen nitrocsoport és/vagy brómatom.

8. Eljárás 1. igénypont szerinti dipeptid-származékok előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (IIa) általános képletű karbonsav-származékot egy (III) általános képletű dipeptid-származékkal reagáltatunk, a képletekben

n , R , R_1 , R_2 és R_3 jelentése az 1. igénypontban megadott, azzal a megszorítással, hogy R jelentése karboxilcsoporttól eltérő, és R_1 jelentése hidroxilcsoporttól eltérő, valamely kapcsolási segédanyag, így N,N' -diciklohexil-karbodiimid jelenlétében, a kapott vegyületet kívánt esetben hidrolizáljuk, valamely más (I) általános képletű vegyületté alakítjuk, és/vagy sóvá alakítjuk.

9. Eljárás 1. igénypont szerinti dipeptid-származékok előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (IIb) általános képletű acilhalogenid-származékot egy (III) általános képletű dipeptid-származékkal vagy ennek sójával reagáltatunk, a képletekben

X jelentése halogénatom, előnyösen klóratom, n , R , R_1 , R_2 és R_3 jelentése az 1. igénypontban megadott, valamely szerves bázis (R_1 jelentése hidroxilcsoporttól eltérő), vagy szervetlen bázis (R_1 jelentése hidroxilcsoport) jelenlétében, majd a kapott vegyületet kívánt esetben

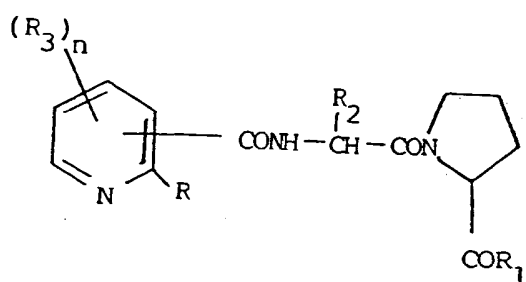
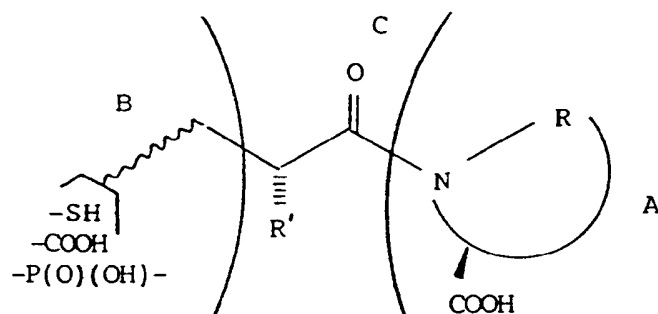
hidrolizáljuk vagy más (I) általános képletű vegyületté alakítjuk.

10. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként legalább egy 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz gyógyszerészeti hordozóanyagok mellett.

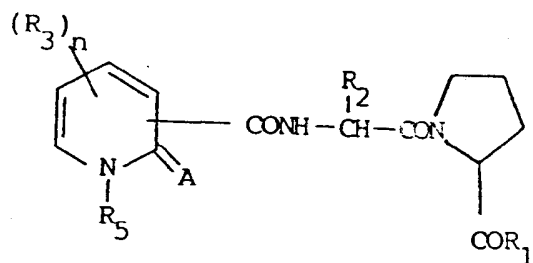
A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
10. 10. 11.

2. sz.
Gwale



(I)



(Ia)

