

1995 02 27 1 Közérlelő
pályázat

8 1 2 3 7

60.347/BE

KIVONAT

70 432

A renint gátló N-(2-amino-2-oxo-etil)-bután-diamid-származékok
ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények és el-
járás a vegyületek előállítására

BIO-MÉGA/BOEHRINGER INGELHEIM RESEARCH INC., LAVAL, Quebec, CA

A bejelentés napja: 1993. 09. 15.

Elsőbbsége: 1992. 09. 25. (951,478) US

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/CA93/00380

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/07846

A találmány tárgyát (1) általános képletű N-(2-amino-2-oxo-etil)-bután-diamid-származékok és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik képezik.

A találmány szerinti vegyületek az angiotenzinogént angiotenzin I formává hasító - aszpartil-proteáz - renin inhibitorai.

Az (1) általános képletben

A $R^3R^4NC(O)CH_2$ általános képletű csoport, ~~amelyben~~

- (a) R^3 hidrogénatom vagy alkilcsoport, és
 R^4 hidrogénatom, alkilcsoport vagy cikloalkil-, fe-
nil- vagy Het csoporttal helyettesített alkil-
csoport, vagy
- (b) R^3 alkilcsoport, és
 R^4 R^5R^6N -Alk általános képletű csoport,
 R^5 és R^6 hidrogénatom vagy alkilcsoport, és
Alk alkán-diil-csoport; vagy

(c) R^3 alkilcsoport, és

R^4 $R^{5A}R^{6A}N$ -Alk általános képletű csoport,

R^{5A} alkilcsoport, és

R^{6A} piperidino-karbonil-, morfolino-karbonil-,
tiomorfolino-karbonil-, piperazino-karbo-
nil- vagy 4-alkil-1-piperazinil-karbonil-
-csoport; vagy

(d) R^3 alkilcsoport, és

R^4 $QC(O)(CH_2)_m$ általános képletű csoport,

Q jelentése piperidino-, morfolino-, tiomor-
folino-, piperazino- vagy 4-alkil-1-pipera-
zinil-csoport, és

m 1 vagy 2; vagy

(e) R^3 alkilcsoport, és

R^4 alkoxicssoport; vagy

(f) R^3 és R^4 a közös nitrogénatommal pirrolidino-, pipe-
ridino-, 4-hidroxi-1-piperidinil-, 4-(alkoxi-al-
koxi)-1-piperidinil-, morfolino-, tiomorfolino-,
piperazino- vagy 4-alkil-1-piperazinil-csoportot
~~alkotnak;~~

R^1 adott esetben cikloalkil-, alkil-cikloalkil-, biciklo-
[2.2.1]hept-2-il-, fenil-, alkil-fenil-, alkoxi-fenil-,
halogén-fenil-, dialkil-fenil-, (metilén-dioxi)-fenil-,
naftil- vagy Het csoporttal egyszeresen helyettesített al-
kilcsoport;

R^2 alkilcsoport, cikloalkil-metil-, benzil- vagy Het- CH_2 ál-
talános képletű csoport; és

B $\text{NHCH(R}^7\text{)CH(OH)-Z}$ általános képletű csoport,

R^7 alkil-, cikloalkil-metil-, benzil-, (4-alkil-fenil)-
-metil-, (4-alkoxi-fenil)-metil- vagy (4-halogén-fe-
nil)-metil-csoport, és

Z alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-metil-csoport,
 C(O)OR^8 általános képletű csoport,

R^8 alkilcsoport, (a) általános képletű csoport,

R^9 alkilcsoport, és

R^{10} és R^{11} hidrogénatom, alkil-, [(1-metil-1H-
-tetrazol-5-il)-tio]-metil-csoport vagy

CH(OH)R^{12} általános képletű csoport,

R^{12} alkil- vagy cikloalkilcsoport,

Het adott esetben alkil-, alkoxi-, amino-, alkil-amino-
-csoporttal vagy halogénatommal helyettesített, egy
vagy két nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot tartal-
mazó, öt- vagy hattagú heterociklusos gyűrű,

~~azzal a megkötéssel, hogy 1.) az R^7 szubsztituenst hordozó~~
szénatom (S)-konfigurációval rendelkezik, 2.) amennyiben Z al-
kil-, cikloalkil-, cikloalkil-metil-csoport vagy (a) általános
képletű csoport, akkor az $\text{NHCH(R}^7\text{)CH(OH)}$ általános képletű cso-
portban a hidroxilcsoportot hordozó aszimmetriás szénatom (S)-
konfigurációval rendelkezik, 3.) amennyiben Z olyan C(O)OR^8
általános képletű csoport, amelyben R^8 alkilcsoport, vagy ha Z
[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tio]-metil-csoport, akkor az
 $\text{NHCH(R}^7\text{)CH(OH)}$ általános képletű csoportban a hidroxilcsoportot
hordozó aszimmetriás szénatom (R)-konfigurációval rendelkezik,
~~és 4.) amennyiben Z olyan CH(OH)R^{12} általános képletű csoport,~~

amelyben R^{12} alkil- vagy cikloalkilcsoport, akkor az $NHCH(R^7)CH(OH)$ általános képletű csoportban és a Z csoportban a hidroxilcsoportokat hordozó aszimmetriás szénatomok – az előbbi sorrendnek megfelelően – (R)- és (S)-konfigurációval rendelkeznek;

valamint azzal a további megkötéssel, hogy az R^2 csoportot hordozó szénatom (R)-konfigurációval rendelkezik, kivéve ha R^2 jelentése olyan CH_2-Het általános képletű csoport, amelyben a Het csoport nitrogénatommal kapcsolódik a metiléncsoportozhoz, és/- vagy a Het csoport a metiléncsoportozhoz kapcsolódó szén- vagy nitrogénatom mellett kénatomot tartalmaz, és ennek a kivételnek az esetében az R^2 csoportot hordozó szénatom (S)-konfigurációval rendelkezik.

S. Z. Z. Z. Z.

09500871

Közzététel
Pályázat

21037

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szakmai Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-313

60.347/BE

A

A renint gátló N-(2-amino-2-oxo-etil)-bután-diamid-származékok

BIO-MÉGA/BOEHRINGER INGELHEIM RESEARCH INC., LAVAL, Quebec, CA

Feltalálók:

LAVALLEE Pierre, ROSEMÉRE, Quebec, CA

SIMONEAU Bruno, LAVAL, Quebec, CA

A bejelentés napja: 1993. 09. 15.

Elsőbbsége: 1992. 09. 25. (951,478) US

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/CA93/00380

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/07846

A találmány a renint gátló tulajdonságokkal rendelkező vegyületekre, a vegyületek előállításai eljárásaira és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik.

A renin-angiotenzin-rendszer fiziológiai szerepe a vérnyomás szabályozásában, valamint a nátrium- és a térfogati homeosztázis fenntartásában nyilvánul meg. A rendszerben történő leglényegesebb változás az angiotenzinogén polipeptid átalakulása az angiotenzin I (AI) dekaeptiddé, majd ezt követően az utóbbi hasadásával az angiotenzin II (AII) oktapeptid kialakulása. Az angiotenzin II peptid potens érszűkítő és az aldosteron-felszabadítás potenciátora. Az erőteljes vérnyomásfokozó effektusok következtében az AII jelentős szerepet játszik a magas vérnyomásban, s ezzel összefüggésben hosszabb ideje a vérnyomás-csökkentő szerek fejlesztésének is tárgyát képezi.

Az ilyen szerek fejlesztésének egyik tárgyát az angiotenzint konvertáló enzim hatásos inhibitorainak felkutatása jelenti. Egyebek mellett az utóbbi enzim katalizálja az AI átalakulását AII-vé. Ez a megközelítés sikeresnek bizonyult, és már számos ilyen szer nyert gyógyászati alkalmazást a magas vérnyomás kezelésében. Egy másik megközelítés a renin specifikus inhibitorainak kutatására vonatkozik; a renin egy olyan aszpartil-proteáz, amely az angiotenzinogént AI-gyé hasítja. Tekintettel arra, hogy a renin esetén az angiotenzinogén az egyetlen ismert természetes szubsztrát, ez a megközelítés igen alkalmas lehet egy célul kitűzött, egyetlen hatásmóddal rendelkező, potenciális antihipertenzív szer felkutatására.

A fenti cél elérésére tett erőfeszítések során hosszabb

ideje igen nagy figyelmet szentelnek az olyan renin-inhibitorok megtervezésének, amelyek megfelelően utánozzák az angiotenzinogén természetes szubsztrátot. Ezeknek az erőfeszítéseknek a legtöbbje olyan analóg szubsztrátok megtervezésére irányul, amelyek a humán angiotenzinogén reninnel hasítható helyének (azaz egy Leu-Val egységnek) egy nemhasítható utánzatát (azaz az átmeneti állapot egy analógját) foglalják magukban. Ennek eredményeként a laboratóriumi kísérletek során számos potens reakció-inhibítort azonosítottak; a renin-inhibitorok vérnyomáscsökkentő és plazmarenin-aktivitást csökkentő képességét klinikailag az utóbbi időben igazolták. A renin-inhibitorokról a közelmúltban jelent meg áttekintő összefoglalás: W. J. Greenlee, Medical Research Reviews, 10, 173 (1990). Ugyanakkor azonban az ideális renin-inhibitor előállítására irányuló kutatások során szembe találtak olyan nehézségekkel, amilyen az alacsony orális abszorpció, a korlátozott biológiai hozzáférhetőség és a gyors elimináció; ezek legtöbbje a jelenleg vizsgált inhibitorok peptid jellegével áll összefüggésben. Emiatt továbbra is szükség van egy egyszerűen beadható, hatásos renin-inhibitorra.

A találmány szerinti renin-inhibitorok a renin átmeneti állapot analóg inhibitorainak osztályába tartoznak. A találmány szerinti renin-inhibitorokra az jellemző, hogy egy, a szerkezetükbe beépített N-(amido-metil)-szukcinamoil-csoporttal rendelkeznek. Ez a jellemző – a vegyületek nempeptid jellegével és a vegyületek viszonylag alacsony molekulatömegével együttesen – jelentősen hozzájárul az inhibitorok stabilitásának, ab-

szorpciójának és biológiai hozzáférhetőségének javításához. A találmány szerinti inhibitorok további jellegzetessége, hogy a reninre nézve – az egyéb aszpartil-proteázokhoz viszonyítva – viszonylag nagy mértékben specifikusak.

A következő hivatkozások példaszerűen bemutatják azokat az erőfeszítéseket, amelyek a javított jellemzőkkel rendelkező renin-inhibitorok kutatásának területén az utóbbi időben történtek:

W. J. Greenlee et al., 278 158. számú európai szabadalmi bejelentés, közzétéve 1988. augusztus 17-én;

A. A. Patchett et al., 4,839,357. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, megadva 1989. június 13-án;

D. J. Kempf et al., 402 646. számú európai szabadalmi bejelentés, közzétéve 1990. december 19-én;

P. D. Williams et al., 5,001,113. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, megadva 1991. március 19-én;

H. Heitsch et al., 2,025,093. számú kanadai szabadalmi bejelentés, közzétéve 1991. március 13-án;

W. J. Greenlee et al., 5,006,511. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, megadva 1991. április 9-én;

P. D. Williams, 2,034,524. számú kanadai szabadalmi bejelentés, közzétéve 1991. július 20-án;

H. N. Weller and D. E. Ryono, 5,055,466. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, megadva 1991. október 8-án;
és

S. H. Rosenberg et al., 5,063,208. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, megadva 1991. november 5-én.

A jelen találmány szerinti vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik (1) általános képletében

A jelentése $R^3R^4NC(O)CH_2$ általános képletű csoport, amelyben

(a) R^3 jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport, és

R^4 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy rövid szénláncú cikloalkil-, fenilcsoporttal vagy egy olyan heterociklusos gyűrűvel (a továbbiakban: Het csoport) egyszeresen helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport, amelyben a Het csoport helyettesítetlen, monoszubsztituált vagy diszubsztituált, öt- vagy hatlagú gyűrű, amely a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül egy vagy két heteroatomot tartalmaz, és amelyben az egyes helyettesítők egymástól függetlenül a következő csoportból kerülnek kiválasztásra: rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkoxics csoport, halogénatom, amino- vagy (rövid szénláncú alkil)-amino-csoport; vagy

(b) R^3 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, és

R^4 jelentése R^5R^6N-Alk általános képletű csoport, amelyben

R^5 és R^6 mindegyikének jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport, és

Alk jelentése egy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogén két hidrogénatomjának eltávolításával kialakuló, két



vegyértékű alkán-diil-csoport; vagy

- (c) R^3 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, és
 R^4 jelentése $R^{5A}R^{6A}N$ -Alk általános képletű csoport,
amelyben
 R^{5A} jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, és
 R^{6A} jelentése piperidino-karbonil-, morfolino-
-karbonil-, tiomorfolino-karbonil-, piperazino-karbonil- vagy 4-(rövid szénláncú alkil)-1-piperazinil-karbonil-csoport; vagy
- (d) R^3 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, és
 R^4 jelentése $QC(O)(CH_2)_m$ általános képletű csoport,
amelyben
 Q jelentése piperidino-, morfolino-, tiomorfolino-, piperazino- vagy 4-(rövid szénláncú alkil)-1-piperazinil-csoport, és
 m értéke 1 vagy 2; vagy
- (e) R^3 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, és
 R^4 jelentése rövid szénláncú alkoxics csoport; vagy
- (f) R^3 és R^4 azzal a nitrogénatommal együttesen, amelyhez kapcsolódnak, pirrolidino-, piperidino-, 4-hidroxil-1-piperidinil-, 4-[(rövid szénláncú alkoxi)-(rövid szénláncú alkoxi)]-1-piperidinil-, morfolino-, tiomorfolino-, piperazino- vagy 4-(rövid szénláncú alkil)-1-piperazinil-csoportot alkotnak;

R^1 jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport vagy rövid szénláncú alkilcsoport, amelyet a következő szubsztituensek egyike



egyszeresen helyettesít: rövid szénláncú cikloalkil-, 1-(rövid szénláncú alkil)-(rövid szénláncú cikloalkil)-, biciklo[2.2.1]hept-2-il-, fenil-, 2-(rövid szénláncú alkil)-fenil-, 2-(rövid szénláncú alkoxi)-fenil-, 2-halogén-fenil-, 4-(rövid szénláncú alkil)-fenil-, 4-(rövid szénláncú alkoxi)-fenil-, 4-halogén-fenil-, 3,5-di(rövid szénláncú alkil)-fenil-, (3,4-metilén-dioxi)-fenil-, 1-naftil-, 2-naftil- vagy Het csoport, ahol

Het jelentése a fentiekben meghatározott;

R² jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, (rövid szénláncú cikloalkil)-metil-, benzil- vagy Het-CH₂ általános képletű csoport, ahol

Het jelentése a fentiekben meghatározott; és

B egy átmeneti állapot analóg csoportot jelent, amelynek NHCH(R⁷)CH(OH)-Z általános képletében

R⁷ jelentése rövid szénláncú alkil-, (rövid szénláncú cikloalkil)-metil-, benzil-, [4-(rövid szénláncú alkil)-fenil]-metil-, [4-(rövid szénláncú alkoxi)-fenil]-metil- vagy (4-halogén-fenil)-metil-csoport, és

Z jelentése rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú cikloalkil-, (rövid szénláncú cikloalkil)-metil-csoport, C(O)OR⁸ általános képletű csoport, amelyben

R⁸ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, (a) általános képletű csoport, amelyben

R⁹ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, és

R¹⁰ és R¹¹ mindegyikének jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-, [(1-metil-1H-tetra-



zol-5-il)-tio]-metil-csoport vagy $\text{CH}(\text{OH})\text{R}^{12}$ általános képletű csoport, amelyben R^{12} jelentése rövid szénláncú alkil- vagy rövid szénláncú cikloalkilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy 1.) az R^7 szubsztituenst hordozó szénatom (S)-konfigurációval rendelkezik, 2.) amennyiben Z jelentése rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú cikloalkil-, (rövid szénláncú cikloalkil)-metil-csoport vagy a fentiekben meghatározott (a) általános képletű csoport, akkor az $\text{NHCH}(\text{R}^7)\text{CH}(\text{OH})$ általános képletű csoportban a hidroxilcsoportot hordozó aszimmetriás szénatom (S)-konfigurációval rendelkezik, 3.) amennyiben Z jelentése olyan $\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ általános képletű csoport, amelyben R^8 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, vagy ha Z jelentése [(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tio]-metil-csoport, akkor az $\text{NHCH}(\text{R}^7)\text{CH}(\text{OH})$ általános képletű csoportban a hidroxilcsoportot hordozó aszimmetriás szénatom (R)-konfigurációval rendelkezik, és 4.) amennyiben Z jelentése olyan $\text{CH}(\text{OH})\text{R}^{12}$ általános képletű csoport, amelyben R^{12} jelentése rövid szénláncú alkil- vagy rövid szénláncú cikloalkilcsoport, akkor az $\text{NHCH}(\text{R}^7)\text{CH}(\text{OH})$ általános képletű csoportban és a Z csoportban a hidroxilcsoportokat hordozó aszimmetriás szénatomok – az előbbi sorrendnek megfelelően – (R)- és (S)-konfigurációval rendelkeznek;

valamint azzal a további megkötéssel, hogy az R^2 csoportot hordozó szénatom (R)-konfigurációval rendelkezik, kivéve ha R^2 jelentése olyan $\text{CH}_2\text{-Het}$ általános képletű csoport, amelyben a Het

csoport a metilénecsoporthoz kapcsolódó pontnál nitrogénatommal rendelkezik, és/vagy a Het csoport a metilénecsoporthoz kapcsolódó pontnál lévő atom – szén- vagy nitrogénatom – mellett kénatomot tartalmaz, és ennek a kivételnek az esetében az R^2 csoportot hordozó szénatom (S)-konfigurációval rendelkezik.

A találmány szerinti vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik egyik előnyös csoportját az olyan (1) általános képletű vegyületek alkotják, amelyek képletében

A jelentése $R^3R^4NC(O)CH_2$ általános képletű csoport, amelyben

(a) R^3 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, és

R^4 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport vagy fenilcsoporttal vagy egy Het csoporttal – Het jelentése a fentiekben meghatározott – egyszeresen helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport; vagy

(b) R^3 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, és

R^4 jelentése R^5R^6N -Alk általános képletű csoport, amelyben

R^5 és R^6 mindegyikének jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, és

Alk jelentése a fentiekben meghatározott; vagy

(c) R^3 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, és

R^4 jelentése $R^{5A}R^{6A}N$ -Alk általános képletű csoport, amelyben

R^{5A} jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, és

R^{6A} jelentése piperidino-karbonil-, morfolino-

-karbonil-, tiomorfolino-karbonil- vagy 4-
-metil-1-piperazinil-karbonil-csoport; vagy

(d) R^3 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, és
 R^4 jelentése 2-morfolino-2-oxo-etil-, 3-morfolino-
-3-oxo-propil- vagy 3-(4-metil-1-piperazinil)-3-
-oxo-propil-csoport; vagy

(e) R^3 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, és
 R^4 jelentése rövid szénláncú alkoxics csoport; vagy

(f) R^3 és R^4 azzal a nitrogénatommal együttesen, amelyhez
kapcsolódnak, pirrolidino-, piperidino-, 4-hid-
roxi-1-piperidinil-, 4-(metoxi-metoxi)-1-piperi-
dinil-, morfolino-, tiomorfolino- vagy 4-metil-
-1-piperazinil-csoportot alkotnak;

R^1 jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport vagy rövid szénláncú
alkilcsoport, amelyet a következő szubsztituensek egyike
egyszeresen helyettesít: rövid szénláncú cikloalkil-, 1-
-(rövid szénláncú alkil)-(rövid szénláncú cikloalkil)-,
biciklo[2.2.1]hept-2-il-, fenil-, 2-metil-fenil-, 2-fluor-
-fenil-, 4-metil-fenil-, 4-metoxi-fenil-, 4-klór-fenil-,
4-fluor-fenil-, 3,5-dimetil-fenil-, 3,4-(metilén-dioxi)-
-fenil-, 1-naftil-, 2-naftil- vagy Het csoport, ahol

Het jelentése a fentiekben meghatározott;

R^2 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, (rövid szénláncú
cikloalkil)-metil-, benzil-, 1H-imidazol-2-il-metil-, 1H-
-imidazol-4-il-metil-, (1-metil-1H-imidazol-4-il)-metil-,
2-tienil-metil-, 2-oxazolil-metil-, 4-oxazolil-metil-, 2-
-tiazolil-metil-, 4-tiazolil-metil-, (2-metil-4-tiazolil)-

-metil-, (2-amino-4-tiazolil)-metil-, [2-(metil-amino)-4-tiazolil]-metil-, 2-piridil-metil- vagy 3-piridil-metil-csoport; és

B jelentése a fentiekben meghatározott.

A találmány szerinti vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik egy még előnyösebb csoportját az olyan (1) általános képletű vegyületek alkotják, amelyek képletében

A jelentése $R^3R^4NC(O)CH_2$ általános képletű csoport, amelyben

R^3 jelentése metil-, etil- vagy propilcsoport, és

R^4 jelentése metil-, etil-, propil-, terc-butil-, 2-(dimetil-amino)-etil-, 2-(diethyl-amino)-etil-csoport vagy Het-(CH₂)_n általános képletű csoport, amelyben

Het jelentése 2-pirrolil-, 2-furil-, 2-tienil-, 1H-imidazol-2-il, 1H-imidazol-4-il-, 2-izoxazolil-, 2-tiazolil-, 4-tiazolil-, 2-amino-4-tiazolil-, morfolino-, 4-metil-1-piperazinil-, 2-piridil-, 3-piridil-, 4-piridil- vagy 2-pirimidinil-csoport, és

n értéke 1, 2 vagy 3; vagy

R^3 jelentése metilcsoport, és

R^4 jelentése 2-[metil-(morfolino-karbonil)-amino]-etil- vagy 2-{metil-[(4-metil-1-piperazinil)-karbonil]-amino}-etil-csoport; vagy

R^3 jelentése metilcsoport, és

R⁴ jelentése 3-morfolino-3-oxo-propil- vagy 3-(4-metil-1-piperazinil)-3-oxo-propil-csoport; vagy

R³ jelentése metilcsoport, és

R⁴ jelentése metoxicssoport; vagy

R³ és R⁴ azzal a nitrogénatommal együttesen, amelyhez kapcsolódnak, pirrolidino-, piperidino-, 4-hid-roxi-1-piperidinil-, 4-(metoxi-metoxi)-1-piperidinil-, morfolino- vagy 4-metil-1-piperazinil-csoportot alkotnak;

R¹ jelentése 2-metil-propil-, 2-etil-butil-, 1-propil-butil-, 2-propil-pentil-, ciklopentil-metil-, 2-ciklopentil-etil-, ciklohexil-metil-, (S)-1-ciklohexil-etil-, 2-ciklohexil-etil-, cikloheptil-metil-, (1-metil-ciklohexil)-metil-, (1-metil-cikloheptil)-metil-, (biciklo[2.2.1]hept-2-il)-metil-, benzil-, (S)-1-fenil-etil-, 2-fenil-etil-, (R vagy S)-2-fenil-propil-, 2-metil-2-fenil-propil-, 3-fenil-propil-, (2-fluor-fenil)-metil-, (2-metil-fenil)-metil-, (4-metoxi-fenil)-metil-, (4-klór-fenil)-metil-, (4-fluor-fenil)-metil-, (3,5-dimetil-fenil)-metil-, 1-naftil-metil-, (S)-[1-(1-naftil)-etil]-, 2-naftil-metil-, 2-pirrolil-metil-, 1H-imidazol-2-il-metil-, 1H-imidazol-4-il-metil-, 2-piridil-metil-, 3-piridil-metil-, 2-furil-metil-, 3-furil-metil-, 2-tienil-metil-, (3-metil-2-tienil)-metil-, 2-oxazolil-metil-, 4-oxazolil-metil-, 2-tiazolil-metil- vagy (2-amino-4-tiazolil)-metil-csoport;

R² jelentése propil-, 2-metil-propil-, ciklopropil-metil-, ciklopentil-metil-, ciklohexil-metil-, benzil-, 1H-imida-

zol-2-il-metil-, 1*H*-imidazol-4-il-metil-, (1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-metil-, 2-tienil-metil-, 2-oxazolil-metil-, 4-oxazolil-metil-, 2-tiazolil-metil-, 4-tiazolil-metil-, (2-metil-4-tiazolil)-metil-, (2-amino-4-tiazolil)-metil-, [2-(metil-amino)-4-tiazolil]-metil-, 2-piridil-metil- vagy 3-piridil-metil-csoport; és

B [1(*S*)-(2-metil-propil)-2(*S*)-hidroxi-5-metil-hexil]-amino-, [1(*S*)-(ciklohexil-metil)-2(*S*)-hidroxi-5-metil-hexil]-amino-, [1(*S*)-[(4-metoxi-fenil)-metil]-2(*S*)-hidroxi-5-metil-hexil]-amino-, [1(*S*)-(ciklohexil-metil)-2(*S*)-hidroxi-4-metil-pentil]-amino-, [1(*S*)-(ciklohexil-metil)-2(*S*)-hidroxi-(3-ciklopropil-propil)]-amino-, [1(*S*)-(2-metil-propil)-2(*R*),3(*S*)-dihidroxi-5-metil-hexil]-amino-, [1(*S*)-(ciklohexil-metil)-2(*R*),3(*S*)-dihidroxi-5-metil-hexil]-amino-, {1(*S*)-[(4-metoxi-fenil)-metil]-2(*R*),3(*S*)-dihidroxi-5-metil-hexil}-amino-, [1(*S*)-(2-metil-propil)-2(*R*),3(*S*)-dihidroxi-(3-ciklopropil-propil)]-amino-, [1(*S*)-(ciklohexil-metil)-2(*R*),3(*S*)-dihidroxi-(3-ciklopropil-propil)]-amino-, [1(*S*)-(fenil-metil)-2(*R*),3(*S*)-dihidroxi-(3-ciklopropil-propil)]-amino-, {1(*S*)-[(4-metoxi-fenil)-metil]-2(*R*),3(*S*)-dihidroxi-(3-ciklopropil-propil)]-amino-, [1(*S*)-(ciklohexil-metil)-2(*R*)-hidroxi-3-(1-metil-etoxi)-3-oxo-propil]-amino-, [1(*S*)-(ciklohexil-metil)-2(*S*)-hidroxi-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-pirrolidin-3(*S*)-il)-etil]-amino- vagy {1(*S*)-(ciklohexil-metil)-2(*R*)-hidroxi-3-[(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)-tio]-propil}-amino-csoport.

A találmány szerinti vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik legelőnyösebb csoportját az olyan

(1) általános képletű vegyületek alkotják, amelyek képletében

A jelentése $R^3R^4NC(O)CH_2$ általános képletű csoport, amelyben

R^3 jelentése metilcsoport, és

R^4 jelentése metil-, 2-(dimetil-amino)-etil-, 2-(diethyl-amino)-etil-, 2-(2-pirrolil)-etil-, 2-(2-furil)-etil-, 2-(1H-imidazol-2-il)-etil-, 2-(1H-imidazol-4-il)-etil-, 2-(2-tiazolil)-etil-, 2-morfolino-etil-, 2-(2-piridil)-etil-, 2-(3-piridil)-etil-, 2-(4-piridil)-etil- vagy 2-(2-pirimidinil)-etil-csoport; vagy

R^3 jelentése metilcsoport, és

R^4 jelentése 2-[metil-(morfolino-karbonil)-amino]-etil-csoport; vagy

R^3 jelentése metilcsoport, és

R^4 jelentése metoxics csoport; vagy

R^3 és R^4 azzal a nitrogénatommal együttesen, amelyhez kapcsolódnak, pirrolidino-, piperidino-, 4-hid-roxi-1-piperidinil-, 4-(metoxi-metoxi)-1-piperidinil-, morfolino- vagy 4-metil-1-piperazinil-csoportot alkotnak;

R^1 jelentése 2-etil-butil-, 1-propil-butil-, 2-propil-pentil-, ciklopentil-metil-, 2-ciklopentil-etil-, ciklohexil-metil-, (S)-1-ciklohexil-etil-, cikloheptil-metil-, (biklo[2.2.1]hept-2-il)-metil-, benzil-, (S)-1-fenil-etil-, 2-fenil-etil-, (S)-2-fenil-propil-, (R)-2-fenil-propil-,

- (2-fluor-fenil)-metil-, (2-metil-fenil)-metil-, (3,5-dimetil-fenil)-metil-, 1-naftil-metil-, 2-furanil-metil-, 3-furanil-metil-, 2-tienil-metil-, (3-metil-2-tienil)-metil- vagy 2-tiazolil-metil-csoport;
- R² jelentése propil-, ciklopropil-metil-, 1*H*-imidazol-4-il-metil-, (1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-metil-, 2-tienil-metil-, 2-oxazolil-metil-, 4-oxazolil-metil-, 2-tiazolil-metil-, 4-tiazolil-metil-, (2-metil-4-tiazolil)-metil- vagy (2-amino-4-tiazolil)-metil-csoport; és
- B [1(*S*)-(ciklohexil-metil)-2(*S*)-hidroxi-5-metil-hexil]-amino-, [1(*S*)-(ciklohexil-metil)-2(*S*)-hidroxi-(3-ciklopropil-propil)]-amino-, [1(*S*)-(ciklohexil-metil)-2(*R*),3(*S*)-dihidroxi-(3-ciklopropil-propil)]-amino-, [1(*S*)-(ciklohexil-metil)-2(*R*),3(*S*)-dihidroxi-5-metil-hexil]-amino-, [1(*S*)-(ciklohexil-metil)-2(*R*)-hidroxi-3-(1-metil-etoxi)-3-oxo-propil]-amino- vagy [1(*S*)-(ciklohexil-metil)-2(*S*)-hidroxi-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-pirrolidin-3(*S*)-il)-etil]-aminocsoport.

A jelen találmány oltalmi körébe tartozik egy olyan, renin-dependens magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény is, amely egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható hordozóanyag mellett egy (1) általános képletű vegyületet tartalmaz, illetve egy (1) általános képletű vegyület gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját tartalmazza.

A találmány magában foglal egy eljárást emlősben előforduló renin-dependens magas vérnyomás és congestiós szívelégtelen-

ség kezelésére, amelynek során a betegnek az (1) általános képletű vegyületnek vagy a vegyület egy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sójának vérnyomás-csökkentő hatású mennyiségét adjuk be.

Az alábbiakban ismertetjük az (1) általános képletű vegyületek előállítási eljárásait.

Azokban az esetekben, ahol egy csoport – például az (1) általános képletű vegyületben lévő R^1 csoport – konfigurációjának megjelölésére (R) vagy (S) jelzést alkalmazunk, a jelölés megválasztását a vegyület egészével, nem pedig önmagában a csoporttal kapcsolatban végezzük.

A leírásban alkalmazott "Alk" jelölés egy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogén két hidrogénatomjának eltávolításával kialakuló, két vegyértékű alkán-diil-csoportra vonatkozik; ebbe a csoportba tartoznak például a következők: $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ és $-(\text{CH}_2)_6-$ képletű csoport.

A "rövid szénláncú alkilcsoport" – önmagában vagy más csoporttal kombinálva alkalmazott – kifejezés 1-4 szénatomos, egyenes láncú alkilcsoportot és 3-4 szénatomot tartalmazó, elágazó láncú alkilcsoportot jelöl, amely magában foglalja például a következőket: metil-, etil-, propil-, butil-, 1-metil-etil-, 1-metil-propil-, 2-metil-propil- és terc-butil-csoport.

Az "1-8 szénatomos alkilcsoport" kifejezés 1-8 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportokat jelöl,

amilyenek például a következők: etil-, butil-, 1-metil-propil-, 2-metil-propil-, 1-etil-propil-, 2-etil-butil-, 2-propil-pentil-csoport stb.

A "rövid szénláncú cikloalkilcsoport" kifejezés – önmagában vagy egy másik csoporttal kombinálva – 3-10 szénatomot tartalmazó, telített, gyűrűs szénhidrogéncsoportokat jelöl, amilyen például a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- és a cikloheptilcsoport.

A "rövid szénláncú alkoxicssoport" – önmagában vagy más csoporttal kombinálva alkalmazott – kifejezés 1-4 szénatomos, egyenes láncú alkoxicssoportot és 3-4 szénatomot tartalmazó, elágazó láncú alkoxicssoportot jelöl, amely magában foglalja például a következőket: metoxi-, etoxi-, propoxi-, 1-metil-etoxi-, butoxi- és 1,1-dimetil-etoxi-csoport. Az utóbbi csoport gyakran alkalmazott neve: *terc*-butoxi-csoport.

A "halogénatom" elnevezés a bróm-, klór-, fluor- vagy jódatom valamelyikét jelöli.

A "Het" rövidítés egy olyan, egy vegyértékű csoportot jelöl, amely egy telített vagy telítetlen, a nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatom közül kiválasztott egy vagy két heteroatomot tartalmazó, öt- vagy hattagú heterociklusos vegyület egyik hidrogénatomjának eltávolításával alakítható ki. Adott esetben a heterociklusos vegyület egy vagy két helyettesítőt, például rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkoxicssoportot, halogénatomot, amino- vagy (rövid szénláncú alkil)-amino-csoportot is hordozhat. Az alkalmas, adott esetben helyettesített heterociklusos vegyületek közé tartoznak például a következők: pirroli-

din, tetrahydrofurán, tiazolidin, pirrol, 1*H*-imidazol, 1-metil-1*H*-imidazol, pirazol, furán, tiofén, 3-metil-tiofén, oxazol, izoxazol, tiazol, 2-metil-tiazol, 2-amino-tiazol, 2-(metil-amino)-tiazol, piperidin, 1-metil-piperazin, 1,4-dioxán, morfolin, piridin, pirimidin és 2,4-dimetil-pirimidin.

A "kapcsolószer" kifejezés egy olyan szert jelent, amely alkalmas egy vegyület karboxicsoportjának és egy másik vegyület szabad aminocsoportjának vízkilépés közben történő összekapcsolására, amelynek eredményeként a reaktánsok között egy amidkötés alakul ki. Az ilyen szerek a karboxicsoport aktiválásával felgyorsítják vagy elősegítik a vízkilépés közbeni kapcsolódást. Az ilyen típusú kapcsolószerek és aktivált csoportok részletes ismertetése megtalálható a peptidkémia általános kézikönyveiben; például: E. Schröder and K. L. Lübke, "The Peptides", Vol. 1, Academic Press, New York, N.Y., 1965, pp 2-128, valamint "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", E. Grass et al., Eds., Academic Press, New York, N.Y., USA, 1979-1987, Volumes 1 to 9. Az alkalmas kapcsolószerek példái közé tartozik az 1,1'-karbonil-diimidazol vagy az *N,N'*-diciklohexil-karbodiimid. További példa lehet az *N,N'*-diciklohexil-karbodiimid jelenlétében alkalmazott 1-hidroxi-benzotriazol vagy az *N*-etil-*N'*-[(3-dimetil-amino)-propil]-karbodiimid. Igen praktikus és jól felhasználható kapcsolószer a kereskedelmi forgalomban beszerezhető (benzotriazol-1-il-oxi)-trisz(dimetil-amino)-foszfónium-hexafluorofoszfát, amelyet alkalmazhatunk önmagában vagy 1-hidroxi-benzotriazol jelenlétében. Ugyancsak nagyon praktikus és jól alkalmazható kapcsolószer a szintén kereskedelmi forga-

lomban beszerezhető 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametil-urónium-tetrafluoroborát.

A "gyógyszerészeti szempontból elfogadható hordozóanyag" kifejezés egy nemtoxikus, általában inert, a hatóanyag számára szolgáló kiegészítőanyagot jelent, amelynek nincs hátrányos hatása az aktív komponensre.

A "hatásos mennyiség" kifejezés az (1) általános képletű vegyületnek egy olyan, előre meghatározott mennyiségét jelenti, amely egy emlősnek történő beadáskor megfelelő mértékben csökkenti a vérnyomást.

Az (1) általános képletű vegyületeket általában a felhasznált reaktánsok számára közismerten alkalmas reakciókörülmények alkalmazásával, ismert eljárások szerint állítjuk elő. Az eljárások leírása megtalálható az alapvető kézikönyvekben; például: "Annual Reports In Organic Synthesis - 1990", K. Turnbull et al., Eds, Academic Press, Inc., San Diego, CA, USA, 1991 (és a megelőző éves közlemények); "Vogel's Textbook Of Practical Organic Chemistry", B. S. Furniss et al., Eds, Longman Group Limited, Essex, UK, 1986; valamint "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", E. Grass et al., Eds, Academic Press, New York, N.Y., USA, 1979-1987, Volumes 1 to 9.

Mivel az (1) általános képletű vegyületek két amidkötést tartalmaznak, a vegyületek előállításának egy kényelmes és praktikus megközelítése a megfelelő fragmentumok, azaz az amidkötés kialakítására szolgáló prekursorok lépésenkénti kapcsolásán alapul.

Ha az egyik fragmentum szabad aminocsoportját egy másik fragmentum szabad karboxicssoportjával reagáltatva kapcsoljuk a fragmentumokat, az ilyen kapcsolási eljárás szokásos jellemzője, hogy – amennyiben jelen vannak – a fragmentumokon lévő konkuráló helyeket levédjük. A védést olyan, ismert védőcsoportok alkalmazásával biztosítjuk, amelyek egyrészt megakadályozzák a kapcsolási lépés ideje alatt a konkurens helyen fellépő kémiai reakciókat, másrészt – a kívánt termék kialakításához – a kapcsolat befejeződése után eltávolíthatók. A védőcsoportokat és a védőcsoportok eltávolítására szolgáló szereket a hagyományos gyakorlat alapján választjuk meg. A védőcsoportok és a védőcsoportok eltávolítására szolgáló ágensek részletes ismertetése megtalálható például a következő szakkönyvben: J. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups In Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y., USA, 1991.

Részletesebben, az (1) általános képletű vegyületeknek a megfelelő fragmentumok – amelyekben az adott esetben jelen lévő konkurens helyek alkalmas védőcsoportokkal védve vannak – lépésenkénti kapcsolását magában foglaló előállítási eljárása során (a) egy (2) általános képletű monovédett dikarbonsavat – amelynek képletében W^1 jelentése karboxivédő csoport, és R^2 jelentése a fentiekben meghatározott – egy H-B általános képletű aminnal – amelynek képletében B jelentése a fentiekben meghatározott – reagáltatunk, és így egy megfelelő, (3) általános képletű, védett savamidot – amelynek képletében W^1 , R^2 és B jelentése a fentiekben meghatározott – nyerünk;

- (b) az utóbbi vegyületet egy védőcsoport-eltávolító szerrel reagáltatjuk, és így egy megfelelő, (4) általános képletű savamidot – amelynek képletében R^2 és B jelentése a fentiekben meghatározott – kapunk;
- (c) az utóbbi savamidot egy $ANH(R^1)$ általános képletű aminnal – amelynek képletében A és R^1 jelentése a fentiekben meghatározott – kapcsoljuk;

és kívánt esetben a közvetlen terméken lévő, a konkuráló reaktív helyeknek az eljárás ideje alatti védésére alkalmazott védőcsoportokat eltávolítjuk, és így a megfelelő (1) általános képletű vegyületet nyerjük.

Alternatív módon az (1) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk egy analóg eljárás útján is, amelynek során

- (d) egy $ANH(R^1)$ általános képletű amint – amelynek képletében A és R^1 jelentése a fentiekben meghatározott – egy (5) általános képletű monovédett dikarbonsavval – amelynek képletében R^2 jelentése a fentiekben meghatározott, és W^2 jelentése karboxivédő csoport – reagáltatunk, és így egy megfelelő, (6) általános képletű, védett savamidot – amelynek képletében A, R^1 , R^2 és W^2 jelentése a fentiekben meghatározott – nyerünk;
- (e) az utóbbi vegyületet egy védőcsoport-eltávolító szerrel reagáltatjuk, és így egy megfelelő, (7) általános képletű savamidot – amelynek képletében A, R^1 és R^2 jelentése a fentiekben meghatározott – kapunk; és
- (f) az utóbbi savamidot egy H-B általános képletű aminnal – amelynek képletében B jelentése a fentiekben meghatározott

– kapcsoljuk;

és kívánt esetben a közvetlen terméken lévő, a konkuráló reaktív helyeknek az eljárás ideje alatti védésére alkalmazott védőcsoportokat eltávolítjuk, és így a megfelelő (1) általános képletű vegyületet nyerjük.

Az előbbi (2)-(7) általános képletű vegyületekkel kapcsolatban megjegyzendő, hogy a B és R^2 csoportok sztereokémiájára vonatkozó, a korábbiakban meghatározott megkötések kiterjednek ezeknek a vegyületeknek a megfelelő szénatomjaira is.

Az előbbi eljárások esetén alkalmazható karboxivédő csoportok magukban foglalják például a fenil-metoxi- (benzil-oxi-), a (4-nitro-fenil)-metoxi-, a 9-fluorenil-metoxi- és a terc-butoxi-csoportot. Megjegyzendő, hogy a (2) és (5) általános képletű monovédett dikarbonsavak – későbbiekben ismertetett – előállítására során karboxivédő csoportként egy Evans-féle királis segédanyag alkalmazásával nyerhető 4-(helyettesített)-2-oxazolidinon-csoportot is felhasználhatunk.

A szükséges, (2) és (5) általános képletű kiindulási anyagokat a kívánt sztereokémia kialakításához megtervezett eljárások segítségével állíthatjuk elő. A kiindulási anyagok előállítására szolgáló egyszerű és praktikus eljárások magukban foglalják a következő szakirodalmi helyeken ismertetett, Evans-féle sztereoszelektív alkilezési módszer alkalmazását: D. A. Evans et al., J. Amer. Chem. Soc., 103, 2127 (1981), valamint J. Am. Chem. Soc., 104, 1737 (1982). A (2) általános képletű védett karbonsav előállítására vonatkozó eljárást mutatunk be az [A] Reakcióvázlatban; a képletekben R^2 jelentése a fentiek-

ben meghatározott, a karboxivédő csoport W^1 jelentése *terc*-but-oxi- vagy fenil-metoxi-csoport, és U jelentése izopropil- vagy benzilcsoport.

Az [A] Reakcióvázlat szerint a (8) általános képletű királis amidot *terc*-butil- α -bróm-acetáttal vagy benzil- α -bróm-acetáttal alkilezzük, és így a (9) általános képletű védett imidet nyerjük. Az utóbbi vegyületet ezt követően lítium-hidroxid/hidrogén-peroxid reagenssel reagáltatjuk, amelynek eredményeként az olyan, (2) általános képletű monovédett dikarbonsavat kapjuk, amelynek képletében R^2 és W^1 jelentése a legutóbbi esetben meghatározott.

A (8) királis amidot az Evans-féle királis segédanyag, az (*S*)-4-izopropil-2-oxazolidinon vagy az (*S*)-4-benzil-2-oxazolidinon acilezésével állíthatjuk elő, amelynek során acilezőszerként a megfelelő R^2CH_2COOH általános képletű savat vagy egy olyan sav prekursorát alkalmazunk, amely képes a (9) általános képletű királis imiddé átalakulni.

Az (5) általános képletű, monovédett dikarbonsavak előállítására egy analóg eljárást alkalmazhatunk. Az egyik ilyen egyszerű és praktikus eljárást például úgy valósítjuk meg, hogy az előbbiekben említett (9) általános képletű védett aminból egyszerűen eltávolítjuk a W^1 karboxivédő csoportot, miáltal a kívánt, (5) általános képletű, monovédett dikarbonsavat nyerjük. Ebben az esetben a királis segédanyag, azaz az *N*-(helyettesített)-4(*S*)-izopropil-2-oxazolidinon a W^2 karboxivédő csoportként új szerepet tölt be.

Az alábbi példákban részleteiben is bemutatjuk a (2) és

(5) általános képletű, monovédett dikarbonsavak előállítására szolgáló eljárásokat.

Az $\text{ANH}(\text{R}^1)$ általános képletű aminok – amelyek képletében A és R^1 jelentése az itt meghatározott – ismertek, illetve az aminok előállítására szolgáló standard eljárások útján előállíthatók; lásd például: S. G. Wilkinson in "Comprehensive Organic Chemistry, D. Barton and W. D. Ollis, Eds, Pergamon Press, Oxford, UK, Vol. 2, pp 3-302, 1979. Az A-H általános képletű különféle aminok jellegzetes előállításait a példákban ismertetjük.

A H-B általános képletű aminok – amelyek képletében B jelentése a fentiekben meghatározott – ismertek; ezeknek a vegyületeknek a leírása például a következő szabadalmi és szakirodalmi dokumentumokban található meg: Nakano *et al.*, 281 316. számú európai szabadalmi bejelentés, közzétéve 1988. szeptember 7-én; J. R. Luly *et al.*, 4,845,079. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, megadva 1989. július 4-én; B. Quirico *et al.*, 332 008. számú európai szabadalmi bejelentés, közzétéve 1989. szeptember 13-án; K. Hemmi *et al.*, 4,963,530. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, megadva 1990. október 16-án; P. D. Williams *et al.*, J. Med. Chem., 34, 887 (1991); valamint F. Matsuda *et al.*, Bull. Chem. Soc. Jpn., 65, 360 (1992).

Abban az esetben, ahol egy (1) általános képletű vegyület egy olyan csoporttal rendelkezik, amely csoport bázisként funkcionál, a vegyületet előállíthatjuk egy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós só formájában is. Az ilyen sók példái

közé tartoznak azok, amelyeket szerves savakkal, például ecetsavval, tejsavval, borostyánkőssavval, benzooesavval, szalicilsavval, metánszulfonsavval vagy *p*-toluolszulfonsavval, továbbá polimer savakkal, például csersavval vagy (karboxi-metil)-cellulózzal alakítunk ki, illetve azok a sók is ebbe a körbe tartoznak, amelyek előállításában szervesetlen savakat, például hidrogén-halogenideket, így hidrogén-kloridot, vagy kénsavat, illetve foszforsavat használunk fel. Kívánt esetben egy adott savaddíciós sóát átalakíthatunk egy másik savaddíciós sóvá, például egy nemtoxikus, gyógyszerészeti szempontból elfogadható sóvá, amelynek során a következő szakirodalmi helyen ismertetett módszert követve, az átalakítandó sóat a megfelelő ioncserélő gyantával kezeljük: R. A. Boissonnas et al., *Helv. Chim. Acta*, 43, 1849 (1960).

Az (1) általános képletű vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sói biológiailag általában tökéletesen azonos értékűek az eredeti peptidekkel.

Biológiai vonatkozások

Az (1) általános képletű vegyületek képesek a renin aktivitásának gátlására. A vegyületek renint gátló aktivitását és enzimspecifitását standard farmakológiai tesztek útján igazolhatjuk; a tesztek ismertetése megtalálható például a következő helyen: J. R. Luly et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 143, 44 (1987).

A vegyületek esetén a renint gátló aktivitást *in vitro* a

plazmarenin-vizsgálattal demonstráltuk (lásd az alábbi 6. Példát).

A renin inhibitorok *in vivo* aktivitásának bemutatására a főemlősök (például a selyemmajmok, a makakómajmok és a babuinek) jelentik az előnyös fajokat, tekintettel arra, hogy a főemlősök reninjének és a humán reninnek a szekvenciája lényegében homológ. Ebben a kísérletben a találmány szerinti vegyületek vérnyomáscsökkentő hatást mutattak, amikor a vegyületeket intravénás úton vagy orálisan olyan, nátriumban szegény táplálékon tartott (sodium-depleted) makakómajmoknak adtuk be, amelyeket 18 órával korábban az endogén reninszekréció stimulálása érdekében furosemide (2,5 mg/kg) intramuszkuláris injekciójával előkezeltünk.

A fentiek alapján a vegyületek az emlősökben, köztük a humán szervezetekben, főemlősökben, lovakban és kutya-kutyákban fellépő, renin-nel kapcsolatos magas vérnyomás diagnosztizálására, megelőzésére és kezelésére javallottak. A vegyületek ugyanakkor felhasználhatók az emlősökben, köztük a humán szervezetekben, főemlősökben, lovakban és kutya-kutyákban előforduló congestiós szív-elégtelenség kezelésére is. Az utóbbi cél vagy indikáció esetén a vegyületeket egy vagy több gyógyszerészeti szempontból elfogadható hordozóanyagból álló vivőanyagba foglalva orális vagy parenteralis úton adhatjuk be, ahol az összetevők részarányát a vegyületek oldékonyságának és kémiai jellegének, a választott beadási módnak és a standard biológiai gyakorlatnak a figyelembevételével határozzuk meg. Az orális úton végzett beadás esetén a vegyületet dózisegység-formákká, például olyan kapszulák-

ká vagy tablettákká formálhatjuk, amelyek mindegyike egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható hordozóban a hatóanyag előre meghatározott, körülbelül 25 mg és körülbelül 250 mg közötti mennyiségét tartalmazza.

Parenteralis beadás esetén az (1) általános képletű vegyületet intravénás, szubkután vagy intramuszkuláris injekció útján, gyógyszerészeti szempontból elfogadható vivőanyagokkal vagy hordozóanyagokkal készült készítmények formájában adhatjuk be. Injekcióval történő beadás esetén a vegyületet egy steril, vizes vivőanyaggal készült oldat formájában alkalmazzuk, amely oldat más oldott anyagokat, például puffereket vagy konzerválószeret, továbbá az oldat izotóniássá tételéhez elegendő mennyiségben gyógyszerészeti szempontból elfogadható sókat vagy glükózt is tartalmazhat.

A fentiekben említett készítmények számára alkalmas vivőanyagok vagy hordozóanyagok megtalálhatók a szokásos gyógyszerészeti kézikönyvekben, például a következő helyen: "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18th ed, Mack Publishing Company, Easton, Penn., 1990.

A vegyület dózisának nagysága függ a beadási módtól és az adott, egyedi vegyülettől. Emellett a dózis nagyságát befolyásolja a kezelés alatt álló egyedi befogadószervezet is. A kezelést általában a vegyület optimális dózisánál lényegesen kisebb dózisokkal kezdjük. Ezt követően a dózist kis lépésenként az adott körülmények között megvalósítható optimális hatás eléréséig növeljük. Általában a vegyületet legelőnyösebben olyan koncentráció mellett adjuk be, amely anélkül csökkenti a vér-

nyomást, hogy emellett bármilyen káros vagy ártalmas mellékhatás lépne fel.

Orális beadás esetén a vegyületet naponként és testtömeg-kilogrammonként 1,0 mg és 50 mg közötti mennyiségben adjuk be; előnyösen ez a mennyiség naponként és testtömeg-kilogrammonként 1,0 mg és 30 mg közötti értékű.

Szisztémás beadás esetén az (1) általános képletű vegyületet naponként és testtömeg-kilogrammonként 0,1 mg és 5,0 mg közötti mennyiségben alkalmazzuk, ugyanakkor a fenti változatok is előfordulnak. A hatékony eredmény elérése érdekében legelőnyösebben naponként és testtömeg-kilogrammonként körülbelül 0,1 mg és 1,0 mg közötti dózismennyiséget használunk.

A találmány további ismertetését az alábbi példák segítségével mutatjuk be. A hőmérsékleti értékeket Celsius-fok ($^{\circ}\text{C}$) egységben adjuk meg. Az oldatok százalékos vagy arányokban megadott összetétele – ettől eltérő vonatkoztatási alap hiányában – térfogatszázalékra, illetve térfogatarányra vonatkozik. A magmágneses rezonanciaspektrumokat Bruker 200 MHz vagy 400 MHz spektrométeren vettük fel (a 400 MHz-es spektrumok esetén erre külön utalunk a spektrum bevezető részében); a kémiai eltolódásokat (δ) ppm (parts per million) egységben adjuk meg. Az optikai forgatóképességek esetén a koncentrációkat a vegyületnek a 100 ml oldatban lévő, grammokban kifejezett mennyiségeként definiáljuk. A példákban alkalmazott rövidítések vagy szimbólumok jelentése a következő: Boc: *tert*-butoxi-karbonil-csoport; BOP $\cdot$ PF $_6$: (benzotriazol-1-il-oxi)-trisz(dimetil-amino)-foszfóni-

um-hexafluorofoszfát; Bzl: benzilcsoport; CH₂Cl₂: metilén-diklorid; DMAP: 4-(dimetil-amino)-piridin; DIPEA: diizopropil-etil-amin; DMF: *N,N*-dimetil-formamid; EtOH: etanol; EtOAc: etil-acetát; Et₂O: dietil-éter; FAB/MS: gyorsatombombázásos tömegspektrometria; HOBt: 1-hidroxibenzotriazol; MeOH: metanol; Ph: fenilcsoport; TFA: trifluor-ecetsav; THF: tetrahidrofurán.

1. Példa

Az A-H általános képletű aminok jellegzetes előállításai

(a) (*S*)-*N,N*-Dimetil-2-[(1-fenil-etil)-amino]-acetamid

2-Bróm-*N,N*-dimetil-acetamid (5,71 g, 34,4 mmol), (*S*)-1-fenil-etil-amin (4,16 g, 34,4 mmol) és trietil-amin (6,96 g, 68,8 ml) metanollal (69 ml) készült keverékét szobahőmérsékleten (20-22 °C) 30 percen keresztül kevertettük, majd 30 percen keresztül visszafolyatás mellett forraltuk. A keveréket csökkentett nyomás alatt betöményítettük. A maradékot felodottuk etil-acetátban (400 ml). Az oldatot egymás után telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd csökkentett nyomás alatt szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatográfiás úton (SiO₂, eluens: kloroform/etanol 15:1) tisztítottuk, és így szintelen olaj formájában (4,58 g, 64 %) nyertük az (*S*)-*N,N*-dimetil-2-[(1-fenil-etil)-amino]-acetamidot. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,36-7,17 (m, 5H), 3,76 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,24 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,54 (széles s, 1H), 1,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Az ennek a Példának az (a) szekciójában ismertetett eljárást követve, azonban az (S)-1-fenil-etil-amint ekvivalens mennyiségű (S)-2-fenil-propil-aminnal [amelynek leírását lásd: H. Biere et al., J. Med. Chem., 17, 716 (1974)] helyettesítve, az (S)-N,N-dimetil-2-[(2-fenil-propil)-amino]-acetamidot [^1H -NMR (CDCl_3) δ 7,39-7,14 (m, 5H), 3,37 (q_{AB} , $\Delta\nu = 12$ Hz, $J = 14,3$ Hz, 2H), 3,07-2,68 (m, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,26 (széles s, 1H), 1,30 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H)] nyertük.

Az ennek a Példának az (a) szekciójában ismertetett eljárást követve, azonban az (S)-1-fenil-etil-amint ekvivalens mennyiségű 2-fenil-etil-aminnal helyettesítve, az N,N-dimetil-2-[(2-fenil-etil)-amino]-acetamidot [^1H -NMR (CDCl_3) δ 7,37-7,14 (m, 5H), 3,43 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,91-2,82 (m, 4H), 2,06 (széles s, 1H)] nyertük.

Az ennek a Példának az (a) szekciójában ismertetett eljárást követve, azonban az (S)-1-fenil-etil-amint ekvivalens mennyiségű (ciklohexil-metil)-aminnal helyettesítve, a 2-[(ciklohexil-metil)-amino]-N,N-dimetil-acetamidot [^1H -NMR (CDCl_3) δ 3,41 (s, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,44 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,21 (széles s, 1H), 1,86-0,82 (m, 1H)] nyertük.

Az ennek a Példának az (a) szekciójában ismertetett eljárást követve, azonban az (S)-1-fenil-etil-amint kétszeres ekvivalens mennyiségű (ciklohexil-metil)-aminnal, valamint a 2-bróm-N,N-dimetil-acetamidot ekvivalens mennyiségű 4-(2-bróm-1-oxo-etil)-morfolinnal helyettesítve, a 4-{2-[(ciklohexil-metil)-amino]-1-oxo-etil}morfolint [^1H -NMR (CDCl_3) δ 3,76-3,54 (m, 3H), 3,43-3,33 (m, 4H), 2,45 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,41

(széles s, 1H), 1,84-0,84 (m, 11H)] nyertük.

Az ennek a Példának az (a) szekciójában ismertetett eljárást követve, azonban az (S)-1-fenil-etil-amint kétszeres ekvivalens mennyiségű 1-(naftil-metil)-aminnal helyettesítve, és a trietil-amint elhagyva, az *N,N*-dimetil-2-[(1-naftil-metil)-amino]-acetamidot [¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,25 (dd, J = 1,2 Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 1,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,79 (széles d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60-7,39 (m, 4H), 4,30 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,90 (s, 3H)] nyertük.

(b) *N*-[2-(Metil-amino)-etil]-*N*-metil-morfolino-karboxamid

N-(*terc*-Butoxi-karbonil)-*N,N'*-dimetil-1,2-etán-diamin (2,8 g, 14,9 mmol) acetonitrillel (50 ml) készült oldatához diizopropil-etil-amint (2,6 ml, 20,7 mmol) és morfolino-karbonil-kloridot (1,75 ml, 15,0 mmol) adtunk. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten egy órán keresztül kevertettük. Ezt követően etil-acetátot és telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adtunk a keverékhez. A szerves réteget elkülönítettük, magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd csökkentett nyomás alatt szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk (SiO₂, eluens: etil-acetát/hexán 3:7), és így fehér szilárd anyag formájában (3,18 g, 71 %) a kívánt amin megfelelő Boc-származékát nyertük; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3,68 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 3,39 (széles s, 4H), 3,20 (széles t, J = 4,1 Hz, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,45 (s, 9H); FAB tömegspektrum, *m/z*: 302 (M + H)⁺, 324 (M + Na)⁺.

Az utóbbi vegyület védőcsoportját a következőképpen távo-

lítottuk el:

A védett vegyület (1,0 g, 3,3 mmol) 4 M HCl/dioxán reagenssel (40 ml) készült oldatát 45 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. A keveréket szárazra pároltuk. A maradékot feloldottuk dietil-éterben, az oldatot bepároltuk, majd az így nyert maradékot ismét feloldottuk toluolban, s ezt az oldatot is bepároltuk. Ennek eredményeképpen az *N*-[2-(metil-amino)-etil]-*N*-metil-morfolino-karboxamidot hidroklorid savaddíciós só formájában (0,79 g) nyertük. Az ily módon kapott amin-hidroklorid-sót további tisztítás nélkül alkalmaztuk a további reakciókban.

(c) 4-[3-(Metil-amino)-1-oxo-propil]-morfolin

4-Akriloil-morfolin (3,0 g, 21,25 mmol) metil-aminnal (40 %-os oldat vízben, 4 ml, 57,1 mmol) készült oldatát 4 napon keresztül 40 °C hőmérsékleten melegítettük. Ezt követően a reakciókeveréket szárazra pároltuk, és a maradékot feloldottuk metilén-kloridban (10 ml). Az oldathoz trietil-amint (3,7 ml, 26,5 mmol) és di(terc-butyl)-dikarbonátot (4,6 g, 21,10 mmol) adtunk. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten 18 órán keresztül kevertettük. Ezután etil-acetátot és telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adtunk a keverékhez. A szerves fázist elkülönítettük, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk és szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatográfiás úton (SiO₂, eluens: kloroform/metanol 1:40) tisztítottuk, és így szintelen olaj formájában (1,88 g, 32,5 %) a kívánt amin megfelelő Boc-származékát

nyertük; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 3,59 (széles dublett, $J = 4,7$ Hz, 2H), 3,49 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 1,44 (s, 9H); FAB tömegspektrum, m/z : 273 ($M + H$) $^+$, 295 ($M + Na$) $^+$.

Az utóbbi vegyület (0,743 g) védőcsoportját ugyanolyan módon távolítottuk el, mint ahogyan azt az előző (b) szekcióban ismertettük, és így a 4-[3-(metil-amino)-1-oxo-propil]-morfolint hidroklorid addíciós só formájában (0,447 g) nyertük. Ezt az amin-hidrokloridot további tisztítás nélkül alkalmaztuk a további reakciókban.

(d) 4-[2-(Metil-amino)-etil]-morfolin

4-(2-Amino-etil)-morfolin (5,0 ml, 38,1 mmol) száraz tetrahidrofuránnal (80 ml) készült, 0 °C hőmérsékletre hűtött oldatához nitrogénatmoszféra alatt részletekben nátrium-hidridet (1,0 g, 42,9 mmol, 97 %-os száraz por) adtunk. A kapott keveréket di(*terc*-butil)-dikarbonáttal (8,4 g, 38,5 mmol) reagáltattuk, és a keveréket 1 órán keresztül kevertettük. A reakciókeverékben visszamaradt nátrium-hidridet víz óvatosan, cseppenként történő hozzáadásával elbontottuk. A keveréket etil-acetáttal és vízzel meghígítottuk, majd a szerves fázist elválasztottuk, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd csökkentett nyomás alatt betöményítettük. Ennek eredményeképpen halványsárga olaj formájában (7,6 g, 88 %) a kiindulási anyag megfelelő Boc-származékát nyertük. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,98 (széles s, 1H), 3,71 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,46 (m, 6H), 1,46 (s, 9H); FAB tö-

megspektrum, m/z : 231 ($M + H$)⁺.

Az utóbbi olajat (5,76 g, 25 mmol) feloldottuk száraz tetrahidrofuránban (60 ml). Az oldathoz 0 °C hőmérsékleten, nitrogénatmoszféra alatt kálium-bisz(trimetil-szilil)-amidot (0,69 M tetrahidrofurános oldat, 40 ml, 27,6 mmol) adtunk. A keveréket 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Metil-jodidot (3 ml, 49 mmol) adtunk hozzá, majd a reakciókeveréket 1 órán keresztül kevertettük, és ezt követően etil-acetáttal és vízzel meghígítottuk. A szerves fázist elválasztottuk, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd csökkentett nyomás alatt betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton (SiO₂, eluens: kloroform/metanol 40:1) tisztítottuk, és így szintelen olaj formájában (4,21 g, 69 %) a kívánt amin megfelelő Boc-származékát nyertük; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3,69 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,34 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,48 (m, 6H), 1,46 (s, 9H); FAB tömegspektrum, m/z : 245 ($M + H$)⁺, 267 ($M + Na$)⁺.

Az utóbbi vegyület (0,5 g) védőcsoportját ugyanolyan módon távolítottuk el, mint ahogyan azt a korábbi (b) szekcióban ismertettük, és így a 4-[2-(metil-amino)-etil]-morfolint hidroklorid savaddíciós só formájában nyertük. Ezt az amin-hidrokloridot további tisztítás nélkül alkalmaztuk a további reakciókban.

(e) (S)-N-Metil-2-[(1-fenil-etil)-amino]-N-[2-(2-piridil)-etil]-acetamid

Benzil-2-bróm-acetát (30,00 g, 0,131 mol), (S)-1-fenil-

-etil-amin (16,18 g, 0,134 mol) és trietil-amin (26,50 g, 0,262 mol) tetrahidrofuránnal készült keverékét szobahőmérsékleten 6 órán keresztül kevertettük. Vizet (100 ml) adtunk hozzá, majd a tetrahidrofuránt csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk. A betöményített maradékhoz etil-acetátot (600 ml) és telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot (200 ml) adtunk. A szerves fázist előbb vízzel, majd telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk és csökkentett nyomás alatt betöményítettük. Ennek eredményeképpen egy színtelen olajat (31,42 g) nyertünk, azaz a $\text{Ph-(S)-CH(CH}_3\text{)-NH-CH}_2\text{C(O)OBzl}$ képletű nyers amino-észtert kaptuk. Az utóbbi vegyületet (31,00 g) feloldottuk metilén-dikloridban (300 ml). Az oldathoz di(terc-butil)-dikarbonátot (25,89 g, 0,119 mol) adtunk. A keverékét szobahőmérsékleten 4 napon keresztül kevertettük; a második napon további di(terc-butil)-dikarbonátot (3,0 g) adtunk a keverékhez. Ezt követően a keverékét egymást után 1 N vizes hidrogén-klorid-oldattal (2×), vízzel (2×), telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal (2×) és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd csökkentett nyomás alatt betöményítettük. Színtelen olajat (48,00 g) nyertünk. Az utóbbi olajat feloldottuk metanolban (575 ml), majd 2 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot (172,8 ml, 0,346 mol) adtunk a metanolos oldathoz. A keverékét szobahőmérsékleten 8 órán keresztül kevertettük, és ezt követően csökkentett nyomás alatt betöményítettük. A maradékként nyert vizes oldatot meghígítottuk vízzel, és metilén-dikloriddal mostuk. A vizes fázist szilárd citromsav (79,5 g)

hozzáadásával megsavanyítottuk, és ezt követően etil-acetáttal (2×) extraháltuk. A szerves fázist telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd csökkentett nyomás alatt betöményítettük. Színtelen olaj formájában (26,85 g, 73 %) az (S)-Ph-CH(CH₃)-N(Boc)-CH₂C(O)OH képletű vegyületet.

Az utóbbi sav (4,30 g, 15,40 mmol), *N*-metil-2-(2-piridinil)-etán-amin (2,09 g, 15,40 mmol) és diizopropil-etil-amin (8,05 ml, 46,20 mmol) metilén-dikloriddal készült oldatához (benzotriazol-1-il-oxi)-trisz(dimetil-amino)-foszfónium-hexafluoro-foszfátot (BOP·PF₆, 6,94 g, 15,70 mmol) adtunk. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten 1,5 órán keresztül kevertettük, majd etil-acetátot adtunk hozzá. A kapott oldatot egymást követően telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal (2×), vízzel (2×) és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd csökkentett nyomás alatt betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton (SiO₂, eluens: etil-acetát/metanol 30:1) tisztítottuk, és így halványsárga szilárd anyag formájában (4,30 g, 70 %) a kívánt vegyület Boc-származékát nyertük.

Az utóbbi vegyület (14,60 g, 36,75 mmol) dioxán/metanol (40 ml/3 ml) oldószerkeleggyel készült oldatához 4 N HCl/dioxán reagenst (138 ml) adtunk, majd a keveréket 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. A reakciókeveréket meghígítottuk etil-acetáttal (500 ml), és ezt követően 22 tömeg%-os, vizes nátrium-karbonát-oldatot (320 g) adtunk hozzá. A szerves fázist elkülönítettük, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk,

magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd csökkentett nyomás alatt betöményítettük. Így halványsárga olaj formájában (10,50 g, 96 %) nyertük az (S)-N-metil-2-[(1-fenil-etil)-amino]-N-[2-(2-piridil)-etil]-acetamidot. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (rotamerek 1,2 : 1,0 arányú keveréke) 8,51, 8,40 (2 széles d, $J \sim 4,6$ Hz, 4,6 Hz, 1H), 7,59, 7,53 (2 td, $J = 7,6$ Hz, 1,9 Hz, valamint 7,6 Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,34-7,22 (m, 5H), 7,18, 6,96 (2d, $J = 7,6$ Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,14-7,06 (m, 1H), 3,82 (q, $J = 6,7$ Hz, 0,5H), 3,77-3,67 (m, 1,5H), 3,52 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,25, 3,17 (s, AB_q , $\Delta v = 18,5$ Hz, $J = 15,5$ Hz, 2H), 3,22 (széles s, 1H), 2,99 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 2,91, 2,72 (2s, 3H), 2,90-2,85 (m, 1H), 1,41, 1,36 (2d, $J = 6,7$ Hz, 6,7 Hz, 3H). Az így nyert amint további tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakciók során.

Az (e) szekció szerinti eljárást általánosan alkalmazhatjuk számos A-H általános képletű amin előállítására. Például az utóbbi eljárás szerint, azonban az (S)-1-fenil-etil-amint ekvivalens mennyiségű benzil-aminnal helyettesítve, a megfelelő Boc-származékon keresztül az N-metil-2-(benzil-amino)-N-[2-(2-piridil)-etil]-acetamidot állítottuk elő. A Boc-származék a következő NMR-spektrumot adta: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,60 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8,40 (m, 1H), 7,70-7,00 (m, 7H), 4,55-4,52 és 4,48 (2s, 2H), 3,90 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 3,80-3,55 (m, 2H), 3,10-2,90 (m, 3H), 2,90 (s, 3H), 1,50 3s, 9H).

2. Példa

Az N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -[1(S)-fenil-etil]- N^1 -

-[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-
-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid előállítás

(a) 4-Bróm-4-penténsav

Lítium-diizopropil-amin (319 mmol) tetrahidrofuránnal (800 ml) frissen készült, kevertetett oldatához -78 °C hőmérsékleten cseppenként terc-butil-acetátot (35 g, 301 mmol) adtunk. Ezt követően 2,3-dibróm-1-propént (88,6 g, 443 mmol) adtunk a keverékhez. További 4 órán keresztül folytattuk -78 °C hőmérsékleten a kevertetést. A keveréket telített, vizes ammónium-klorid-oldattal -78 °C hőmérsékleten kvencseltük. A tetrahidrofuránt csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk. Az olajos maradékot etil-acetátban oldottuk. A szerves fázist telített, vizes ammónium-klorid-oldattal (1×), vízzel (1×) és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal (2×) mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd betöményítettük. A maradékot trifluor-ecetsav/metilén-diklorid oldószerkeverékben (1:1, 500 ml) feloldottuk, majd az így nyert oldatot szobahőmérsékleten egy órán át állni hagytuk. Az illékony komponenseket csökkentett nyomás alatt végzett lepárlással eltávolítottuk. A maradékot telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal felvettük. A kapott oldatot két alkalommal metilén-dikloriddal mostuk. A vizes fázist 1 M vizes hidrogén-klorid-oldattal megsavanyítottuk, majd etil-acetáttal kétszer extraháltuk. Az etil-acetátos extraktumot telített, vizes nátrium-klorid-oldattal (1×) mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, szárazra pároltuk, és így a 4-bróm-4-penténsavat (39,7 g, 74 %) nyertük; ¹H-NMR (CDCl₃) δ

11,45 (széles s, 1H), 6,13 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 5,93 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 3,40-3,05 (m, 4H).

(b) 3-(4-Bróm-1-oxo-4-pentenil)-4(*S*)-izopropil-2-oxazolidinon
4-Bróm-4-penténsav (350 mg, 1,96 mmol) és trietil-amin (332 μ l, 2,38 mmol) száraz tetrahidrofuránnal (3,3 ml) készült, -78 °C hőmérsékletre hűtött, kevertetett oldatához nitrogénatmoszféra alatt pivaloil-kloridot (253 μ l, 2,06 mmol) adtunk, és így a megfelelő vegyes anhidrid oldatát állítottuk elő. A keveréket 0 °C hőmérsékletre melegítettük, 1 órán keresztül kevertettük, majd -78 °C hőmérsékletre hűtöttük. Egy másik oldatot készítettünk oly módon, hogy (*S*)-4-izopropil-2-oxazolidinon [230 mg, 1,79 mmol; a vegyület ismertetését lásd: L. N. Pridgen et al., J. Org. Chem., 54, 3231 (1989)] száraz tetrahidrofuránnal (8,9 ml) készült, -45 °C és -50 °C közé hűtött oldatához nitrogénatmoszféra alatt cseppenként butil-lítium 1,6 M-os hexános oldatát (1,1 ml, 1,79 mmol) adtuk. Az utóbbi oldatot -78 °C hőmérsékletre hűtöttük, majd fecskendőn keresztül gyorsan hozzáadtuk az előbbieken említett vegyes anhidrid kevertetett oldatához. Az így nyert keveréket 2 órán keresztül -78 °C hőmérsékleten kevertettük. Miután 0 °C-ra melegedett, a keveréket megosztottuk metilén-diklorid és foszfát-puffer (pH 7) között. A metilén-kloridos fázist elkülönítettük, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal (1 $\times$) és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal (1 $\times$) mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd csökkentett nyomás alatt szárazra pároltuk. A maradékként nyert olajat gyorskromatográfiás úton (SiO_2 , eluens:

etil-acetát/hexán 1:9) tisztítottuk, és így a kívánt 2-oxazolidinon-származékot szintelen olaj formájában (354 mg, 69 %) nyertük. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,67 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 5,54 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 4,50-4,35 (m, 1H), 4,35-4,15 (m, 2H), 3,35--3,05 (m, 2H), 2,90-2,70 (m, 2H), 2,50 (hept d, $J = 3,8$ Hz, 8,6 Hz, 1H), 0,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 3H), 0,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 3H).

(c) 3-(5-Bróm-1,4-dioxo-pentil)-4(S)-izopropil-2-oxazolidinon

Az ugyanennek a Példának a (b) szekciója szerinti 2-oxazolidinon-származék (311,6 mg, 1,08 mmol) acetonitrillel (10 ml) és vízzel (485 μl , 27,0 mmol) készült, hideg (0 °C) és kevertett oldatához átkristályosított *N*-bróm-szukcinimidet (960 mg, 5,39 mmol) adtunk. Az így nyert narancssárga keveréket 0 °C hőmérsékleten 30 percen keresztül kevertettük, majd hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. Egy óra elteltével a reakciókeveréket nátrium-tioszulfát ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) 10 vegyes%-os vizes oldatával kvencseltük, majd etil-acetáttal extraháltuk. Az etil-acetátos extraktumot egymás után vízzel, 10 vegyes%-os, vizes nátrium-tioszulfát-oldattal, vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk. Az extraktumot ezt követően magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. Sárga olajat nyertünk. Az olajat gyorskromatográfiás úton (SiO_2 , eluens: etil-acetát/hexán 3:7) tisztítottuk, és így a bróm-ketont, a 3-(5-bróm-1,4-dioxo-pentil)-4(S)-izopropil-2-oxazolidinont szintelen olaj formájában (320 mg, 97 %) kaptuk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,50-4,35 (m, 1H), 4,35-4,15 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,35-3,20 (m, 2H), 3,05-2,90 (m, 2H), 2,33 (hept d, $J = 3,7$ Hz, 7,0 Hz, 1H), 0,91

(d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,87 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).

(d) 3-[3-(2-Amino-4-tiazolil)-1-oxopropil]-4(S)-izopropil-2-oxazolidinon

Az ugyanezen Példa (c) szekciója szerinti bróm-ke-ton (250 mg, 0,82 mmol) izopropanollal (8,2 ml) készült oldatához tio-karbamidot (312 mg, 4,10 mmol) adtunk. A keveréket 20 per-cen keresztül 50 °C hőmérsékleten kevertettük, majd lehűtöttük és csökkentett nyomás alatt szárazra páro-ltuk. A maradékot felol-dottuk etil-acetátban. Az etil-acetátos oldatot telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal (2×), vízzel (2×) és telí-tett, vizes nátrium-klorid-oldattal (1×) mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd szárazra páro-ltuk. A kívánt amino-tiazolil-származékot szilárd anyagként (197 mg, 85 %) nyertük. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6,16 (s, 1H), 5,37 (széles s, 2H), 4,55-4,35 (m, 1H), 4,35-4,15 (m, 2H), 3,45-3,10 (m, 2H), 3,05-2,80 (m, 2H), 2,35 (hept d, $J = 3,8$ Hz, 7,0 Hz, 1H), 0,90 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,85 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). A terméket további tisztítás nélkül használtuk fel a következő lépésben.

(e) 4(S)-Izopropil-3-{3-{-(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-ami-no]-4-tiazolil}-1-oxo-propil}-2-oxazolidinon

Az ugyanezen példa (d) szekciója szerinti amino-tiazolil-származék (185 mg, 0,65 mmol), diizopropil-etil-amin (205 μl , 1,18 mmol) és 4-(dimetil-amino)-piridin (8 mg, 0,07 mmol) meti-lén-dikloriddal (3,3 ml) készült oldatához szobahőmérsékleten 2,2,2-triklór-etil-klór-formiátot (171 μl , 1,24 mmol) adtunk. A

reakciókeveréket szobahőmérsékleten 1 órán keresztül kevertettük. Ezt követően a keveréket etil-acetáttal meghígítottuk, egymás után telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal (2×), vízzel (3×) és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal (2×) mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatográfiás úton (SiO₂, eluens: etil-acetát/hexán 3:7) tisztítottuk, és így a kívánt terméket (250 mg, 84 %) nyertük. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,27 (széles s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,93 (q_{AB}, J_{AB} = 12,0 Hz, 2H), 4,48-4,38 (m, 1H), 4,32-4,18 (m, 2H), 3,45-3,20 (m, 2H), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,36 (hept d, J = 3,8 Hz, 7,0 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 7,0 Hz, 3H); FAB tömegspektrum, m/z: 458 (M + H)⁺, 480 (M + Na)⁺.

(f) 3-{4-*terc*-Butoxi-4-oxo-2(R)-[2-[(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-amino]-4-tiazolil]-metil}-butil}-4(S)-izopropil-2-oxazolidinon

Az ugyanezen Példa (e) szekciója szerinti termék (615 mg, 1,35 mmol) tetrahydrofuránnal (5,0 ml) készült oldatát hozzáadtuk nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amid (3,1 ml, 3,1 mmol) tetrahydrofuránnal (3,0 ml) készült, -78 °C hőmérsékletre hűtött oldatához. [A nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amid 1 M tetrahydrofurános oldat formájában a következő helyről szerezhető be: Aldrich Chemical Co., Inc., Milwaukee, WI, Amerikai Egyesült Államok.] A keveréket -78 °C hőmérsékleten 40 percen keresztül kevertettük. *terc*-Butil-2-bróm-acetát (435 µl, 2,69 mmol) tetrahydrofuránnal (1 ml) készült oldatát adtuk a



keverékhez, majd ezt követően $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten 1,5 órán keresztül folytattuk a kevertetést. A keveréket telített, vizes ammónium-klorid-oldattal kvencseltük, majd etil-acetáttal meghígítottuk. A szerves fázist elválasztottuk, vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd bepároltuk. A maradékot gyorskromatográfiás úton (SiO_2 , eluens: etil-acetát/hexán 1:4) tisztítottuk, és így a kívánt terc-butil-észtert (459 mg, 60 %) nyertük. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,50 (széles s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,92 (q_{AB} , $J_{AB} = 12,1\text{ Hz}$, 2H), 4,55-4,40 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 4,20-4,05 (m, 2H), 3,10-2,90 (m, 2H), 2,85-2,65 (m, 1H), 2,47-2,38 (m, 1H), 2,32 (hept d, $J = 3,8\text{ Hz}$, 7,0 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,89 (d, $J = 7,0\text{ Hz}$, 3H), 0,87 (d, $J = 7,0\text{ Hz}$, 3H); FAB tömegspektrum, m/z : 572 ($M + H$) $^+$.

(g) A 4- $\{[1(S)$ -(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-amino $\}$ -4-oxo-3(R)- $\{2-[(2,2,2$ -triklór-etoxi)-karbonil-amino]-4-tiazolil $\}$ -metil $\}$ -butánsav-terc-butil-észter védett savamid

Az ugyanezen Példa (f) szekciója szerinti termék (57,5 mg, 0,10 mmol) tetrahidrofuránnal (1,5 ml) és vízzel (0,5 ml) készült oldatát $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre hűtöttük. A lehűtött oldathoz egymást követően 30 %-os vizes hidrogén-peroxid-oldatot (91,3 μl , 0,80 mmol H_2O_2) és lítium-hidroxid-monohidrátot (8,5 mg, 0,20 mmol) adtunk. A keveréket $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten 5 percen keresztül, majd szobahőmérsékleten 2,5 órán át kevertettük. A hidrogén-peroxid feleslegét nátrium-szulfit (Na_2SO_3) 1,5 M-os



vizes oldatának hozzáadásával bontottuk el (ezt kálium-jodid-indikátor segítségével ellenőriztük). A kapott keveréket meghígítottuk vízzel, majd metilén-dikloriddal (3×) mostuk. A vizes fázist 1 M vizes hidrogén-klorid-oldattal megsavanyítottuk, majd etil-acetáttal extraháltuk (3×). Az egyesített etil-acetátos extraktumokat telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd szárazra pároltuk. Így a kívánt monovédett dikarbonsavat, azaz a 2(R)-{[2-[(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-amino]-4-tiazolil]-metil}-bután-dikarbonsav 4-terc-butyl-észterét nyertük. A monovédett dikarbonsavat további tisztítás nélkül alkalmaztuk a következő kapcsolási lépésben.

A monovédett dikarbonsavat (0,10 mmol) feloldottuk *N,N*-dimetil-formamidban (1 ml). Az oldathoz diizopropil-etil-amint (43,8 µl, 0,25 mmol), (benzotriazol-1-il-oxi)-trisz(dimetil-amino)-foszfónium-hexafluorofoszfátot (48 mg, 0,11 mmol) és 2(S)-amino-1-ciklohexil-6-metil-3(R),4(S)-heptán-diol-hidrokloridot (30 mg, 0,11 mmol) adtunk. A keverék pH-ját diizopropil-etil-aminnal 8,5-es értékre állítottuk be. A kapott keveréket szobahőmérsékleten 2,5 órán keresztül kevertettük. Ezt követően a keveréket etil-acetáttal meghígítottuk. A szerves fázist 1 N vizes hidrogén-klorid-oldattal, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatográfiás úton (SiO₂, eluens: etil-acetát/hexán 3:7) tisztítottuk, és így a kívánt, védett amidot (27,9 mg, 40 %) nyertük. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 10,23 (széles s, 1H), 6,66-6,59 (m, 2H), 4,85 (q_{AB} , $J_{AB} = 11,8$ Hz, 2H), 4,55-4,40 (m, 1H), 4,30-4,15 (m, 1H), 3,55-3,43 (m, 1H), 3,35-3,05 (m, 3H), 3,05-2,85 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 1H), 2,43-2,33 (m, 1H), 2,00-1,80 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,70-1,00 (m, 11H), 1,44 (s, 9H), 1,00-0,70 (m, 3H), 0,94 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,85 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

(h) A címvegyület

Az előbbi, védett savamidot (190 mg, 0,28 mmol) trifluor-ecetsav/metilén-diklorid elegyben (1:1, 5 ml) oldottuk, majd a kapott oldatot szobahőmérsékleten egy órán át állni hagytuk. Az oldatot szárazra pároltuk. A maradékot feloldottuk *N,N*-dimetil-formamidban (2 ml). Az *N,N*-dimetil-formamidos oldathoz egymás után diizopropil-etil-amint (97 μ l, 0,55 mmol), (benzotriazol-1-il-oxi)-trisz(dimetil-amino)-foszfónium-hexafluorofoszfátot (159 mg, 0,36 mmol) és (*S*)-*N,N*-dimetil-2-[(1-fenil-etil)-amino]-acetamidot [74 mg, 0,36 mmol; lásd az 1. Példa (a) szekciót] adtunk. Az oldat pH-jának értékét diizopropil-etil-aminnal 8,5-re állítottuk be. Ezt követően a reakciókeveréket 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd meghígítottuk etil-acetáttal. A szerves fázist 1 M vizes hidrogén-klorid-oldattal (1 $\times$), telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal (2 $\times$) és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal (2 $\times$) mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatográfiás úton (SiO_2 , eluens: hexán/etil-acetát/metanol 100:97:3) tisztítottuk, és így sárga olaj formájában (84 mg, 37 %) a címvegyület megfelelő *N*-{2-[(2,2,2-tri-

klór-etoxi)-karbonil}}-származékát nyertük. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (izomerek körülbelül 1,5:1 arányú keveréke) 9,80 (s, 1H), 7,40-7,20 (m, 5H), 6,84 és 6,75 (2d, $J = 8,8$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 6,78 és 6,63 (2s, 1H), 6,10 és 5,15 (2q, $J = 6,9$ Hz, 6,9 Hz, 1H), 4,85 (q_{AB} , $J_{AB} = 11,9$ Hz, 2H), 4,46-4,18 (m, 2H), 3,85-3,05 (m, 5H), 3,05-2,40 (m, 4H), 2,92, 2,87, 2,91 és 2,80 (4s, 6H), 2,00-1,80 (m, 1H), 1,80-1,05 (m, 14H), 1,56- és 1,40 (2d, $J = 6,9$ Hz, 6,9 Hz, 3H), 1,05-0,75 (m, 2H), 0,93 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,84 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); FAB tömegspektrum, m/z : 820 ($M + H$) $^+$, 644 ($M - \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2\text{Cl}_3$) $^+$; $[\alpha]_D^{25} -45,6^\circ$ (c 1,00; metanol). Az utóbbi származék (2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-védőcsoportját a következőképpen távolítottuk el: a vegyületet (645 mg, 0,79 mmol) feloldottuk 1 M vizes hidrogén-klorid-oldat és dioxán elegyében (1:2, 6 ml). Az oldathoz fémcinkport (6,45 g) adtunk. A keveréket szobahőmérsékleten, 4,5 órán keresztül nagyfrekvenciás hanghullámokkal kezeltük. Telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adtunk a keverékhez. A szuszpendált állapotban lévő cinksót kiszűrtük, majd többször etil-acetáttal mostuk. A szűrletben lévő szerves fázist elkülönítettük, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal (2 $\times$) és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal (2 $\times$) mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatográfiás úton (SiO_2 , eluens: metanol/etil-acetát 3:97) tisztítottuk, és így fehér szilárd anyag formájában (438 mg, 86 %) nyertük a címvegyületet; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (rotamerek körülbelül 1,5:1 arányú keveréke) δ 7,38-7,22 (m, 5H), 6,77 és 6,64 (2d, $J = 8,5$ Hz, 8,5 Hz, 1H), 6,27 és 6,23 (2s,

1H), 6,05 és 5,18 (q, J = 6,6 Hz, 6,6 Hz, 1H), 5,40-5,25 (m, 2H), 4,65-4,45 (m, 1H), 4,45-4,18 (m, 1H), 3,85-3,70 (m, 1H), 3,70-3,40 (m, 1H), 3,40-3,10 (m, 3H), 3,10-2,50 (m, 5H), 2,94, 2,88, 2,91 és 2,83 (4s, 6H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,59 és 1,38 (2d, J = 6,8 Hz, 6,8 Hz, 3H, rotamerek), 1,73-1,05 (m, 12H), 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,00-0,75 (m, 2H); FAB tömegspektrum, m/z: 644 (M + H)⁺, 628 (M - Me)⁺; $[\alpha]_D^{25}$ -58,8° (c 1,00; metanol).

A címvegyületet – alternatív módon – a következők szerint is előállítottuk:

Az ugyanezen Példa (f) szekciója szerinti terméket, azaz a 3-{4-terc-Butoxi-4-oxo-2(R)-[2-[(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-amino]-4-tiazolil]-metil}-butil}-4(S)-izopropil-2-oxazolidinont (5,78 g, 10,1 mmol) feloldottuk trifluor-ecetsav/metilén-diklorid (1:1, 50 ml) oldószerkeverékben. Az oldatot előbb 0 °C hőmérsékleten egy órán át, majd szobahőmérsékleten 2,5 órán keresztül kevertettük. Ezt követően az oldatot szárazra pároltuk. A maradékot feloldottuk N,N-dimetil-formamidban (51 ml). Az N,N-dimetil-formamidos oldathoz 0 °C hőmérsékleten egymás után diizopropil-etil-amint (2,1 ml, 12,2 mmol), (benzotriazol-1-il-oxi)-trisz(dimetil-amino)-foszfónium-hexafluorofoszfátot (5,37 g, 12,2 mmol) és (S)-N,N-dimetil-2-[(1-fenil-etil)-amino]-acetamidot (2,40 g, 11,6 mmol) adtunk. Az oldat pH-ját diizopropil-etil-aminnal 8,5-es értékre állítottuk be. A reakciókeveréket előbb 0 °C hőmérsékleten 30 percen át, majd szobahőmérsékleten 3,5 órán keresztül kevertettük. A keveréket meghígítottuk etil-acetáttal. A szerves fázist 1 M vizes hidrogén-

-klorid-oldattal (1×), telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal (2×) és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal (2×) mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatográfiás úton (SiO₂, eluens: hexán/kloroform/metanol 5,5:3,5:1) tisztítottuk, és így a 4-{[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]}-[1(S)-fenil-etil]-amino}-4-oxo-2(R)-{{2-[(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-amino]-4-tiazolil}-metil}-butánsav kívánt, királis acil-oxazolidinon szintontját nyertük (4,84 g, 68 %).

A királis acil-oxazolidinon szintont a következők szerint alakítottuk át a kívánt szintonná.

A királis acil-oxazolidinon szinton (4,22 g, 6,0 mmol) tetrahidrofuránnal (90 ml) és vízzel (30 ml) készült oldatát 0 °C hőmérsékletre hűtöttük. A lehűtött oldathoz egymást követően 30 %-os vizes hidrogén-peroxid-oldatot (4,9 ml, 48,0 mmol H₂O₂) és lítium-hidroxid-monohidrátot (504 mg, 12,0 mmol) adtunk. A keveréket 0 °C hőmérsékleten 30 percen keresztül, majd szobahőmérsékleten 2,5 órán át kevertettük. A hidrogén-peroxid feleslegét szilárd nátrium-szulfit (Na₂SO₃) hozzáadásával bontottuk el. A kapott keveréket meghígítottuk vízzel, 1 N vizes hidrogén-klorid-oldattal megsavanyítottuk, majd etil-acetáttal extraháltuk (3×). Az egyesített etil-acetátos extraktumokat 1 N vizes hidrogén-klorid-oldattal (1×) és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal (2×) mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd szárazra pároltuk. Ily módon a kívánt savamidot, azaz a 4-{[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]}-[1(S)-fenil-etil]-amino}-4-oxo-2(R)-{{2-[(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-amino]-

-4-tiazolil}-metil}-butánsavat nyertük. A savamidot további tisztítás nélkül használtuk fel a következő kapcsolási lépésben.

Az előző lépésben nyert savamidot (6,0 mmol) feloldottuk *N,N*-dimetil-formamidban (48 ml). Az oldathoz diizopropil-etil-amint (1,6 ml, 9,0 mmol) és (benzotriazol-1-il-oxi)-trisz(dimetil-amino)-foszfónium-hexafluorofoszfátot (3,2 g, 7,2 mmol) adtunk. A kapott keveréket 0 °C hőmérsékleten 30 percen keresztül kevertettük. Ezt követően a hűtött oldathoz 2(*S*)-amino-1-ciklohexil-6-metil-3(*R*),4(*S*)-heptán-diol-hidrokloridot (2,0 g, 7,2 mmol) adtunk. Az oldat pH-ját diizopropil-etil-aminnal 8,5-es értékre állítottuk be. A keveréket körülbelül 4,5 óra alatt hagytuk szobahőmérsékletre melegedni, majd meghígítottuk etil-acetáttal (1 liter). A szerves fázist 1 M vizes hidrogén-klorid-oldattal (1×), telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal (2×) és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal (2×) mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatográfiás úton (SiO₂, eluens: etil-acetát/hexán/etanol 6:3:1) tisztítottuk, és így – hexán/dietil-éter 1:1 arányú oldószerkeleggyel végzett eldörzsölés után – a jelen Példa címvegyületének *N*-{2-[(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil]}-származékát (3,2 g, 65 %) nyertük, amely azonos a jelen Példa (h) szekicójának megfelelő származékával. Az utóbbi vegyület (2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-védőcsoportjának eltávolítását ugyanúgy végeztük, mint azt a (h) szekcióban ismertettük. A védőcsoport eltávolítása után a címvegyületet kaptuk.

3. Példa

Az N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -[1(S)-fenil-etil]- N^1 -
-[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-
-2(R)-(1H-imidazol-4-il-metil)-bután-diamin előállítása

(a) 1-(Trifenil-metil)-1H-imidazol-4-propánsav

1H-Imidazol-4-propánsav-metil-észter [32,58 g, 0,21 mol; a vegyület leírását lásd: J. Altman et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 59 (1984)] és trifenil-metil-klorid (64,80 g, 0,23 mol) metilén-dikloriddal készült oldatához szobahőmérsékleten cseppenként trietil-amint (26,73 g, 36,8 ml, 0,26 mol) adtunk. A keveréket 63 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, metilén-dikloriddal meghígítottuk (össztérfogat = 900 ml), vízzel (2×), telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal (1×) és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal (1×) mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd csökkentett nyomás alatt szárazra pároltuk. A maradékot feloldottuk tetrahidrofuran (630 ml) és víz (210 ml) elegyében. Az oldathoz lítium-hidroxid-monohidrátot (22,03 g, 0,52 mol) adtunk. A keveréket szobahőmérsékleten 3 órán keresztül kevertettük. A tetrahidrofuran legnagyobb részét csökkentett nyomás alatt végzett desztillációval eltávolítottuk. A maradékot vízre (1 liter) öntöttük. Az így nyert keverék pH-ját 10 vegyes%-os vizes citromsavoldat hozzáadásával kettős értékre állítottuk be. A keveréket ezt követően metilén-dikloriddal (3×) extraháltuk. A metilén-dikloridos extraktumot 10 vegyes%-os vizes citromsavoldattal és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfát

felett szárítottuk, majd csökkentett nyomás alatt betöményítettük. A maradékot dietil-éterrel eldörzsöltük, és így fehér, szilárd anyag formájában (77,14 g, 96 %) nyertük a kívánt savat; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,67 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,40-7,34 (m, 9H), 7,13-7,08 (m, 6H), 6,66 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,95-2,88 (m, 2H), 2,82-2,76 (m, 2H).

(b) 4(S)-Izopropil-3-{1-oxo-3-[1-(trifenil-metil)-1H-imidazol-4-il]-propil}-2-oxazolidinon

A 2. Példa (b) szekciója szerinti eljárást követtük, amelynek során a megfelelő vegyes anhidrid előállításához a jelen Példa (a) szekciójának termékét (11,5 g, 30,1 mmol) alkalmaztuk; az így nyert vegyes anhidridet ezt követően az (S)-4-izopropil-2-oxazolidinonnal (3,53 g, 27,3 mmol) reagáltattuk, és így halványsárga szilárd anyag formájában (11,38 g, 84 %) nyertük a kívánt terméket; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,36-7,29 (m, 10H), 7,17-7,10 (m, 6H), 6,58 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 4,40 (td, $J = 3,8$ Hz, 7,5 Hz, 1H), 4,29-4,14 (m, 2H), 3,32-3,23 (m, 2H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,33 (hept d, $J = 3,8$ Hz, 6,9 Hz, 1H), 0,89 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,82 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

(c) 3-{1,4-Dioxo-4-(fenil-metoxi)-2(R)-{[1-(trifenil-metil)-1H-imidazol-4-il]-metil}-butil}-4(S)-izopropil-2-oxazolidinon

A 2. Példa (f) szekciója szerinti eljárást követtük, azonban a 2. Példa (e) szekciójának termékét a jelen Példa (b) szekciójának termékével, azaz a 4(S)-izopropil-3-{1-oxo-3-(trifenil-metil)-1H-imidazol-4-il]-propil}-2-oxazolidinonnal

helyettesítettük, illetve *terc*-butil-2-bróm-acetátot benzil-2-bróm-acetáttal helyettesítettük, és így a 2(R)- és a 2(S)-epimerek 8:1 tömegarányú keverékeként nyertük a 3-{1,4-dioxo-4-(benzil-oxi)-2(R)-{[1-(trifenil-metil)-1*H*-imidazol-4-il]-metil}-butil}-4(S)-izopropil-2-oxazolidinont. Az epimerek gyorskromatográfiás úton (SiO₂, eluens: hexán/etil-acetát 1:2) végzett elválasztása a kívánt 2(R)-epimert eredményezte (*R_f* = 0,25; eluens: hexán/etil-acetát 1:2). 2(R)-Epimer: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,34-7,28 (m, 15H), 7,13-7,08 (m, 6H), 6,59 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,55-4,45 (m, 1H), 4,38 (td, *J* = 3,9 Hz, 5,4 Hz, 1H), 4,15-4,10 (m, 2H), 2,97 (dd, *J* = 10,3 Hz, 16,9 Hz, 1H), 2,88 (dd, *J* = 6,3 Hz, 14,3 Hz, 1H), 2,73 (dd, *J* = 7,0 Hz, 14,3 Hz, 1H), 2,59 (dd, *J* = 4,4 Hz, 16,9 Hz, 1H), 2,32 (hept d, *J* = 3,9 Hz, 7,0 Hz, 1H), 0,87 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,85 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

(d) 4-{[1(S)-(Ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-amino}-4-oxo-3(R)-{[1-(trifenil-metil)-1*H*-imidazol-4-il]-metil}-butánsav-benzil-észter

Az ennek a Példának a (c) szekciója szerinti termék (6,67 g, 10,4 mmol) tetrahidrofurán (156 ml) és víz (52 ml) elegyével készült, lehűtött (0 °C) oldatához egymás után 30 %-os vizes hidrogén-peroxid-oldatot (4,70 ml, 41,6 mmol) és lítium-hidroxid-monohidrátot (436 mg, 41,6 mmol) adtunk. A reakciókeveréket előbb 2 órán keresztül 0 °C hőmérsékleten, majd további két órán át szobahőmérsékleten kevertettük. A peroxid feleslegét 0 °C hőmérsékleten nátrium-szulfít (Na₂SO₃) 1 M vizes oldatával

kvencseltük. A tetrahidrofuránt csökkentett nyomás alatt végzett desztillációval eltávolítottuk. A betöményített keveréket vízre (500 ml) öntöttük. A keveréket 10 vegyes%-os citromsav-oldat hozzáadásával megsavanyítottuk, majd etil-acetáttal extraháltuk. Az extraktumot telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd csökkentett nyomás alatt szárazra pároltuk. Így a kívánt, monovédett dikarbonsavat, azaz a 2(R)-{[1-(trifenil-metil)-1*H*-imidazol-4-il]-metil}-bután-dikarbonsav 4-benzil-észterét nyertük. A monovédett dikarbonsavat további tisztítás nélkül használtuk fel a következő kapcsolási lépésben.

Az előbbi monovédett dikarbonsav *N,N*-dimetil-formamiddal (42 ml) készült, lehűtött (0 °C) oldatához 2(S)-amino-1-ciklohexil-6-metil-3(R),4(S)-heptán-diol-hidrokloridot (2,91 g, 10,4 mmol), diizopropil-etil-amint (3,62 g, 28,0 mmol) és (benzotriazol-1-il-oxi)-trisz(dimetil-amino)-foszfónium-hexafluorofoszfátot (4,82 g, 10,9 mmol) adtunk. A keveréket 6 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a keveréket etil-acetáttal meghígítottuk. A szerves fázist 10 vegyes%-os vizes citromsavoldattal (2×), vízzel (1×), telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal (1×) és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd csökkentett nyomás alatt szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatográfiás úton (SiO₂, eluens: hexán/izopropanol 8:1) tisztítottuk, és így fehér, szilárd anyag formájában (6,08 g, 77 %) nyertük a kívánt, védett savamidot; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,42 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,37-7,30 (m, 14H), 7,12-7,05 (m, 6H),

6,54 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,45 (széles d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,11 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 5,06 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 4,43-4,38 (m, 1H), 3,30-2,64 (m, 6H), 2,37 (dd, $J = 4,8$ Hz, 15,6 Hz, 1H), 1,92-0,73 (m, 16H), 0,87 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,69 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

(e) N^1 -[1(S)-(Ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxil-5-metil-hexil]- N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -[1(S)-fenil-etil]-2(R)-{[1-(trifenil-metil)-1H-imidazol-4-il]-metil}-bután-diamid

Az ennek a Példának a (d) szekciója szerinti védett savamid (6,08 g, 8,04 mmol) és 10 %-os palládium/szén katalizátor (600 mg) etanolos (80 ml) keverékét 2,5 órán keresztül hidrogénatmoszféra alatt kevertettük. A keveréket szűrtük, majd a szűrletet csökkentett nyomás alatt szárazra pároltuk. Így fehér, szilárd anyag formájában (5,30 g, 99 %) nyertük a kívánt savamidot, azaz a 4-{[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxil-5-metil-hexil]-amino}-3(R)-{[1-(trifenil-metil)-1H-imidazol-4-il]-metil}-4-oxo-butánsavat.

Az utóbbi savamidot tisztítás nélkül feloldottuk *N,N*-dimetil-formamidban (32 ml), majd 0 °C hőmérsékletre hűtöttük. A lehűtött oldathoz (S)-*N,N*-dimetil-2-[(1-fenil-etil)-amino]-acetamidot [1,66 g, 8,07 mmol; a vegyület ismertetése az 1. Példa (a) szekciójában található], diizopropil-etil-amint (1,42 g, 10,98 mmol) és (benzotriazol-1-il-oxi)-tris(dimetil-amino)-foszfónium-hexafluorofoszfátot (3,00 g, 6,78 mmol) adtunk. A reakciókeveréket előbb 0 °C hőmérsékleten 15 percen keresztül, majd szobahőmérsékleten 5 órán át kevertettük. Ezt követően a

keveréket etil-acetáttal meghígítottuk, egymás után 10 vegyes%-os citromsavoldattal, vízzel, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd csökkentett nyomás alatt szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatográfiás úton (SiO_2 , eluens: etil-acetát/metanol 10:1) tisztítottuk, és így sárga, szilárd anyag formájában (3,60 g, 65 %) nyertük a kívánt terméket; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (rotamerek körülbelül 1:1 arányú keveréke δ 7,46 és 7,23 (2d, $J = 1,1$ Hz, 1,1 Hz, 1H), 7,40-7,20 (m, 14H), 7,15-7,00 (m, 6H), 6,84-6,69 (m, 1H), 6,71 és 6,64 (2d, $J = 1,1$ Hz, 1,1 Hz, 1H), 6,01 és 5,19 (2q, $J = 6,9$ Hz, 6,9 Hz, 1H), 4,48-4,18 (m, 1H), 4,33, 3,14 és 3,84 (2d és q_{AB} , $\Delta v = 21,5$ Hz, $J = 16,2$ Hz, 16,2 Hz, 17,8 Hz, 2H), 3,42-2,57 (m, 7H), 2,96, 2,88, 2,87 és 2,82 (4s, 6H), 1,96-1,03 (m, 16H), 1,56 és 1,35 (2d, $J = 6,9$ Hz, 6,9 Hz, 3H), 0,89, 0,88, 0,83 és 0,74 (4d, $J = 6,6$ Hz, 6,7 Hz, 6,5 Hz, 6H).

(f) A címvegyület

Az ennek a Példának az (e) szekciója szerinti termék (3,60 g, 4,21 mmol) és 10 tömeg%-os palládium-hidroxid/szén katalizátor (1,44 g) etanolos (50 ml) keverékét hidrogénatmoszféra alatt (345 kPa, 50 psi) Parr-féle hidrogénező berendezésben 2 napon keresztül rázattuk. A keveréket szűrtük. A szűrletet csökkentett nyomás alatt betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton (SiO_2 , eluens: etil-acetát/metanol 10:1) tisztítottuk, és így fehér, szilárd anyag formájában nyertük a címvegyületet; $^1\text{H-NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] rotamerek 1,5:1,0 arányú keveréke)

δ 7,72 és 7,61 (2d, $J = 8,4$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,54 és 7,50 (2 széles s, 1H), 7,41-7,21 (m, 5H), 6,83 és 6,77 (2 széles s, 1H), 5,76 és 5,15 (2q, $J = 7,2$ Hz, 6,8 Hz, 1H), 4,24, 4,12, 3,78 és 3,43 (4d, $J = 16,1$ Hz, 18,0 Hz, 18,0 Hz, 16,1 Hz, 2H), 4,08 (széles s, 1H), 3,20-2,95 (m, 2H), 2,92-2,68 (m, 2H), 2,87, 2,82, 2,77 és 2,74 (4s, 6H), 2,67-2,46 (m, 2H), 2,34 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,83-0,98 (m, 16H), 1,45 és 1,31 (2d, $J = 6,8$ Hz és 7,2 Hz, 3H), 0,84 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,72 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), FAB tömegspektrum, m/z : 612 ($M + H$)⁺, 634 ($M + Na$)⁺; $[\alpha]_D^{25} -59,1^\circ$ (c 1,02; metanol).

4. Példa

Az N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -[1(S)-fenil-etil]- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxil-5-metil-hexil]-2(R)-(4-tiazolil-metil)-bután-diamid előállítás

(a) 4(S)-Izopropil-3-[1-oxo-3-(4-tiazolil)-propil-2-oxazolidinon

A 2. Példa (c) szekciója szerinti bróm-ke-ton (7,12 g, 23,3 mmol) tetrahidrofuránnal (120 ml) készült, kevertetett oldatához tioformamidot (8,52 g, 0,14 mol) adtunk. A keveréket 5 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a keveréket meghígítottuk dietil-éterrel, 10 vegyes%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, végül csökkentett nyomás alatt szárazra pároltuk, és ennek eredményeképpen a 4(S)-izopropil-3-[1-oxo-3-(4-tiazolil)-propil]-2-oxazolidinont (3,8 g, 61 %)

nyertük; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,75 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,47-4,40 (m, 1H), 4,30-4,16 (m, 2H), 3,46-3,36 (m, 2H), 3,28-3,17 (m, 2H), 2,45-2,28 (m, 1H), 0,90 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,86 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

(b) 3-[4-*terc*-Butoxi-1,4-dioxo-2(R)-(4-tiazolil-metil)-butil]-4(S)-izopropil-2-oxazolidinon

Az ennek a Példának az (a) szekciója szerinti terméket (825 mg, 3,07 mmol) a 2. Példa (f) szekciójában ismertetett eljárás szerint, *terc*-butil-2-bróm-acetáttal sztereoszelektíven alkileztük, és így a kívánt 3-[4-*terc*-butoxi-1,4-dioxo-2(R)-(4-tiazolil-metil)-butil]-4(S)-izopropil-2-oxazolidinon ($R_f = 0,25$, eluens: etil-acetát/hexán 1:2) és a megfelelő 2(S)-epimer ($R_f = 0,41$, eluens: etil-acetát/hexán 1:2) 7:1 arányú keverékét nyertük. Az elvégzett gyorskromatográfia (SiO_2 , etil-acetát/hexán 1:2) fehér, szilárd anyag formájában (882 mg, 75 %) eredményezte a tiszta, kívánt vegyületet; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,75 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,62-4,5 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,29-4,20 (m, 2H), 3,19 (dd, $J = 6,4$ Hz, 14,2 Hz, 1H), 3,02 (dd, $J = 7,5$ Hz, 14,2 Hz, 1H), 2,84 (dd, $J = 9,8$ Hz, 16,6 Hz, 1H), 2,49 (dd, $J = 4,7$ Hz, 16,6 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H), 0,95 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,92 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).

(c) 4-{[1(S)-(Ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxil-5-metil-hexil]-amino}-4-oxo-3(R)-(4-tiazolil-metil)-butánsav-*terc*-butil-észter

Az utóbbi 2-oxazolidinon-származékot (4,02 g, 10,5 mmol) a 2. Példa (g) szekciójában ismertetett eljárás szerint lítium-

-hidroxid/hidrogén-peroxid reagenssel reagáltattuk, és így a (2) általános képletű, monovédett dikarbonsavat, azaz a 2(R)--(4-tiazolil-metil)-bután-disav 4-terc-butil-észterét nyertük. Az utóbbi vegyületet ezt követően a 2. Példa (g) szekciójában ismertetett eljárás szerint 2(S)-amino-1-ciklohexil-6-metil-3(R),4(S)-heptán-diol-hidrokloriddal (3,21 g, 11,5 mmol) kapcsoltuk, és így fehér, szilárd anyag formájában (3,75 g, 72 %) a kívánt, védett savamidot állítottuk elő; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,70 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,40-4,25 (m, 2H), 3,40-2,70 (m, 6H), 2,40 (dd, $J = 4,4$ Hz, 16,8 Hz, 1H), 1,95-1,10 (m, 17H), 1,40 (s, 9H), 0,90 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,80 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

(d) A címvegyület

Az ennek a Példának a (c) szekciója szerinti termék (3,7 g, 7,45 mmol) metilén-dikloriddal (30 ml) készült, lehűtött (0°C) oldatához nitrogénatmoszféra alatt trifluor-ecetsavat (6 ml) adtunk. A beadagolást követően a reakciókeveréket 5,5 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően 0°C hőmérsékleten a trifluor-ecetsav újabb részletét (6 ml) adtuk a reakciókeverékhez. A keveréket 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a keveréket dietil-éterrel meghígítottuk, majd csökkentett nyomás alatt szárazra pároltuk. Ennek eredményeképpen a megfelelő, védőcsoport nélküli savamidot (4,70 g) nyertük.

Az utóbbi vegyületet további tisztítás nélkül használtuk fel a következő kapcsolási lépésben.

Az utóbbi vegyületet (1,50 g, 3,40 mmol) feloldottuk *N,N*-dimetil-formamidban (18 ml). Az oldathoz egymás után (benzotriazol-1-il-oxi)-trisz(dimetil-amino)-foszfónium-hexafluorofoszfátot (1,80 g, 4,08 mmol), (*S*)-*N,N*-dimetil-2-[(1-fenil-etil)-amino]-acetamidot [0,98 g, 4,76 mmol; a vegyület ismertetése az 1. Példa (a) szekciójában található] és diizopropil-etil-amint (7,78 ml, 10,2 mmol) adtunk. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten 16 órán keresztül kevertettük. Ezt követően a keveréket etil-acetáttal meghígítottuk, egymás után telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd csökkentett nyomás alatt betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás úton (SiO₂, eluens: etanol/etil-acetát/hexán 1:5:5) tisztítottuk, és így fehér, szilárd anyag formájában (857 mg, 40 %) nyertük a címvegyületet; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (rotamerek körülbelül 1:1 arányú keveréke δ 8,79 és 8,76 (2s, 1H), 7,37-7,18 (m, 6H), 7,07 (széles d, J = 8 Hz, 1H), 6,05 és 5,12 (2q, J = 7,0 Hz, 7,0 Hz, 1H), 4,40 és 4,20 (2m, 1H), 4,37, 3,24 és 3,85, 3,73 (4d, J = 16,2 Hz, 16,2 Hz, 17,9 Hz, 17,9 Hz, 2H), 3,50-3,10 (m, 5H), 2,93, 2,92, 2,90 és 2,87 (4s, 6H), 2,67 (dd, J = 10,2 Hz, 17 Hz, 1H), 2,54 (dd, J = 4,8 Hz, 17 Hz, 1H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,85-1,50 (m, 1H), 1,59 és 1,36 (2d, J = 6,9 Hz, 7,1 Hz, 3H), 1,45-1,10 (m, 8H), 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,91 és 0,84 (2d, J = 6,5 Hz, 6,6 Hz, 3H); FAB tömegspektrum, m/z: 629 (M + H)⁺, 651 (M + Na)⁺; [α]_D²⁵ -55,3° (c 1,00; metanol).

5. Példa

Az N^4 -(ciklohexil-metil)- N^4 -(2-morfolino-2-oxo-etil)- N^1 -[1(S)-
-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-
-(ciklopropil-metil)-bután-diamid előállítás

(a) 3-(3-Ciklopropil-1-oxo-propil)-4(S)-izopropil-2--oxazoli-
dion

Vegyesanhidrid-oldatot készítettünk oly módon, hogy 4-pen-
ténsav (12,3 ml, 120 mmol) és N-metil-morfolin (15,4 ml, 140
mmol) lehűtött (0 °C) oldatához nitrogénatmoszféra alatt körül-
belül 5 perc alatt pivaloil-kloridot (14,8 ml, 120 mmol) ada-
goltunk, majd a keveréket 30 percen keresztül 0 °C hőmérsékle-
ten kevertettük. Ezzel egyidejűleg egy második oldatot készí-
tettünk, amelynek során nitrogénatmoszféra alatt (S)-4-izopro-
pil-2-oxazolidinon (12,9 g, 100 mmol) száraz tetrahidrofuránnal
(300 ml) készült, -78 °C hőmérsékletre hűtött, kevertetett
oldatához körülbelül 45 perc alatt cseppenként 1,4 M-os, he-
xános butil-lítium-oldatot (71 ml, 100 mmol) adtunk. (Megjegy-
zés: a kevertetést rögzített, mechanikus keverővel végeztük.)
Miután 15 percen keresztül -78 °C hőmérsékleten folytattuk a
kevertetést, az utóbbi oldatot -78 °C hőmérsékleten, körülbelül
20 perc alatt fecskendővel hozzáadtuk a vegyes anhidrid
kevertetett oldatához. A keveréket ugyanezen a hőmérsékleten
további 30 percen keresztül kevertettük. Telített, vizes am-
mónium-klorid-oldatot (50 ml) adtunk hozzá, majd a keveréket
hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezt követően vízzel (300
ml) meghígítottuk. A szerves fázist elkülönítettük. A vizes fá-
zist etil-acetáttal (3×) extraháltuk. Az egyesített szerves fá-

zisokat nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd csökkentett nyomás alatt szárazra pároltuk. Olajos maradék formájában a 4(S)-izopropil-3-(1-oxo-4-pentenil)-2-oxazolidinont kaptuk.

Az utóbbi olajat feloldottuk diazo-metán 0,4 M-os dietil-éteres oldatának 175 ml-nyi mennyiségében. A kapott oldatot 0 °C hőmérsékletre hűtöttük. A lehűtött oldathoz palládium(II)-acetátot (112 mg, 0,5 mmol) adtunk. Az oldat erőteljesen pezsgett. Amikor a buborékfejlődés abbamaradt, további palládium(II)-acetátot (112 mg, 0,5 mmol) és újabb éteres diazometán-oldatot (175 ml) adtunk a keverékhez, majd hagytuk, hogy a pezsgés alábbhagyjon. Az utóbbi hozzáadást további két alkalommal megismételtük. (A hozzáadott diazo-metán-oldat össztérfogata 700 ml volt). A keveréket diatómaföldön szűrtük keresztül. A szűrletet csökkentett nyomás alatt betöményítettük. A maradék nyert olajat kromatográfiás úton (SiO₂, eluens: etil-acetát/hexán 1:4), majd desztillációval [100 °C 6,67 Pa (0,05 mm Hg) nyomáson] tisztítottuk, és így a kívánt 3-(3-ciklopropil-1-oxo-propil)-2-oxazolidinon-származékot (20,0 g, 89 %) nyertük; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 4,41 (komplex m, 1H), 4,28 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 3,4 Hz, 8,8 Hz, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 1,55 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 0,91 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,89 (m, 1H), 0,43 (m, 2H), 0,08 (m, 2H).

(b) 3-[4-terc-Butoxi-1,4-dioxo-2(R)-(ciklopropil-metil)-butil]-4(S)-izopropil-2-oxazolidinon

Diizopropil-amin (15,0 ml, 106 mmol) száraz tetrahidrofuránnal készült, lehűtött (0 °C) oldatához butil-lítium 1,4 M-os

hexános oldatát (70,0 ml, 97,6 mmol) adtuk. A keveréket 15 per-
cen keresztül 0 °C hőmérsékleten kevertettük, majd az oldatot
-78 °C-ra hűtöttük. A lehűtött oldathoz körülbelül 45 perc
alatt hozzáadtuk a jelen Példa (a) szekciója szerinti termék
(20,0 g, 88,8 mmol) tetrahidrofuránnal (40 ml) készült oldatát.
A keveréket egy órán keresztül -78 °C hőmérsékleten kevertet-
tük. Ezt követően a keverékhez előbb 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-
hidro-2(1*H*)-pirimidinont (23,6 ml, 195 mmol) adtunk, majd 10
perc alatt *terc*-butil-2-bróm-acetát (15,1 ml 93,2 mmol) tetra-
hidrofuránnal (20 ml) készült oldatát adtuk az előbbiekhöz. A
reakciókeveréket 1,5 órán keresztül -78 °C hőmérsékleten kever-
tettük, majd telített, vizes ammónium-klorid-oldattal kvencsel-
tük, és ezt követően hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. A
keveréket etil-acetáttal (250 ml) meghígítottuk. A szerves ré-
teget elkülönítettük, 5 vegyes%-os vizes citromsavoldattal
(3×), telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal (2×)
és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, nátrium-
-szulfát felett szárítottuk, majd csökkentett nyomás alatt szá-
razra pároltuk. A maradékként nyert olajat etil-acetát/hexán
oldószerelegyből kristályosítottuk, és így színtelen kristályok
formájában kaptuk a kívánt oxazolidin-származékot (21,7 g, 72
%); olvadáspont: 104-105 °C; $[\alpha]_D^{23} + 52,8^\circ$ (*c* 1,02; kloroform).

(c) 3(*R*)-(Ciklopropil-metil)-4-{[1(*S*)-(ciklohexil-metil)-
-2(*R*),3(*S*)-dihidroxil-5-metil-hexil]-amino}-4-oxo-butánsav-
-*terc*-butil-észter védett amid

A 2. Példa (g) szekció szerinti eljárást követve a jelen

Példa (b) szekciója szerinti terméket (10,2 g, 30 mmol) lítium-hidroxid/hidrogén-peroxid reagenssel reagáltattuk, és így szintelen olaj formájában (6,65 g, 97 %) a kívánt monovédett dikarbonsavat, azaz a 2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-dikarbonsav 4-terc-butil-észterét nyertük; $[\alpha]_D^{23} + 16,1^\circ$ (c 2,61; kloroform).

Az utóbbi vegyületet (2,39 g, 10,5 mmol) a 2. Példa (g) szekció szerinti kapcsolási eljárást követve 2(S)-amino-1-ciklohexil-6-metil-3(R),4(S)-heptán-diol-hidroklorid ekvivalens mennyiségével kapcsoltuk, és etil-acetát/hexán oldószerkelegetből végzett kristályosítást követően fehér, kristályos anyag formájában (3,74 g, 78 %) a kívánt, védett savamidot nyertük; olvadáspont: 138-139 °C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,87 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,41 (széles s, 1H), 4,32 (dt, J = 4,4 Hz, 9,1 Hz, 1H), 3,22 (széles s, 2H), 2,68-2,39 (m, 2H), 2,00-1,10 (komplex m, 22H), 1,44 (s, 9H), 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 0,83 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,75-0,65 (m, 1H), 0,48 (m, 2H), 0,08 (széles m, 1H).

(d) A címvegyület

A védőcsoport eltávolítása érdekében a jelen Példa (c) szekciója szerinti terméket (329 mg, 0,72 mmol) trifluor-ecetsav (1,2 ml) vízmentes metilén-dikloriddal (2,4 ml) készült oldatával reagáltattuk 10 percen keresztül 0 °C hőmérsékleten, majd ezt követően 1,5 órán át szobahőmérsékleten. Az illékony komponenseket csökkentett nyomás alatt lepároltuk, és így egy nyersterméket (369 mg) nyertünk. A nyersterméket dietil-éterrel többször eldörzsöltük, amelynek eredményeként fehér, szilárd

anyag formájában (193 mg, 67 %) kaptuk a 3(R)-(ciklopropil-metil)-4-{[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-amino}-4-oxo-butánsavat.

Az utóbbi vegyületet (125 mg, 0,31 mmol), 4-{2-[(ciklohexil-metil)-amino]-1-oxo-etil]-morfolint (94,5 mg, 0,39 mmol; a vegyület ismertetését lásd az 1. Példában) és diizopropil-etil-amint (69,1 mg, 0,53 mmol) *N,N*-dimetil-formamidban (1,6 ml) oldottunk. Az oldathoz (benzotriazol-1-il-oxi)-trisz(dimetil-amino)-foszfónium-hexafluorofoszfátot (153 mg, 0,35 mmol) adtunk. A reakciókeveréket 100 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd etil-acetáttal meghígítottuk, és ezt követően egymás után 1 M vizes hidrogén-klorid-oldattal, vízzel, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd csökkentett nyomás alatt szárazra pároltuk. A maradékot gyorskromatográfiás úton (SiO₂, eluens: etil-acetát) tisztítottuk, és így fehér, szilárd anyag formájában (175 mg, 90 %) nyertük a címvegyületet; ¹H-NMR (CDCl₃) δ (rotamerek >4:1 arányú keveréke) főrotamer: 6,42 (széles d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,25-4,11 (m, 1H), 3,85 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,77-3,65 (m, 4H), 3,65-3,54 (m, 2H), 3,50-3,39 (m, 2H), 3,32-3,11 (m, 4H), 2,97-2,81 (m, 1H), 2,74-2,64 (m, 2H), 1,99-0,97 (m, 29H), 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,77-0,62 (m, 1H), 0,53-0,41 (m, 2H), 0,16-0,04 (m, 2H); FAB tömegspektrum, m/z: 620 (M + H)⁺, 642 (M + Na)⁺; [α]_D²⁵ -22,8° (c 1,00; metanol).



A megfelelő köztitermékek alkalmazása esetén a 2., 3., 4. és 5. Példa szerinti kapcsolási és védőcsoport-eltávolítási eljárásokat felhasználhatjuk további (1) általános képletű vegyületek előállítására, például azoknak a vegyületeknek a szintézisére, amelyek a következő Példa táblázatában egyedileg kerülnek feltüntetésre.

6. Példa

A plazmarenin vizsgálata

Az (1) általános képletű vegyületeknek a humán renint gátló képességét a plazmarenin-vizsgálat segítségével igazolhatjuk. A vizsgálatot a következők szerint végezzük. A tesztvegyületet (azaz az inhibitort) dimetil-szulfoxidban oldjuk (1 mM törzsoldat), majd meghígítjuk 270 mM 2-(N-morfolino)-etánszulfonsav és 1 % humán szérumalbumin vizes pufferoldatával (pH 5,85; amely az alábbiakban megadott RIA kit instrukcióinak megfelelően dimercaprolt és 8-hidroxi-kinolin-szulfátot is tartalmaz), és így olyan vizsgálati keveréket nyerünk, amelyben a végső dimetil-szulfoxid-tartalom 1 térfogat%.

A szubsztrát (angiotenzinogén) és az enzim (renin) forrásként poolozott (összegyűjtött) humán plazmát alkalmazunk. A reakciót úgy indítjuk meg, hogy az 1 % dimetil-szulfoxid vizsgálati pufferben lévő, különböző koncentrációjú inhibitor 50 µl-éhez 50 µl poolozott humán plazmát adunk. A plazmarenin-aktivitást a pH 6,0 értéken, 37 °C hőmérsékleten végzett kétórás inkubációt követően létrejött angiotenzin I mennyiségének meghatározásával mérjük.



Az angiotenzin I kvantitatív meghatározását izotópos immunológiai kimutatással (radioimmunoassay) végezzük (RIA kit: New England Nuclear-Dupont, Mississauga, Ontario, Kanada). A renin enzimaktivitását a létrejött angiotenzin I ng-jainak formájában fejezzük ki (ng/ml/2 óra). A reakció gátlásának mértékét a létrejött angiotenzin I-nek az inhibitor nélkül előállított kontrollra vonatkoztatott mennyiségéből határozzuk meg. Az IC_{50} értékek, azaz a tesztvegyületeknek az enzimaktivitás 50 %-os gátlásához szükséges moláris koncentrációinak a kiszámításához nemlineáris regressziós analízist alkalmazunk.

Ebben a vizsgálatban az (1) általános képletű vegyületek bemutatott IC_{50} értékei a 10^{-6} - 10^{-9} mol tartományba esnek. A következő 1.táblázatban példaszerűen bemutatjuk az (1) általános képletű vegyület esetén nyert eredményeket.

1.TÁBLÁZAT

	(1) általános képletű vegyület	FAB/MS (M + H) ⁺	IC_{50} (nM)
1.	N^4 -benzil- N^4 -(2-morfolino-2-oxo-etil)- - N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)- -dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklo- propil-metil)-bután-diamid	614	94
2.	N^4 -benzil- N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo- -etil]- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)- -2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]- -2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid	572	56



1. TÁBLÁZAT (folytatás)

	(1) általános képletű vegyület	FAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
3.	N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ⁴ - -(2-fenil-etil)-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil- -metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil- -hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután- -diamid	586	59
4.	N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ⁴ - -(3-fenil-propil)-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil- -metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil- -hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután- -diamid	600	220
5.	N ⁴ -benzil-N ⁴ -{2-[metil-(1,1-dimetil- -etil)-amino]-2-oxo-etil}-N ¹ -[1(S)- -(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidro- xi-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklopropil-me- til)-bután-diamid	614	290
6.	N ⁴ -benzil-N ⁴ -[2-(metil-amino)-2-oxo- -etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)- -2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]- -2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid	558	350
7.	N ⁴ -(2-amino-2-oxo-etil)-N ⁴ -benzil-N ¹ - -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)- -dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklo- propil-metil)-bután-diamid	544	395
8.	N ⁴ -benzil-N ⁴ -{2-[(metoxi)-metil-amino]- -2-oxo-etil}-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-me- til)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-he- xil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután- -diamid	588	66



1.TÁBLÁZAT (folytatás)

	(1) általános képletű vegyület	FAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
9.	N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ⁴ -(2-naftil-metil)-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid	622	66
10.	N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ⁴ -[(4-metoxi-fenil)-metil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid	602	440
11.	N ⁴ -benzil-N ⁴ -[2-(diethyl-amino)-2-oxo-etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid	600	140
12.	N ⁴ -benzil-N ⁴ -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid	663	34
13.	N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ⁴ -(2-piridil-metil)-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid	573	120
14.	N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ⁴ -(3-piridil-metil)-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid	573	350



1. TÁBLÁZAT (folytatás)

	(1) általános képletű vegyület	FAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
15.	N ⁴ -{2-{metil-{2-[metil-(morfolino-kar-bonil)-amino]-etil}-amino}-2-oxo-etil]- -N ⁴ -[1(S)-fenil-etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklo-hexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-me-til-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)- -metil]-bután-diamid	800	0,5
16.	N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ⁴ - -[1(R)-fenil-etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohe-xil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil- -hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután- -diamid	586	460
17.	N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ⁴ - -[1(S)-fenil-etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohe-xil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil- -hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután- -diamid	586	34
18.	N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ⁴ - -[1(S)-(1-naftil-etil)-N ¹ -[1(S)-(ciklo-hexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-me-til-hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bu- tán-diamid	636	170
19.	N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ⁴ - -[2(R)-fenil-propil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohe-xil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil- -hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután- -diamid	600	69



1. TÁBLÁZAT (folytatás)

	(1) általános képletű vegyület	FAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
20.	N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ⁴ - -[2(S)-fenil-propil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohe- xil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil- -hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután- -diamid	600	37
21.	N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ⁴ - -(2-metil-2-fenil-propil)-N ¹ -[1(S)- -(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidro- xi-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklopropil-me- til)-bután-diamid	614	150
22.	N ⁴ -[1(S)-fenil-etil]-N ⁴ -{2-{metil-[2- -(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo- -etil}-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)- -2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]- -2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid	677	20
23.	N ⁴ -{2-{[2-(dimetil-amino)-etil]-metil- -amino}-2-oxo-etil}-N ⁴ -[1(S)-fenil- -etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)- -2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]- -2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid	643	26
24.	N ⁴ -{2-{[2-(dietyl-amino)-etil]-metil- -amino}-2-oxo-etil}-N ⁴ -[1(S)-fenil- -etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)- -2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]- -2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid	671	61



1. TÁBLÁZAT (folytatás)

	(1) általános képletű vegyület	FAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
25.	N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ⁴ - -[1(S)-fenil-etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohe- xil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-me- til-hexil]-2(R)-propil-bután-diamid	574	34
26.	N ⁴ -benzil-N ⁴ -{2-{metil-[2-(2-piridil)- -etil]-amino}-2-oxo-etil}-N ¹ -[1(S)- (ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi- 5--metil-hexil]-2(R)-propil-bután- diamid	651	29
27.	N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ⁴ - -[1(S)-fenil-etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohe- xil--metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5- metil--hexil]-2(R)-(1H-imidazol-4-il- metil)--bután-diamid	612	6
28.	N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ⁴ - -[1(S)-fenil-etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohe- xil--metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-me- til--hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)- metil]-bután-diamid	644	1,3
29.	N ⁴ -benzil-N ⁴ -{2-{metil-[2-(4-piridil)- -etil]-amino}-2-oxo-etil}-N ¹ -[1(S)- (ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi- 5--metil-hexil]-2(R)-(ciklopropil-me- til)--bután-diamid	663	68
30.	N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ⁴ - -[1(S)-fenil-etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohe- xil--metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-me- til--hexil]-2(R)-(4-tiazolil-metil)-bu- tán--diamid	629	2,5

1.TÁBLÁZAT (folytatás)

	(1) általános képletű vegyület	FAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
31.	N ⁴ -(ciklohexil-metil)-N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid	578	13
32.	N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ⁴ -[1(S)-fenil-etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(S)-(2-tienil-metil)-bután-diamid	628	13
33.	N ⁴ -[1(S)-fenil-etil]-N ⁴ -(2-morfolino-2-oxo-etil)-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid	628	120
34.	N ⁴ -benzil-N ⁴ -(2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil)-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(S)-(2-tienil-metil)-bután-diamid	705	13
35.	N ⁴ -(ciklohexil-metil)-N ⁴ -(2-morfolino-2-oxo-etil)-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid	620	8
36.	N ⁴ -(ciklohexil-metil)-N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(4-tiazolil-metil)-bután-diamid	621	1,5

1.TÁBLÁZAT (folytatás)

	(1) általános képletű vegyület	FAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
37.	N ⁴ -(ciklohexil-metil)-N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(S)-(2-tiazolil-metil)-bután-diamid	621	1,6
38.	N ⁴ -[1(S)-ciklohexil-etil]-N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid	592	8,3
39.	N ⁴ -(ciklohexil-metil)-N ⁴ -(2-morfolino-2-oxo-etil)-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)--2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]--2(S)-(2-tiazolil-metil)-bután-diamid	663	1,6
40.	N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ⁴ -[2(S)-fenil-propil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(S)-(2-tiazolil-metil)-bután-diamid	643	6,7
41.	N ⁴ -benzil-N ⁴ -(2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil)-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5--metil-hexil]-2(S)-(2-tiazolil-metil)--bután-diamid	706	3,5
42.	N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ⁴ -[1(S)-fenil-etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(S)-hidroxi-2-(1,5,5-trimetil-2--oxo-pirrolidin-3(S)-il)-etil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-metil-bután-diamid	621	1,5

1.TÁBLÁZAT (folytatás)

	(1) általános képletű vegyület	FAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
43.	N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ⁴ - -[1(S)-fenil-etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohe- xil--metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-(3- ciklopropil-propil)]-2(R)-[(2-amino-4- tiazolil)-metil]-bután-diamid	628	6,8
44.	N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ⁴ -[1- (S)-fenil-etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil- metil)-2(S)-hidroxi-2-(1,5,5-trimetil- 2--oxo-pirrolidin-3(S)-il)-etil]-2(R)- -[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-di- amid	683	2,4
45.	N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ⁴ - -[1(S)-fenil-etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohe- xil--metil)-2(R)-hidroxi-3-(1-metil- etoxi)--3-oxo-propil]-2(R)-[(2-amino-4- tiazolil)-metil]-bután-diamid	644	16
46.	N ⁴ -(ciklohexil-metil)-N ⁴ -{2-{metil-[2- -(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo- -etil}-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)- -2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]- -2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid	669	12
47.	N ⁴ -(ciklohexil-metil)-N ⁴ -[2-(dimetil- -amino)-2-oxo-etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohe- xil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil- -hexil]-2(R)-[(2-metil-4-tiazolil)-me- til]-bután-diamid	635	18,5

1.TÁBLÁZAT (folytatás)

	(1) általános képletű vegyület	FAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
48.	N ⁴ -(ciklohexil-metil)-N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid	636	0,9
49.	N ⁴ -(ciklohexil-metil)-N ⁴ -(2-morfolino-2-oxo-etil)-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid	678	1,5
50.	N ⁴ -(ciklohexil-metil)-N ⁴ -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid	727	2,2
51.	N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ⁴ -[2-(2-piridil)-etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid	587	145
52.	N ⁴ -benzil-N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid	630	3

1. TÁBLÁZAT (folytatás)

	(1) általános képletű vegyület	FAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
53.	N ⁴ -benzil-N ⁴ -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}-N ¹ -[1(S)- -(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(4-tiazolil-metil)-bután-diamid	706	2,5
54.	N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ⁴ - -[1(S)-fenil-etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(2-tiazolil-metil)-bután-diamid	629	4
55.	N ⁴ -(ciklohexil-metil)-N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(fenil-metil)-bután-diamid	614	16
56.	N ⁴ -{{1(S),2(R),4(S)- és 1(R),2(S),4(R)- -{biciklo[2.2.1]hept-2-il}-metil}-N ⁴ - -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(4-tiazolil-metil)-bután-diamid	633	2
57	N ⁴ -benzil-N ⁴ -{2-{metil[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}-N ¹ -[1(S)- -(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid	721	1

1.TÁBLÁZAT (folytatás)

	(1) általános képletű vegyület	FAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
58.	N ⁴ -(ciklohexil-metil)-N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(3-piridil-metil)-bután-diamid	615	10
59.	N ⁴ -(ciklohexil-metil)-N ⁴ -(2-morfolino-2-oxo-etil)-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(3-piridil-metil)-bután-diamid	658	10
60.	N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ⁴ -(2-fenil-etil)-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid	644	5
61.	N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ⁴ -[2(S)-fenil-propil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid	658	3,5
62.	N ⁴ -{2-[4-(metoxi-metoxi)-piperidinil]-2-oxo-etil}-N ⁴ -(ciklohexil-metil)-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid	736	3

1.TÁBLÁZAT (folytatás)

	(1) általános képletű vegyület	FAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
63.	N ⁴ -[1(S)-ciklohexil-etil]-N ⁴ -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo- -etil}-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)- -2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]- -2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]- -bután-diamid	741	1
64.	N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ⁴ - -(2-piridil-metil)-N ¹ -[1(S)-(ciklohe- xil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil- -hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)- -metil]-bután-diamid	631	10
65.	N ⁴ -(ciklohexil-metil)-N ⁴ -{2-{metil-[2- -(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo--etil}- N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)--2(R)- hidroxi-3-[(1-metil-1H-tetrazol--5-il)- tio]-propil}-2(R)-[(2-amino-4--tiazol- lil)-metil]-bután-diamid	769	45
66.	N ⁴ -(ciklohexil-metil)-N ⁴ -{2-{metil-[2- -(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo--etil}- N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)--2(R),3(S)- dihidroxi-5-metil-hexil]--2(R)-(3- piridil-metil)-bután-diamid	706	10
67.	N ⁴ -(ciklohexil-metil)-N ⁴ -(2-morfolino- -2-oxo-etil)-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil- -metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil- -hexil]-2(R)-(2-piridil-metil)-bután- -diamid	657	4

1. TÁBLÁZAT (folytatás)

	(1) általános képletű vegyület	FAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
68.	N ⁴ -(ciklohexil-metil)-N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(2-piridil-metil)-bután-diamid	615	4
69.	N ⁴ -(ciklopentil-metil)-N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(3-piridil-metil)-bután-diamid	601	32
70.	N ⁴ -(cikloheptil-metil)-N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(3-piridil-metil)-bután-diamid	630	7
71.	N ⁴ -(ciklopentil-metil)-N ⁴ -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid	713	1
72	N ⁴ -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}-N ⁴ -(2-tienil-metil)-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid	727	2

1.TÁBLÁZAT (folytatás)

	(1) általános képletű vegyület	FAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
73.	N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ⁴ - -[(3,5-dimetil-fenil)-metil]-N ¹ -[1(S)- -(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihid- roxi-5--metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4- -tiazolil)-metil]-bután-diamid	658	3
74.	N ⁴ -(ciklohexil-metil)-N ⁴ -(2-{metil-[2- -(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo--etil)- N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)--2(R)- hidroxi-3-(1-metil-etoxi)-3-oxo- -propil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)- -metil]-bután-diamid	727	18
75.	N ⁴ -(2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]- -amino}-2-oxo-etil)-N ⁴ -[1(S)-fenil- -etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)- -2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]- -2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]- -bután-diamid	735	1
76.	N ⁴ -(ciklohexil-metil)-N ⁴ -(2-{metil-[2- -(3-piridil)-etil]-amino}-2-oxo--etil)- N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)--2(R),3(S)- dihidroxi-5-metil-hexil]--2(R)-[(2- amino-4-tiazolil)-metil]- -bután-diamid	727	0,4
77.	N ⁴ -(ciklohexil-metil)-N ⁴ -(2-{metil-[2- -(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo--etil)- N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)--2(R)- hidroxi-3-(1-metil-etoxi)-3-oxo--pro- pil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)- -metil]-bután-diamid	711	36

1. TÁBLÁZAT (folytatás)

	(1) általános képletű vegyület	FAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
78.	N ⁴ -(cikloheptil-metil)-N ⁴ -[2-(dimetil- -amino)-2-oxo-etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklo- hexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5- -metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tia- zolil)-metil]-bután-diamid	650	0,6
79.	N ⁴ -(2-furil-metil)-N ⁴ -{2-{metil-[2-(2- -piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}-N ¹ - -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)- -dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2- -amino-4-tiazolil)-metil]- -bután-diamid	711	1
80.	N ⁴ -(ciklopentil-metil)-N ⁴ -(2-morfolino- -2-oxo-etil)-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil- -metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil- -hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)- -metil]-bután-diamid	664	2
81.	N ⁴ -(cikloheptil-metil)-N ⁴ -{2-{metil-[2- -(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}- -N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)- -2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]- -2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]- -bután-diamid	742	1
82.	N ⁴ -[(2-fluor-fenil)-metil]-N ⁴ -{2- -{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}- -2-oxo-etil}-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil- -metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil- -hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)- -metil]-bután-diamid	739	3

1.TÁBLÁZAT (folytatás)

	(1) általános képletű vegyület	FAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
83.	N ⁴ -(ciklohexil-metil)-N ⁴ -{2-{metil-{2-[metil-(morfolino-karbonil)-amino]-etil}-amino}-2-oxo-etil}-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidrox-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid	792	0,35
84.	N ⁴ -(2-etil-butil)-N ⁴ -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid	715	3
85.	N ⁴ -(ciklopentil-metil)-N ⁴ -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid	622	1
86.	N ⁴ -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}-N ⁴ -(2-tiazolil-metil)-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid	728	6
87.	N ⁴ -(2-ciklopentil-etil)-N ⁴ -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid	727	2

1. TÁBLÁZAT (folytatás)

	(1) általános képletű vegyület	FAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
88.	N ⁴ -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]- -amino}-2-oxo-etil}-N ⁴ -[(3-metil-2- -tienil)-metil]-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil- -metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil- -hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)- -metil]-bután-diamid	741	4
89.	N ⁴ -(3-furil-metil)-N ⁴ -{2-{metil-[2-(2- -piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}-N ¹ - -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)- -dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2- -amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid	711	3
90.	N ⁴ -(ciklohexil-metil)-N ⁴ -{2-[metil-(2- -morfolino-etil)-amino]-2-oxo-etil}-N ¹ - -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)- -dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2- -amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid	735	0,5
91.	N ⁴ -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]- -amino}-2-oxo-etil}-N ⁴ -(1-propil- -butil)-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)- -2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]- -2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]- -bután-diamid	729	8
92.	N ⁴ -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]- -amino}-2-oxo-etil}-N ⁴ -(2-propil- -pentil)-N ¹ -[1(S)-(ciklohexil-metil)- -2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]- -2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]- -bután-diamid	727	2

1.TÁBLÁZAT (folytatás)

	(1) általános képletű vegyület	FAB/MS (M + H) ⁺	IC ₅₀ (nM)
93.	N ⁴ -{2-[metil-(2-morfolino-etil)-amino]- -2-oxo-etil}-N ⁴ -[1(S)-fenil-etil]-N ¹ - -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)- -dihidroxil-5-metil-hexil]-2(R)-[(2- -amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid	743	2

További (1) általános képletű vegyületek:

N⁴-(2-etil-2-metil-butil)-N⁴-{2-[metil-[2-(2-piridil)-etil]-
-amino]-2-oxo-etil}-N¹-[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-di-
hidroxil-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-
-diamid,

N⁴-[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N⁴-[1(S)-fenil-etil]-N¹-[1(S)-
-(ciklohexil-metil)-2(S)-hidroxil-5-metil-hexil]-2(R)-(4-tiazo-
lil-metil)-bután-diamid,

N⁴-[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N⁴-[1(S)-fenil-etil]-N¹-[1(S)-
-(ciklohexil-metil)-2(S)-hidroxil-5-metil-hexil]-2(S)-(2-tiazo-
lil-metil)-bután-diamid,

N⁴-(ciklohexil-metil)-N⁴-[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N¹-[1-
(S)-(ciklohexil-metil)-2(S)-hidroxil-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-
-pirrolidin-3(S)-il)-etil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-
-bután-diamid,

N^4 -(ciklohexil-metil)- N^4 -(2-morfolino-2-oxo-etil)- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(S)-hidroxi-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-pirrolidin-3(S)-il)-etil]-2(R)-(4-tiazolil-metil)-bután-diamid,

N^4 -(ciklohexil-metil)- N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(S)-hidroxi-3-ciklopropil-propil]-2(S)-(2-tiazolil-metil)-bután-diamid,

N^4 -(ciklohexil-metil)- N^4 -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(S)-hidroxi-3-ciklopropil-propil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid,

N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -[1(S)-fenil-etil]- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(S)-hidroxi-4-metil-pentil]-2(R)-(4-tiazolil-metil)-bután-diamid,

N^4 -(ciklohexil-metil)- N^4 -(2-morfolino-2-oxo-etil)- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(S)-hidroxi-4-metil-pentil]-2(S)-(2-tiazolil-metil)-bután-diamid,

N^4 -(ciklohexil-metil)- N^4 -(2-morfolino-2-oxo-etil)- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R)-hidroxi-3-(1-metil-etoxi)-3-oxo-propil]-2(R)-(4-tiazolil-metil)-bután-diamid,

N^4 -(ciklohexil-metil)- N^4 -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R)-hidroxi-3-(1-metil-etoxi)-3-oxo-propil]-2(S)-(2-tiazolil-metil)-bután-diamid,

N^4 -benzil- N^4 -{2-[4-(metoxi-metoxi)-1-piperidinil]-2-oxo-etil}- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid,



N^4 -{2-{metil-[2-(3-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}- N^4 -[1(S)-
-fenil-etil]- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-
-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid,

N^4 -{2-[metil-(2-piridil-metil)-amino]-2-oxo-etil}- N^4 -[1(S)-fe-
nil-etil]- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-
-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid,

N^4 -{2-{metil-[3-(2-piridil)-propil]-amino}-2-oxo-etil}- N^4 -[1-
-(S)-fenil-etil]- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihid-
roxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-
-diamid,

N^4 -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}- N^4 -(2-
-piridil-metil)- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihid-
roxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-
-diamid,

N^4 -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}- N^4 -(3-
-piridil-metil)- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihid-
roxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-
-diamid,

N^4 -[(1-metil-ciklohexil)-metil]- N^4 -{2-{metil-[2-(2-piridil)-
-etil]-amino}-2-oxo-etil}- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3-
(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-me-
til]-bután-diamid,

N^4 -[2-(4-hidroxi-1-piperidinil)-2-oxo-etil]- N^4 -(ciklohexil-me-
til)- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-
-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid,

N^4 -{2-[metil-(3-morfolino-3-oxo-propil)-amino]-2-oxo-etil}- N^4 -
-[1(S)-fenil-etil]- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihid-
roxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-di-
amid,

N^4 -{2-{metil-[2-(4-metil-1-piperazinil)-etil]-amino}-2-oxo-
-etil}- N^4 -[1(S)-fenil-etil]- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-
-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil-2(R)-[(2-amino-4-tiazo-
lil)-metil]-bután-diamid.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Egy (1) általános képletű vegyület vagy a vegyület egy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sója, amelynek képletében

A jelentése $R^3R^4NC(O)CH_2$ általános képletű csoport, amelyben

(a) R^3 jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport, és

R^4 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy rövid szénláncú cikloalkil-, fenilcsoporttal vagy egy olyan heterociklusos gyűrűvel – a továbbiakban: Het csoport – egyszeresen helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport, amelyben a Het csoport helyettesítetlen, monoszubsztituált vagy diszubsztituált, öt- vagy hattagú gyűrű, amely a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül egy vagy két heteroatomot tartalmaz, és amelyben az egyes helyettesítők egymástól függetlenül a következő csoportból kerülnek kiválasztásra: rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkoxics csoport, halogénatom, aminos- vagy (rövid szénláncú alkil)-amino-csoport; vagy

(b) R^3 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, és

R^4 jelentése R^5R^6N-Alk általános képletű csoport, amelyben

R^5 és R^6 mindegyikének jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport, és

Alk jelentése egy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogén két hidrogénatomjának eltávolításával kialakuló, két vegyértékű alkán-diil-csoport; vagy

(c) R^3 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, és

R^4 jelentése $R^{5A}R^{6A}N$ -Alk általános képletű csoport, amelyben

R^{5A} jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, és

R^{6A} jelentése piperidino-karbonil-, morfolino-karbonil-, tiomorfolino-karbonil-, piperazino-karbonil- vagy 4-(rövid szénláncú alkil)-1-piperazinil-karbonil-csoport; vagy

(d) R^3 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, és

R^4 jelentése $QC(O)(CH_2)_m$ általános képletű csoport, amelyben

Q jelentése piperidino-, morfolino-, tiomorfolino-, piperazino- vagy 4-(rövid szénláncú alkil)-1-piperazinil-csoport, és

m értéke 1 vagy 2; vagy

(e) R^3 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, és

R^4 jelentése rövid szénláncú alkoxics csoport; vagy

(f) R^3 és R^4 azzal a nitrogénatommal együttesen, amelyhez kapcsolódnak, pirrolidino-, piperidino-, 4-hidroxil-1-piperidinil-, 4-[(rövid szénláncú alkoxi)-(rövid szénláncú alkoxi)]-1-piperidinil-, morfolino-, tiomorfolino-, piperazino- vagy 4-(rövid szénláncú alkil)-1-piperazinil-csoportot

alkotnak;

R¹ jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport vagy rövid szénláncú alkilcsoport, amelyet a következő szubsztituensek egyike egyszeresen helyettesít: rövid szénláncú cikloalkil-, 1-(rövid szénláncú alkil)-(rövid szénláncú cikloalkil)-, biciklo[2.2.1]hept-2-il-, fenil-, 2-(rövid szénláncú alkil)-fenil-, 2-(rövid szénláncú alkoxi)-fenil-, 2-halogén-fenil-, 4-(rövid szénláncú alkil)-fenil-, 4-(rövid szénláncú alkoxi)-fenil-, 4-halogén-fenil-, 3,5-di(rövid szénláncú alkil)-fenil-, (3,4-metilén-dioxi)-fenil-, 1-naftil-, 2-naftil- vagy Het csoport, ahol

Het jelentése a jelen igénypontban meghatározott;

R² jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, (rövid szénláncú cikloalkil)-metil-, benzil- vagy Het-CH₂ általános képletű csoport, ahol

Het jelentése a jelen igénypontban meghatározott; és

B NHCH(R⁷)CH(OH)-Z általános képletű csoport, amelynek képletében

R⁷ jelentése rövid szénláncú alkil-, (rövid szénláncú cikloalkil)-metil-, benzil-, [4-(rövid szénláncú alkil)-fenil]-metil-, [4-(rövid szénláncú alkoxi)-fenil]-metil- vagy (4-halogén-fenil)-metil-csoport, és

Z jelentése rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú cikloalkil-, (rövid szénláncú cikloalkil)-metil-csoport, C(O)OR⁸ általános képletű csoport, amelyben

R⁸ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, (a) általános képletű csoport, amelyben

R^9 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, és
 R^{10} és R^{11} mindegyikének jelentése hidrogénatom,
rövid szénláncú alkil-, [(1-metil-1*H*-tetra-
zol-5-il)-tio]-metil-csoport vagy $CH(OH)R^{12}$
általános képletű csoport, amelyben

R^{12} jelentése rövid szénláncú alkil- vagy
rövid szénláncú cikloalkilcsoport,

azzal a megkötéssel, hogy 1.) az R^7 szubsztituenst hordozó
szénatom (*S*)-konfigurációval rendelkezik, 2.) amennyiben *Z*
jelentése rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú cikloal-
kil-, (rövid szénláncú cikloalkil)-metil-csoport vagy a
jelen igénypontban meghatározott (a) általános képletű
csoport, akkor az $NHCH(R^7)CH(OH)$ általános képletű cso-
portban a hidroxilcsoportot hordozó aszimmetriás szénatom
(*S*)-konfigurációval rendelkezik, 3.) amennyiben *Z* jelenté-
se olyan $C(O)OR^8$ általános képletű csoport, amelyben R^8
jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, vagy ha *Z* jelenté-
se [(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)-tio]-metil-csoport, akkor
az $NHCH(R^7)CH(OH)$ általános képletű csoportban a hidroxil-
csoportot hordozó aszimmetriás szénatom (*R*)-konfiguráció-
val rendelkezik, és 4.) amennyiben *Z* jelentése olyan
 $CH(OH)R^{12}$ általános képletű csoport, amelyben R^{12} jelentése
rövid szénláncú alkil- vagy rövid szénláncú cikloalkilcso-
port, akkor az $NHCH(R^7)CH(OH)$ általános képletű csoportban
és a *Z* csoportban a hidroxilcsoportokat hordozó aszimmet-
riás szénatomok – az előbbi sorrendnek megfelelően – (*R*)-
és (*S*)-konfigurációval rendelkeznek;

valamint azzal a további megkötéssel, hogy az R^2 csoportot hordozó szénatom (R)-konfigurációval rendelkezik, kivéve ha R^2 jelentése olyan $\text{CH}_2\text{-Het}$ általános képletű csoport, amelyben a Het csoport a metilénecsoporthoz kapcsolódó pontnál nitrogénatommal rendelkezik, és/vagy a Het csoport a metilénecsoporthoz kapcsolódó pontnál lévő atom – szén- vagy nitrogénatom – mellett kénatomot tartalmaz, és ennek a kivételnek az esetében az R^2 csoportot hordozó szénatom (S)-konfigurációval rendelkezik.

2. Egy 1. igénypont szerinti vegyület vagy a vegyület egy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sója, amelynek képletében

- A jelentése $R^3R^4\text{NC(O)CH}_2$ általános képletű csoport, amelyben
- (a) R^3 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, és
 R^4 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport vagy fenilcsoporttal vagy egy Het csoporttal – Het jelentése az 1. igénypontban meghatározott – egyszeresen helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport; vagy
 - (b) R^3 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, és
 R^4 jelentése $R^5R^6\text{N-Alk}$ általános képletű csoport, amelyben
 R^5 és R^6 mindegyikének jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, és
Alk jelentése az 1. igénypontban meghatározott; vagy
 - (c) R^3 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, és
 R^4 jelentése $R^{5A}R^{6A}\text{N-Alk}$ általános képletű csoport,

amelyben

R^{5A} jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, és

R^{6A} jelentése piperidino-karbonil-, morfolino-karbonil- vagy 4-metil-1-piperazinil-karbonil-csoport; vagy

(d) R³ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, és

R⁴ jelentése 2-morfolino-2-oxo-etil-, 3-morfolino-3-oxo-propil- vagy 3-(4-metil-1-piperazinil)-3-oxo-propil-csoport; vagy

(e) R³ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, és

R⁴ jelentése rövid szénláncú alkoxics csoport; vagy

(f) R³ és R⁴ azzal a nitrogénatommal együttesen, amelyhez kapcsolódnak, pirrolidino-, piperidino-, 4-(metoxi-metoxi)-1-piperidinil-, morfolino-, tiomorfolino- vagy 4-metil-1-piperazinil-csoportot alkotnak;

R¹ jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport vagy rövid szénláncú alkilcsoport, amelyet a következő szubsztituensek egyike egyszeresen helyettesít: rövid szénláncú cikloalkil-, 1-(rövid szénláncú alkil)-(rövid szénláncú alkil)-, biciklo[2.2.1]hept-2-il-, fenil-, 2-metil-fenil-, 2-fluor-fenil-, 4-metil-fenil-, 4-metoxi-fenil-, 4-klór-fenil-, 4-fluor-fenil-, 3,5-dimetil-fenil-, 3,4-(metilén-dioxi)-fenil-, 1-naftil-, 2-naftil- vagy Het csoport, ahol

Het jelentése a fentiekben meghatározott;

R² jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, (rövid szénláncú cikloalkil)-metil-, benzil-, 1H-imidazol-2-il-metil-, 1H-

-imidazol-4-il-metil-, (1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-metil-, 2-tienil-metil-, 2-oxazolil-metil-, 4-oxazolil-metil-, 2-tiazolil-metil-, 4-tiazolil-metil-, (2-metil-4-tiazolil)-metil-, (2-amino-4-tiazolil)-metil-, [2-(metil-amino)-4-tiazolil]-metil-, 2-piridil-metil- vagy 3-piridil-metil-csoport; és

B jelentése az 1. igénypontban meghatározott.

3. Egy 2. igénypont szerinti vegyület vagy a vegyület egy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sója, amelynek képletében

A jelentése $R^3R^4NC(O)CH_2$ általános képletű csoport, amelyben

R^3 jelentése metil-, etil- vagy propilcsoport, és

R^4 jelentése metil-, etil-, propil-, 1,1-dimetil-etil-, 2-(dimetil-amino)-etil-, 2-(dietil-amino)-etil-csoport vagy Het-(CH₂)_n általános képletű csoport, amelyben

Het jelentése 2-pirrolil-, 2-furil-, 2-tienil-, 1*H*-imidazol-2-il, 1*H*-imidazol-4-il-, 2-izoxazolil-, 2-tiazolil-, 4-tiazolil-, 2-amino-4-tiazolil-, morfolino-, 4-metil-1-piperazinil-, 2-piridil-, 3-piridil-, 4-piridil- vagy 2-pirimidinil-csoport, és

n értéke 1, 2 vagy 3; vagy

R^3 jelentése metilcsoport, és

R^4 jelentése 2-[metil-(morfolino-karbonil)-amino]-etil- vagy 2-{metil-[(4-metil-1-piperazinil)-

-karbonil]-amino}-etil-csoport; vagy

R³ jelentése metilcsoport, és

R⁴ jelentése 3-morfolino-3-oxo-propil- vagy 3-(4-metil-1-piperazinil)-3-oxo-propil-csoport; vagy

R³ jelentése metilcsoport, és

R⁴ jelentése metoxicssoport; vagy

R³ és R⁴ azzal a nitrogénatommal együttesen, amelyhez kapcsolódnak, pirrolidino-, piperidino-, 4-hid-roxi-1-piperidinil-, 4-(metoxi-metoxi)-1-piperi-dinil-, morfolino- vagy 4-metil-1-piperazinil-csoportot alkotnak;

R¹ jelentése 2-metil-propil-, 2-etil-butil-, 1-propil-butil-, 2-propil-pentil-, ciklopentil-metil-, 2-ciklopentil-etil-, ciklohexil-metil-, (S)-1-ciklohexil-etil-, 2-ciklohexil-etil-, cikloheptil-metil-, (1-metil-ciklohexil)-metil-, (1-metil-cikloheptil)-metil-, (biciklo[2.2.1]hept-2-il)-metil-, benzil-, (S)-1-fenil-etil-, 2-fenil-etil-, (R vagy S)-2-fenil-propil-, 2-metil-2-fenil-propil-, 3-fenil-propil-, (2-fluor-fenil)-metil-, (2-metil-fenil)-metil-, (4-metoxi-fenil)-metil-, (4-klór-fenil)-metil-, (4-fluor-fenil)-metil-, (3,5-dimetil-fenil)-metil-, 1-naftil-metil-, (S)-[1-(1-naftil)-etil]-, 2-naftil-metil-, 2-pirro-lil-metil-, 1H-imidazol-2-il-metil-, 1H-imidazol-4-il-me-til-, 2-piridil-metil-, 3-piridil-metil-, 2-furil--metil-, 3-furil-metil-, 2-tienil-metil-, (3-metil-2-tienil)-metil-, 2-oxazolil-metil-, 4-oxazolil-metil-, 2-tiazolil-metil-vagy (2-amino-4-tiazolil)-metil-csoport;

R² jelentése propil-, 2-metil-propil-, ciklopropil-metil-, ciklopentil-metil-, ciklohexil-metil-, benzil-, 1*H*-imidazol-2-il-metil-, 1*H*-imidazol-4-il-metil-, (1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-metil-, 2-tienil-metil-, 2-oxazolil-metil-, 4-oxazolil-metil-, 2-tiazolil-metil-, 4-tiazolil-metil-, (2-metil-4-tiazolil)-metil-, (2-amino-4-tiazolil)-metil-, [2-(metil-amino)-4-tiazolil]-metil-, 2-piridil-metil- vagy 3-piridil-metil-csoport; és

B [1(*S*)-(2-metil-propil)-2(*S*)-hidroxi-5-metil-hexil]-amino-, [1(*S*)-(ciklohexil-metil)-2(*S*)-hidroxi-5-metil-hexil]-amino-, {1(*S*)-[(4-metoxi-fenil)-metil]-2(*S*)-hidroxi-5-metil-hexil}-amino-, [1(*S*)-(ciklohexil-metil)-2(*S*)-hidroxi-4-metil-pentil]-amino-, [1(*S*)-(ciklohexil-metil)-2(*S*)-hidroxi-(3-ciklopropil-propil)]-amino-, [1(*S*)-(2-metil-propil)-2(*R*),3(*S*)-dihidroxi-5-metil-hexil]-amino-, [1(*S*)-(ciklohexil-metil)-2(*R*),3(*S*)-dihidroxi-5-metil-hexil]-amino-, {1(*S*)-[(4-metoxi-fenil)-metil]-2(*R*),3(*S*)-dihidroxi-5-metil-hexil}-amino-, [1(*S*)-(2-metil-propil)-2(*R*),3(*S*)-dihidroxi-(3-ciklopropil-propil)]-amino-, [1(*S*)-(ciklohexil-metil)-2(*R*),3(*S*)-dihidroxi-(3-ciklopropil-propil)]-amino-, [1(*S*)-(fenil-metil)-2(*R*),3(*S*)-dihidroxi-(3-ciklopropil-propil)]-amino-, {1(*S*)-[(4-metoxi-fenil)-metil]-2(*R*),3(*S*)-dihidroxi-(3-ciklopropil-propil)]-amino-, [1(*S*)-(ciklohexil-metil)-2(*R*)-hidroxi-3-(1-metil-etoxi)-3-oxo-propil]-amino-, [1(*S*)-(ciklohexil-metil)-2(*S*)-hidroxi-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-pirrolidin-3(*S*)-il)-etil]-amino- vagy {1(*S*)-(ciklohexil-metil)-2(*R*)-hidroxi-3-[(1-me-

til-1*H*-tetrazol-5-il)-tio]-propil)-amino-csoport.

4. Egy 3. igénypont szerinti vegyület vagy a vegyület egy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sója, amelynek képletében

A jelentése $R^3R^4NC(O)CH_2$ általános képletű csoport, amelyben

R^3 jelentése metilcsoport, és

R^4 jelentése metil-, 2-(dimetil-amino)-etil-, 2-(diethyl-amino)-etil-, 2-(2-pirrolil)-etil-, 2-(2-furil)-etil-, 2-(1*H*-imidazol-2-il)-etil-, 2-(1*H*-imidazol-4-il)-etil-, 2-(2-tiazolil)--etil-, 2-morfolino-etil-, 2-(2-piridil)--etil-, 2-(3-piridil)-etil-, 2-(4-piridil)--etil- vagy 2-(2-pirimidinil)-etil-csoport; vagy

R^3 jelentése metilcsoport, és

R^4 jelentése 2-[metil-(morfolino-karbonil)-amino]-etil-csoport; vagy

R^3 jelentése metilcsoport, és

R^4 jelentése metoxicssoport; vagy

R^3 és R^4 azzal a nitrogénatommal együttesen, amelyhez kapcsolódnak, pirrolidino-, piperidino-, 4-hid-roxi-1-piperidinil-, 4-(metoxi-metoxi)-1-piperidinil-, morfolino- vagy 4-metil-1-piperazinil-csoportot alkotnak;

R^1 jelentése 2-etil-butil-, 1-propil-butil-, 2-propil-pentil-, ciklopentil-metil-, 2-ciklopentil-etil-, ciklohexil-metil-, (S)-1-ciklohexil-etil-, cikloheptil-metil-, (bi-ciklo[2.2.1]hept-2-il)-metil-, benzil-, (S)-1-fenil-etil-,

2-fenil-etil-, (S)-2-fenil-propil-, (R)-2-fenil-propil-, (2-fluor-fenil)-metil-, (2-metil-fenil)-metil-, (3,5-dimetil-fenil)-metil-, 1-naftil-metil-, 2-furil-metil-, 3-furil-metil-, 2-tienil-metil-, (3-metil-2-tienil)-metil- vagy 2-tiazolil-metil-csoport;

R² jelentése propil-, tiazolil-ciklopropil-metil-, 1H-imidazol-4-il-metil-, (1-metil-1H-imidazol-4-il)-metil-, 2-tienil-metil-, 2-oxazolil-metil-, 4-oxazolil-metil-, 2-tiazolil-metil-, 4-tiazolil-metil-, (2-metil-4-tiazolil)-metil- vagy (2-amino-4-tiazolil)-metil-csoport; és

B [1(S)-(ciklohexil-metil)-2(S)-hidroxi-5-metil-hexil]-amino-, [1(S)-(ciklohexil-metil)-2(S)-hidroxi-(3-ciklopropil-propil)]-amino-, [1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxil-(3-ciklopropil-propil)]-amino-, [1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxil-5-metil-hexil]-amino-, [1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R)-hidroxi-3-(1-metil-etoxi)-3-oxo-propil]-amino- vagy [1(S)-(ciklohexil-metil)-2(S)-hidroxi-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-pirrolidin-3(S)-il)-etil]-amino-csoport.

5. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amely a következő vegyületekből álló csoportból kerül kiválasztásra:

N⁴-benzil-N⁴-(2-morfolino-2-oxo-etil)-N¹-[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxil-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid;

N⁴-benzil-N⁴-[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]-N¹-[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxil-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid;

N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -(2-fenil-etil)- N^1 -[1(S)-
-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-
-(ciklopropil-metil)-bután-diamid;

N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -(3-fenil-propil)- N^1 -[1(S)-
-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-
-(ciklopropil-metil)-bután-diamid;

N^4 -benzil- N^4 -{2-[metil-(1,1-dimetil-etil)-amino]-2-oxo-etil}- N^1 -
-[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-
-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid;

N^4 -benzil- N^4 -[2-(metil-amino)-2-oxo-etil]- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-
-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklopropil-
-metil)-bután-diamid;

N^4 -(2-amino-2-oxo-etil)- N^4 -benzil- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-
-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-
-bután-diamid;

N^4 -benzil- N^4 -{2-[(metoxi)-metil-amino]-2-oxo-etil}- N^1 -[1(S)-
-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-
-(ciklopropil-metil)-bután-diamid;

N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -(2-naftil-metil)- N^1 -[1(S)-
-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-
-(ciklopropil-metil)-bután-diamid;

N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -[(4-metoxi-fenil)-metil]-
- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-
-hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid;

N^4 -benzil- N^4 -[2-(dietyl-amino)-2-oxo-etil]- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid;

N^4 -benzil- N^4 -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid;

N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -(2-piridil-metil)- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid;

N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -(3-piridil-metil)- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklo-propil-metil)-bután-diamid;

N^4 -{2-{metil-{2-[metil-(morfolino-karbonil)-amino]-etil}-amino}-2-oxo-etil]- N^4 -[1(S)-fenil-etil]- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -[1(R)-fenil-etil]- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid;

N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -[1(S)-fenil-etil]- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid;

N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -[1(S)-(1-naftil-etil)- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid;



N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -[2(R)-fenil-propil]- N^1 -
-[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-
-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid;

N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -[2(S)-fenil-propil]- N^1 -
-[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-
-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid;

N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -(2-metil-2-fenil-propil)-
- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-
-hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid;

N^4 -[1(S)-fenil-etil]- N^4 -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-
-2-oxo-etil}- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-
-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid;

N^4 -{2-{[2-(dimetil-amino)-etil]-metil-amino}-2-oxo-etil}- N^4 -
-[1(S)-fenil-etil]- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihid-
roxi-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid;

N^4 -{2-{[2-(dietyl-amino)-etil]-metil-amino}-2-oxo-etil}- N^4 -
-[1(S)-fenil-etil]- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihid-
roxi-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid;

N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -[1(S)-fenil-etil]- N^1 -[1(S)-
-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-
-propil-bután-diamid;

N^4 -benzil- N^4 -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-
-etil}- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-
-hexil]-2(R)-propil-bután-diamid;



N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -[1(S)-fenil-etil]- N^1 -[1(S)-
-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-
-(1H-imidazol-4-il-metil)-bután-diamid;

N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -[1(S)-fenil-etil]- N^1 -[1(S)-
-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-
-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -benzil- N^4 -{2-{metil-[2-(4-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}-
- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-
-hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid;

N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -[1(S)-fenil-etil]- N^1 -[1(S)-
-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(4-
-tiazolil-metil)-bután-diamid;

N^4 -(ciklohexil-metil)- N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^1 -
-[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-
-2(R)-(ciklopropilmetil)-bután-diamid;

N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -[1(S)-fenil-etil]- N^1 -[1(S)-
-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(S)-(2-
-tienil-metil)-bután-diamid;

N^4 -[1(S)-fenil-etil]- N^4 -(2-morfolino-2-oxo-etil)- N^1 -[1(S)-(cik-
lohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklo-
propil-metil)-bután-diamid;

N^4 -benzil- N^4 -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}-
- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-
-hexil]-2(S)-(2-tienil-metil)-bután-diamid;

N^4 -(ciklohexil-metil)- N^4 -(2-morfolino-2-oxo-etil)- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid;

N^4 -(ciklohexil-metil)- N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(4-tiazolil-metil)-bután-diamid;

N^4 -(ciklohexil-metil)- N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(S)-(2-tiazolil-metil)-bután-diamid;

N^4 -[1(S)-ciklohexil-etil]- N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid;

N^4 -(ciklohexil-metil)- N^4 -(2-morfolino-2-oxo-etil)- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(S)-(2-tiazolil-metil)-bután-diamid;

N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -[2(S)-fenil-propil]- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(S)-(2-tiazolil-metil)-bután-diamid;

N^4 -benzil- N^4 -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(S)-(2-tiazolil-metil)-bután-diamid;

N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -[1(S)-fenil-etil]- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(S)-hidroxi-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-pirrolidin-3(S)-il)-etil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-metil-bután-diamid;

N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -[1(S)-fenil-etil]- N^1 -[1(S)-
-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-(3-ciklopropil-pro-
pil)]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -[1(S)-fenil-etil]- N^1 -[1(S)-
-(ciklohexil-metil)-2(S)-hidroxi-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-pir-
rolidin-3(S)-il)-etil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bu-
tán-diamid;

N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -[1(S)-fenil-etil]- N^1 -[1(S)-
-(ciklohexil-metil)-2(R)-hidroxi-3-(1-metil-etoxi)-3-oxo-pro-
pil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -(ciklohexil-metil)- N^4 -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-
-2-oxo-etil}- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-
-metil-hexil]-2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid;

N^4 -(ciklohexil-metil)- N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^1 -
-[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-
-2(R)-[(2-metil-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -(ciklohexil-metil)- N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^1 -
-[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-
-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -(ciklohexil-metil)- N^4 -(2-morfolino-2-oxo-etil)- N^1 -[1(S)-(cik-
lohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-
-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -(ciklohexil-metil)- N^4 -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-
-2-oxo-etil}- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-
-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -[2-(2-piridil)-etil]- N^1 -
 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-
 -2(R)-(ciklopropil-metil)-bután-diamid;

N^4 -benzil- N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^1 -[1(S)-(ciklohe-
 xil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-
 -tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -benzil- N^4 -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}-
 N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-
 -hexil]-2(R)-(4-tiazolil-metil)-bután-diamid;

N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -[1(S)-fenil-etil]- N^1 -[1(S)-
 -(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(2-
 -tiazolil-metil)-bután-diamid;

N^4 -(ciklohexil-metil)- N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^1 -
 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-
 -2(R)-(fenil-metil)-bután-diamid;

N^4 -{{1(S),2(R),4(S)- és 1(R),2(S),4(R)-{biciklo[2.2.1]hept-2-
 -il}-metil}}- N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^1 -[1(S)-(ciklo-
 hexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(4-tia-
 zolil-metil)-bután-diamid;

N^4 -benzil- N^4 -{2-{metil[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}-
 N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-
 -hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -(ciklohexil-metil)- N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^1 -
 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-
 -2(R)-(3-piridil-metil)-bután-diamid;

N^4 -(ciklohexil-metil)- N^4 -(2-morfolino-2-oxo-etil)- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(3-piridil-metil)-bután-diamid;

N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -(2-fenil-etil)- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -[2(S)-fenil-propil]- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -(2-[4-(metoxi-metoxi)-piperidinil]-2-oxo-etil)- N^4 -(ciklohexil-metil)- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -[1(S)-ciklohexil-etil]- N^4 -(2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil)- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -(2-piridil-metil)- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -(ciklohexil-metil)- N^4 -(2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil)- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R)-hidroxi-3-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tio]-propil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -(ciklohexil-metil)- N^4 -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-
-amino}-2-oxo-etil}- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-di-
hidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(3-piridil-metil)-bután-diamid;

N^4 -(ciklohexil-metil)- N^4 -(2-morfolino-2-oxo-etil)- N^1 -[1(S)-(cik-
lohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-(2-
-piridil-metil)-bután-diamid;

N^4 -(ciklohexil-metil)- N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^1 -
-[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-
-2(R)-(2-piridil-metil)-bután-diamid;

N^4 -(ciklopentil-metil)- N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^1 -
-[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-
-2(R)-(3-piridil-metil)-bután-diamid;

N^4 -(cikloheptil-metil)- N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^1 -
-[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-
-2(R)-(3-piridil-metil)-bután-diamid;

N^4 -(ciklopentil-metil)- N^4 -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-
-amino}-2-oxo-etil}- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-di-
hidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-
-diamid;

N^4 -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}- N^4 -(2-
-tienil-metil)- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-
-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^4 -[(3,5-dimetil-fenil)-
-metil]- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-
-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -(ciklohexil-metil)- N^4 -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-
-amino}-2-oxo-etil}- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R)-hidroxi-3-
-(1-metil-etoksi)-3-oxo-propil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-
-metil]-bután-diamid;

N^4 -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}- N^4 --[1(S)-
fenil-etil]- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-
metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután--diamid;

N^4 -(ciklohexil-metil)- N^4 -{2-{metil-[2-(3-piridil)-etil]-
-amino}-2-oxo-etil}- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-di-
hidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-
-diamid;

N^4 -(ciklohexil-metil)- N^4 -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-
-amino}-2-oxo-etil}- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R)-hidroxi-3-
-(1-metil-etoksi)-3-oxo-propil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-
-metil]-bután-diamid;

N^4 -(cikloheptil-metil)- N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^1 -
-[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-
-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -(2-furil-metil)- N^4 -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-
oxo-etil}- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-
metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután--diamid;

N^4 -(ciklopentil-metil)- N^4 -(2-morfolino-2-oxo-etil)- N^1 -[1(S)-
-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-
-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -(cikloheptil-metil)- N^4 -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -[(2-fluor-fenil)-metil]- N^4 -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -(ciklohexil-metil)- N^4 -{2-{metil-{2-[metil-(morfolino-karbonil)-amino]-etil}-amino}-2-oxo-etil}- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -(2-etil-butil)- N^4 -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -(ciklopentil-metil)- N^4 -[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil]- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}- N^4 -(2-tiazolil-metil)- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -(2-ciklopentil-etil)- N^4 -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}- N^4 -[(3-metil-2-tienil)-metil]- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -(3-furil-metil)- N^4 -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -(ciklohexil-metil)- N^4 -{2-[metil-(2-morfolino-etil)-amino]-2-oxo-etil}- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}- N^4 -(1-propil-butil)- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -{2-{metil-[2-(2-piridil)-etil]-amino}-2-oxo-etil}- N^4 -(2--propil-pentil)- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid;

N^4 -{2-[metil-(2-morfolino-etil)-amino]-2-oxo-etil}- N^4 -[1(S)-fenil-etil]- N^1 -[1(S)-(ciklohexil-metil)-2(R),3(S)-dihidroxi-5-metil-hexil]-2(R)-[(2-amino-4-tiazolil)-metil]-bután-diamid.

6. Gyógyszerkészítmény, amely egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható hordozóanyag mellett egy, az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz, illetve a vegyületnek egy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját tartalmazza.

7. Eljárás egy 1. igénypont szerinti vegyületnek vagy a vegyület egy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós

sójának az előállítására, **azzal jellemezve**, hogy a megfelelő fragmentumok – amelyekben az adott esetben jelen lévő konkurens reaktív helyek alkalmas védőcsoportokkal védve vannak – lépésenkénti kapcsolását magában foglaló előállítási eljárás során

(i) egy (2) általános képletű monovédett dikarbonsavat – amelynek képletében W^1 jelentése karboxivédő csoport, és R^2 jelentése az 1. igénypontban meghatározott – egy H-B általános képletű aminnal – amelynek képletében B jelentése az 1. igénypontban meghatározott – reagáltatunk, és így egy megfelelő, (3) általános képletű, védett savamidot – amelynek képletében W^1 , R^2 és B jelentése a jelen igénypontban meghatározott – nyerünk;

az utóbbi, (3) általános képletű vegyületet egy védőcsoport-eltávolító szerrel reagáltatjuk, és így egy megfelelő, (4) általános képletű savamidot – amelynek képletében R^2 és B jelentése a jelen igénypontban meghatározott – kapunk;

az utóbbi savamidot egy $ANH(R^1)$ általános képletű aminnal – amelynek képletében A és R^1 jelentése az 1. igénypontban meghatározott – kapcsoljuk;

és kívánt esetben a közvetlen termékből eltávolítjuk a védőcsoportokat, és így a megfelelő (1) általános képletű vegyületet nyerjük; vagy

(ii) egy $ANH(R^1)$ általános képletű amint – amelynek képletében A és R^1 jelentése a jelen igénypontban meghatározott – egy (5) általános képletű monovédett dikarbonsavval – amelynek

képletében R^2 jelentése a jelen igénypontban meghatározott, és W^2 jelentése karboxivédő csoport – reagáltatunk, és így egy megfelelő, (6) általános képletű, védett savamidot – amelynek képletében A, R^1 , R^2 és W^2 jelentése a jelen igénypontban meghatározott – nyerünk;

az utóbbi vegyületet egy védőcsoport-eltávolító szerrel reagáltatjuk, és így egy megfelelő, (7) általános képletű savamidot – amelynek képletében A, R^1 és R^2 jelentése a jelen igénypontban meghatározott – kapunk; és

az utóbbi savamidot egy H-B általános képletű aminnal – amelynek képletében B jelentése a jelen igénypontban meghatározott – kapcsoljuk;

és kívánt esetben a közvetlen termékből eltávolítjuk a védőcsoportokat, és így a megfelelő (1) általános képletű vegyületet nyerjük;

és kívánt esetben az (1) általános képletű vegyületet egy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sójává alakítjuk át.

A meghatalmazott:

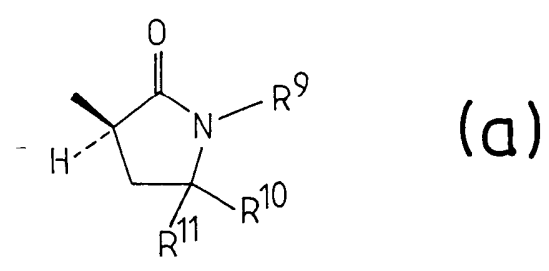
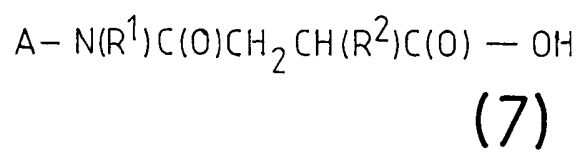
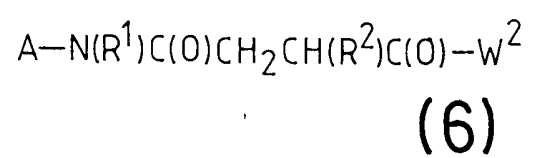
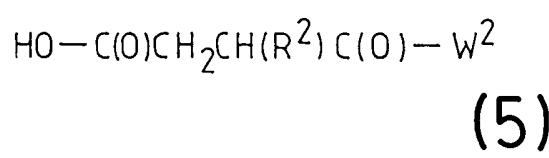
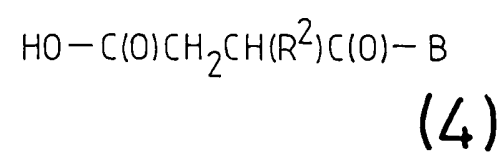
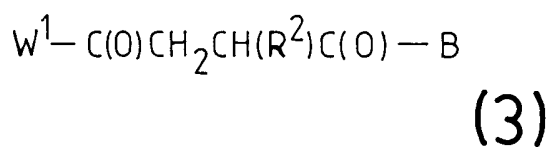
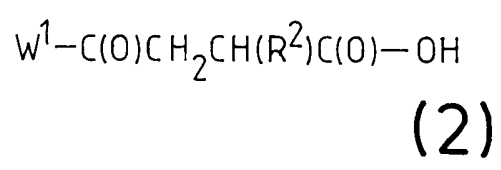
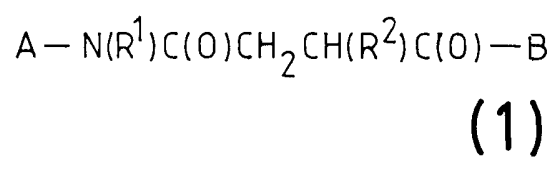
Belicza László
szabadalmi ügyvivő
az S.H.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

P2500817 1

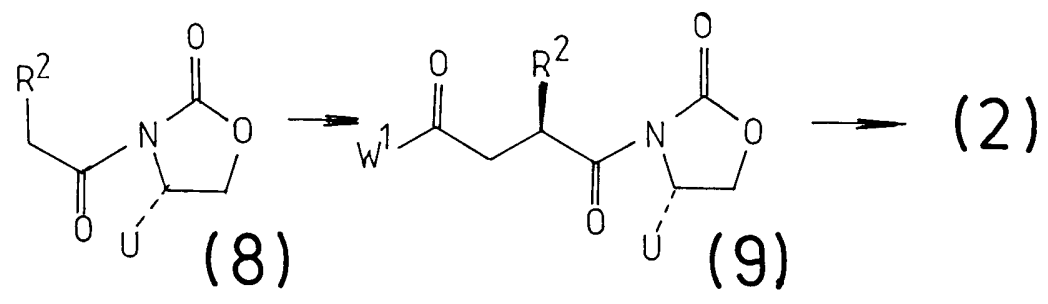
Készítette:
példy

80.347/BE

70432 1/1



[A]



Beliczay László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323