

0200155

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

53883 A2

165/1231

Tioamid-származékok (a vegyületeket tartalmazó
gyógyszerkészítmények és alkalmazásuk)

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG 4070 Basel, Grenzacherstrasse 124,
Svájc

Bejelentés napja: 2000. 02. 10.
A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP00/01058
A nemzetközi közzététel száma: WO 00/48994
Elsőbbsége: 1999. 02. 18. 60/120.475 US

K I V O N A T

Az (1) általános képletű vegyületek

[mely képletben

X jelentése *fehér-karbonil-amino-csoport, amely a fehér
gyűrűn 1-2 szubsztituenset tartalmaz, vagy*
(X-1) általános képletű csoport, ahol

R₁₅ jelentése halogénatom, nitro-, kis szénatomszámú alkil-
szulfonil-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szén-
atomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-,
karboxil-, kis szénatomszámú alkilaminoszulfonil-, per-
fluor-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú
alkil-tio-, hidroxil-(kis szénatomszámú alkil)-, alkoxi-
-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkil-
-tio-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú
alkilszulfonil-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatom-
számú alkilszulfonil-(kis szénatomszámú alkil)-, kis

szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkanol-, aroil-, aril- vagy ariloxi-csoport;

R₁₆ jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitro-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, hidroxil-, perfluor-(kis szénatomszámú alkil)- vagy kis szénatomszámú alkil-tio-csoport; vagy

(X-2) általános képletű csoport, ahol

Het jelentése 5- vagy 6-tagú, egy, két vagy három nitrogén-, oxigén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó heteroaromás-gyűrű, vagy karbonyl-csoport, amely adott esetben helyettesített lehet, a heterogén- 9- vagy 10-tagú, egy, két, három vagy négy oxigén-, kén- és/vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó biciklikus heteroaromás gyűrű;

R₁₅ és R₁₆ jelentése (X-1) jelentésénél megadott;

R₃₀ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport; és

p értéke 0 vagy 1, vagy null

(X-3) általános képletű csoport, ahol Imidazolán-5-on-csoport amely adott esetben helyettesített.

R₁₈ jelentése aril-, heteroaril-, aril-(kis szénatomszámú alkil)- vagy heteroaril-(kis szénatomszámú alkil)-csoport;

R₁₉ jelentése helyettesített vagy helyettesítetlen kis szénatomszámú alkil-, aril-, heteroaril-, aralkil- vagy heteroaralkil-csoport; és

R₂₀ jelentése helyettesített vagy helyettesítetlen kis szénatomszámú alkanol- vagy aroilcsoport; és

Y jelentése adott esetben helyettesített funkciócsoport;

(Y-1) általános képletű csoport, ahol

~~R₂₂ és R₂₃ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, cikloalkil-, aril-, aralkil-, nitro-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-tio-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkanóil-csoport, halogénatom vagy perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-csoport, mimellett R₂₂ és R₂₃ közül legalább az egyik hidrogénatomtól eltérő jelentésű; és R₂₄ jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, aril-, nitro-, ciano-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-csoport vagy halogénatom; vagy (Y-2) általános képletű csoport; ahol~~

~~Het jelentése 5- vagy 6-tagú, szénatomon keresztül kapcsolódó és egy, két vagy három nitrogén-, oxigén- és/vagy~~

~~kén-heteroatomot tartalmazó heteroaromás gyűrű; amely csak~~

~~ejével helyettesíthető~~
~~R₃₀ és R₃₁ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, cikloalkilcsoport, halogénatom, ciano-, perfluor-alkil- vagy arilcsoport, mimellett R₃₀ és R₃₁ közül legalább az egyik a kapcsolódás helyével szomszédos helyzethez kötődik; és~~

~~p értéke 0 vagy 1; vagy~~

(Y-3) általános képletű csoport, ahol

R₂₅ jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, helyettesítetlen vagy fluorral helyettesített kis szénatomszámú alkenilcsoport vagy R₂₆-(CH₂)_e-csoport;

~~R₂₆ jelentése aril-, heteroaril-, azido-, ciano-, hidroxil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-, kis szénatomszámú alkanóil-, kis szénatomszámú~~

alkil-tio-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, perfluor-(kis szénatomszámú alkanoil)- vagy nitrocsoporthoz vagy valamely $-NR_{28}R_{29}$ csoport;

R_{28} jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;

R_{29} jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-, kis szénatomszámú alkanoil-, aroil-, perfluor-(kis szénatomszámú alkanoil-amino)-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkil-amino-karbonil- vagy aril-amino-karbonil-csoport; vagy

R_{28} és R_{29} együtt 4-, 5- vagy 6-tagú, adott esetben egy oxigén-, kén- vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó telített karbociklikus gyűrűt képez; amely gyűrűben lévő szénatomok helyettesíthetetlenek vagy kis szénatomszámú alkilcsoporttal vagy halogénatommal helyettesítve lehetnek;

Q jelentése $-(CH_2)_fO-$, $-(CH_2)_fS-$, $-(CH_2)_f-N(R_{27})-$, $(CH_2)_f-$ vagy kötés;

R_{27} jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, aril-, kis szénatomszámú alkanoil-, aroil- vagy kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport;

e értéke 0-4;

f értéke 1-3; és

a szaggatott vonallal jelölt kötés adott esetben hidrogénezve lehet]

P 6200455

57350

5

és gyógyászatilag alkalmas sóik és észtereik P-anyag receptor antagonistá hatással rendelkeznek és különösen reumatoid arthritis, sclerosis multiplex, gyulladásos bélbetegség és asztma kezelésére alkalmazhatók, továbbá a fegyelemet tartalmazó gyógyszerek készítmények.

FR

02001 55

000000

Képviselő: Dr. Jalsovszky Györgyné ügyvéd

Társképviselő: Dr. Miskolczi Mária ügyvéd

165/1231

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

*Tioamid-származékok, a vegyjüket tartalmazó
gyógyszerkészítmények és alkalmazásuk.*

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG 4070 Basel, Grenzacherstrasse 124,
Svájc

Feltalálók:

HULL Kenneth Gregory 41 Hawthorn Street, Unit #22,
Cambridge, MA 02138

SIDDURI Achytharao 22 Washington Court, Livingston, NJ 07039

TILLEY Jefferson Wright 19 Evergreen Drive, North Caldwell,
NJ 07006

Amerikai Egyesült Államok

Bejelentés napja: 2000. 02. 10.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP00/01058

A nemzetközi közzététel száma: WO 00/48994

Elsőbbsége: 1999. 02. 18. 60/120.475 US



Az immunoglobulin (Ig) szupergén család tagját képező, vaszkuláris sejttapadó molekula-1 (VCAM-1) aktivált, azonban nem nyugvó endothélumban fejeződik ki. A sok sejttípusban - beleértve a keringő limfocitákat, eozinofilokat, bazofilokat és monocitákat, azonban nem a neutrofilokat - kifejeződő integrin VLA-4 ($\alpha_4\beta_1$) a VCAM-1 fő receptora. A VCAM-1 vagy VLA-4 antisejtjei blokkolhatják ezen mono-nukleáris leukocitáknak, valamint melanoma sejteknek az aktivált endothéliumhoz történő in vitro tapadását. Bármely fenti fehérje antitestjei hatékonyan gátolják a leukocita beszűrődést és számos állat gyulladás modellben gátolják a szövetkárosodást. Az anti-VLA-4 monoklonális antitestek adjuváns által előidézett arthritisben blokkolják a T-sejt vándorlást, asztma modellekben megakadályozzák az eozinofil felhalmozódást és a hörgőszűkítődést, valamint csökkentik a paralízist és kísérleti autoimmun enkefalitisben (EAE) gátolják a monocita és limfocita beszűrődést. Az anti-VCAM-1 monoklonális antitestek meghosszabbítják a kardiális allograftok túlélési idejét. Nemrégén végzett vizsgálatok szerint anti-VLA-4 antitestek megelőzhetik az insulitist és diabéteszt nem-elhízott diabetikus egereken, és a colitis gyapot-top tamarin modellben szignifikánsan enyhítik a gyulladást.

Így tehát az α_4 -tartalmú integrinek és VCAM-1 közötti kölcsönhatást gátló vegyületek a krónikus gyulladásos betegségek [pl. reumatoid arthritis, sclerosis multiplex (MS), asztma és gyulladásos bélbetegségek (IBD)] által okozott gyulladások kezelésénél felhasználható gyógyászati hatóanyagok.

Találmányunk tárgya (1) általános képletű vegyületek
[mely képletben

X jelentése

(X-1) általános képletű csoport, ahol



- R₁₅ jelentése halogénatom, nitro-, kis szénatomszámú alkil-szulfonil-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-, karboxil-, kis szénatomszámú alkilaminoszulfonil-, perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkil-tio-, hidroxil-(kis szénatomszámú alkil)-, alkoxi-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkil-tio-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkanoil-, aroil-, aril- vagy ariloxi-csoport;
- R₁₆ jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitro-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, hidroxil-, perfluor-(kis szénatomszámú alkil)- vagy kis szénatomszámú alkil-tio-csoport; vagy
- (X-2) általános képletű csoport, ahol
- Het jelentése 5- vagy 6-tagú, egy, két vagy három nitrogén-, oxigén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó heteroaromás gyűrű; vagy
- 9- vagy 10-tagú, egy, két, három vagy négy oxigén-, kén- és/vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó biciklikus heteroaromás gyűrű;
- R₁₅ és R₁₆ jelentése (X-1) jelentésénél megadott;
- R₃₀ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport; és
- p értéke 0 vagy 1; vagy
- (X-3) általános képletű csoport, ahol
- R₁₈ jelentése aril-, heteroaril-, aril-(kis szénatomszámú



alkil)- vagy heteroaril-(kis szénatomszámú alkil)-csoport;

R₁₉ jelentése helyettesített vagy helyettesítetlen kis szénatomszámú alkil-, aril-, heteroaril-, aralkil- vagy heteroaralkil-csoport; és

R₂₀ jelentése helyettesített vagy helyettesítetlen kis szénatomszámú alkanoil- vagy aroilcsoport; és

Y jelentése

(Y-1) általános képletű csoport, ahol

R₂₂ és R₂₃ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, cikloalkil-, aril-, aralkil-, nitro-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-tio-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkanoil-csoport, halogénatom vagy perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-csoport, mimellett R₂₂ és R₂₃ közül legalább az egyik hidrogénatomtól eltérő jelentésű; és

R₂₄ jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, aril-, nitro-, ciano-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-csoport vagy halogénatom; vagy

(Y-2) általános képletű csoport, ahol

Het jelentése 5- vagy 6-tagú, szénatomon keresztül kapcsolódó és egy, két vagy három nitrogén-, oxigén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó heteroaromás gyűrű;

R₃₀ és R₃₁ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, cikloalkilcsoport, halogénatom, ciano-, perfluor-alkil- vagy arilcsoport, mimellett R₃₀ és R₃₁ közül legalább az egyik a kapcsolódás helyével szomszédos helyzethez kötődik; és



- p értéke 0 vagy 1; vagy
- (Y-3) általános képletű csoport, ahol
- R_{25} jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, helyettesítetlen vagy fluorral helyettesített kis szénatomszámú alkenilcsoport vagy $R_{26}-(CH_2)_e-$ csoport;
- R_{26} jelentése aril-, heteroaril-, azido-, ciano-, hidroxil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-, kis szénatomszámú alkanoil-, kis szénatomszámú alkil-tio-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, perfluor-(kis szénatomszámú alkanoil)- vagy nitrocsoport vagy valamely $-NR_{28}R_{29}$ csoport;
- R_{28} jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;
- R_{29} jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-, kis szénatomszámú alkanoil-, aril-, perfluor-(kis szénatomszámú alkanoil-mino)-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkil-amino-karbonil- vagy aril-amino-karbonil-csoport; vagy
- R_{28} és R_{29} együtt 4-, 5- vagy 6-tagú, adott esetben egy oxigén-, kén- vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó telített karbociklikus gyűrűt képez; amely gyűrűben lévő szénatomok helyettesítetlenek vagy kis szénatomszámú alkilcsoporttal vagy halogénatommal helyettesítve lehetnek;
- Q jelentése $-(CH_2)_fO-$, $-(CH_2)_fS-$, $-(CH_2)_f-N(R_{27})-$, $-(CH_2)_f-$ vagy kötés;
- R_{27} jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, aril-,



kis szénatomszámú alkanoil-, aroil- vagy kis szénatom-
számú alkoxi-karbonil-csoport;

e értéke 0-4;

f értéke 1-3; és

a szaggatott vonallal jelölt kötés adott esetben hidrogénezve
lehet]

és gyógyászatilag alkalmas sóik és észterek.

A jelen szabadalmi leírásban használt kifejezések értelmezése
a következő:

A "halogénatom" kifejezés a bróm-, klór-, fluor- és jódatom-
ot öleli fel.

A "perfluor" kifejezés azt jelenti, hogy az összes hidrogén-
atom helyén fluoratom van jelen, pl. a perfluor-(kis szénatomszámú
alkil)-, perfluor-(kis szénatomszámú alkanoil)- és perfluor-(kis
szénatomszámú alkanoil)-amino-csoportokban (pl. trifluor-metil-
-csoport).

A "kis szénatomszámú alkilcsoport" kifejezésen - önmagában
vagy kombinációkban, pl. a kis szénatomszámú alkanoil-csoportok-
ban - egyenes- vagy elágazóláncú, legfeljebb 6 szénatomot tartal-
mazó alkilcsoportok értendők (pl. metil-, etil-, n-propil-, izo-
propil-, n-butyl-, szekunder butil-, izobutyl-, terciér butil-,
n-pentil-, n-hexil-csoport és más hasonló csoportok). A kis szén-
atomszámú alkilcsoportok helyettesíthetetlenek lehetnek vagy egy vagy
több, azonos vagy különböző alábbi helyettesítőt hordozhatnak:
cikloalkil-, nitro-, ariloxi-, aril- (előnyösen fenil- vagy piri-
dilcsoport), hidroxil-, [kis szénatomszámú alkil-hidroxil- vagy
hidroxil-(kis szénatomszámú alkil)-csoportok], halogén-, ciano-,
kis szénatomszámú alkoxil- [alkoxil-(kis szénatomszámú alkil)- vagy

(kis szénatomszámú alkil)-alkoxi-csoportok], kis szénatomszámú alkanoil-, kis szénatomszámú alkil-tio-, kis szénatomszámú alkil-tio-(kis szénatomszámú alkil)-, szulfinil- (kis szénatomszámú alkilszulfinil)-, szulfinil-kis szénatomszámú alkil- (kis szénatomszámú alkilszulfinil-(kis szénatomszámú alkil)-, szulfonil- (kis szénatomszámú alkilszulfonil)-, szulfonil-(kis szénatomszámú alkilszulfonil-kis szénatomszámú alkil)-, perfluor- (perfluor-kis szénatomszámú alkil)-, és helyettesített aminocsoportok, pl. aminoszulfonil- (kis szénatomszámú alkil-aminoszulfonil)- vagy aminoszulfonil-csoport (kis szénatomszámú alkil-amino-karbonil-csoport). A helyettesített kis szénatomszámú alkilcsoportok közül pl. a 2-hidroxi-etil-, 3-oxo-butil-, ciano-metil- és 2-nitro-propil-csoportot említjük meg.

A "kis szénatomszámú alkil-tio-csoport" kifejezés kétértékű kénatomon keresztül kapcsolódó kis szénatomszámú alkilcsoportokra vonatkozik (pl. metil-merkaptó- vagy izopropil-merkaptó-csoport).

A "cikloalkilcsoport" kifejezésen helyettesítetlen vagy helyettesített 3-7-tagú karbociklikus gyűrűk értendők. A jelen szabaddalmi leírás szerinti helyettesítő előnyösen hidroxilcsoport, halogénatom, ciano-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkanoil-, kis szénatomszámú alkil-, aroil-, kis szénatomszámú alkil-tio-, kis szénatomszámú alkilszulfinil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, aril-, heteroaril- vagy helyettesített aminocsoport lehet.

A "kis szénatomszámú alkoxicssoport" kifejezés oxigénatomon keresztül kapcsolódó, a fentiekben meghatározott kis szénatomszámú alkilcsoportokra vonatkozik (pl. metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, tercier butoxi-csoport és más hasonló csoportok).

A "kis szénatomszámú alkenilcsoport" kifejezésen nem-aromás, részlegesen telítetlen, legalább egy kettőskötést tartalmazó és előnyösen 1-10, különösen előnyösen 1-6 szénatom lánchosszúságú szénhidrogén-láncok értendők. A kis szénatomszámú alkenil-csoport helyettesítetlen lehet vagy megfelelő helyettesítőt (pl. fluor-atom) hordozhat. A kis szénatomszámú alkenilcsoportok közül pl. a vinil-, allil-, dimetil-allil-, butenil-, izobutenil- és pentenil-csoportot említjük meg.

Az "arilcsoport" kifejezésen mono- vagy biciklikus aromás csoportok (pl. fenil- vagy naftilcsoport) értendők, amelyek helyettesítetlenek vagy helyettesítve lehetnek. A helyettesítők előnyösen kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, hidroxil-, (kis szénatomszámú alkil)-, hidroxil-, hidroxil-alkoxi-, halogén-, kis szénatomszámú alkil-tio-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, ciano-, nitro-, perfluor-alkil-, alkanoil-, aroil-, aril-alkinil-, kis szénatomszámú alkil-, amino-alkil-karbonil-, aril-amino-karbonil- és kis szénatomszámú alkanoil-amino-csoportok lehetnek. Az arilcsoportok különösen előnyösen kis szénatomszámú alkil-, hidroxil- és perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-helyettesítőt hordozhatnak. Az arilcsoportok közül pl. a fenil-, p-tolil-, p-metoxi-fenil-, p-klór-fenil-, m-hidroxil-fenil-, m-(metil-tio)-fenil-, 2-metil-5-nitro-fenil-, 2,6-diklór-fenil-, 1-naftil-csoportot és más hasonló csoportokat említjük meg.

Az "aralkilcsoport" kifejezés a fentiekben meghatározott, egy vagy több hidrogénatom helyén a fentiekben meghatározott arilcsoportot tartalmazó kis szénatomszámú alkilcsoportokra vonatkozik. Találmányunk értelmében bármely szokásos aralkil-csoport felhasználható (pl. benzilcsoport és más hasonló csoportok). A "hetero-



aralkil-csoport" értelmezése az aralkil-csoportokénak felel meg, azzal az eltéréssel, hogy a heteroaralkil-csoportok arilcsoport helyett heteroaril-csoportot tartalmaznak. A fenti csoportok helyettesíthetetlenek lehetnek vagy a gyűrűn szokásos helyettesítőket hordozhatnak.

A "heteroaril-csoport" kifejezésen helyettesíthetetlen vagy helyettesített, 5- vagy 6-tagú heteroaromás gyűrűk, vagy 9- vagy 10-tagú biciklikus heteroaromás gyűrűk értendők, amelyek egy, két, három vagy négy nitrogén-, kén- és/vagy oxigén-heteroatomot tartalmaznak. A heteroaril-gyűrűk közül pl. a piridin-, benzimidazol-, indol-, imidazol-, tiofén-, izokinolin-, kinazolin-gyűrűt és más hasonló gyűrűket említünk meg. A "heteroaril-csoportok" az arilcsoportok értelmezésénél megadott helyettesítőket hordozhatnak. A "heteroaromás gyűrű" és "heteroaril-csoport" kifejezés egymással felcserélhető.

A "kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport" kifejezés karbonilcsoporton keresztül kapcsolódó kis szénatomszámú alkoxicsoporthoz vonatkozik (pl. etoxi-karbonil-csoport és más hasonló csoportok).

A "kis szénatomszámú alkilkarbonil-oxi-csoport" kifejezés oxigénatomon keresztül kapcsolódó kis szénatomszámú alkilkarbonil-csoportokra vonatkozik (pl. acetoxi-csoport).

A "kis szénatomszámú alkanoilcsoport" kifejezésen karbonilcsoporton keresztül kapcsolódó kis szénatomszámú alkilcsoportok értendők (pl. acetyl-, propionilcsoport és más hasonló csoportok). A "kis szénatomszámú alkanoilcsoportok helyettesíthetetlenek vagy szokásos helyettesítőkkal (pl. alkoxi-, kis szénatomszámú alkil-, hidroxil-, aril- és heteroaril-csoportok) helyettesítve lehetnek.

A "kis szénatomszámú alkil-karbonil-amino-csoport" kifejezésen nitrogénatomon keresztül kapcsolódó kis szénatomszámú alkil-karbonil-csoportok értendők (pl. acetyl-amino-csoport).

Az "aroilcsoport" kifejezés karbonilcsoporton keresztül kapcsolódó mono- vagy biciklikus aril- vagy heteroaril-csoportokra



vonatkozik (pl. benzoil-, 3-ciano-benzoil-, 2-naftoil-csoport és más hasonló csoportok). Az aroilcsoportok helyettesíthetetlenek vagy szokásos helyettesítőkkel helyettesítve lehetnek.

Az "aril-oxi-csoport" kifejezés a korábbiakban meghatározott, oxigénatomon keresztül kapcsolódó arilcsoportokra vonatkozik. Az aril-oxi-csoport előnyösen fenoxi-csoport lehet.

Az "elektronhiányos helyettesítő" kifejezésen aromás vagy heteroaromás gyűrűn elhelyezkedő, pl. az alábbi irodalmi hely szerint pozitív Hammett szigma-értékkel rendelkező helyettesítők értendők: Jerry March "Advanced Organic Chemistry", 2. kiadás, McGraw Hill, 246-253. oldal (1977). Az elektronvonzó csoportok tipikus képviselői a ciano-, nitro-, klór-, alkoxi-karbonil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil- és amino-karbonil-csoportok.

Az (1) általános képletű vegyületekben Y előnyösen valamely (Y-1) általános képletű csoportot képvisel. Ezek a vegyületek az (1-1) általános képletnek felelnek meg (ahol X, R_{22} , R_{23} és R_{24} jelentése a fent megadott).

Az (Y-1) általános képletben R_{22} előnyösen hidrogénatomot, halogénatomot, kis szénatomszámú alkil- vagy perfluor-alkil-csoportot (különösen trifluor-metil-csoportot) képvisel. R_{23} jelentése előnyösen halogénatom, kis szénatomszámú alkil-, vagy perfluor-alkil-csoport (különösen trifluor-metil-csoport). R_{24} jelentése előnyösen hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxics csoport vagy halogénatom. Még előnyösebben R_{22} és R_{23} jelentése kis szénatomszámú alkil-, trifluor-metil-csoport vagy halogénatom, legelőnyösebben kis szénatomszámú alkilcsoport vagy halogénatom. R_{24} előnyösen hidrogénatomot képvisel.

Az R_{23} helyén kis szénatomszámú alkilcsoport vagy halogénatomot tartalmazó (Y-1) általános képletű csoportok közül előnyös a



(22), (23), (24), (25), (26), (27), (28), (29), (30), (31), (32), (33), (34), (35), (36) vagy (37) képletű csoport.

Az Y helyén (Y-2) általános képletű csoportot tartalmazó vegyületekben "Het" jelentése előnyösen 6-tagú, előnyösen egy, két vagy három nitrogén-heteroatomot tartalmazó heteroaromás gyűrű. A fenti (Y-2) csoport legelőnyösebben (38), (39) vagy (40) képletű csoport lehet.

Az Y-helyén levő (Y-3) általános képletű csoportban Q jelentése előnyösen $-(CH_2)_fO-$, $-(CH_2)_fS-$, $-(CH_2)_fN(R_{27})-$ vagy $-(CH_2)_f-$, még előnyösen $-(CH_2)_f-$. Az Y helyén levő (Y-3) általános képletű csoportban Q jelentése még előnyösebben a fent megadott, és a szaggatott vonallal jelölt kötés adott esetben hidrogénezve lehet; előnyösen Q jelentése $-(CH_2)_f-$ és a szaggatott vonallal jelölt kötés hidrogénezve van;

R_{25} jelentése $R_{26}-(CH_2)_e$; e értéke 0-4, előnyösen 2-4; és R_{26} jelentése azido-, ciano-, hidroxil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-, kis szénatomszámú alkanoil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, perfluor-(kis szénatomszámú alkanoil)-, nitro-, kis szénatomszámú alkil-tio-, fenil- vagy alkoxicsoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport; előnyösen azido-, ciano-, hidroxil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-, kis szénatomszámú alkanoil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, perfluor-(kis szénatomszámú alkanoil)-, nitro- vagy kis szénatomszámú alkil-tio-csoport; vagy R_{26} valamely $-NHR_{29}$ csoportot képvisel, ahol R_{29} jelentése kis szénatomszámú alkanoil-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil- vagy kis szénatomszámú alkil-amino-karbonil-csoport.



Y-3 jelentése különösen előnyösen 4-5-tagú vagy 4-6-tagú cikloalkil-gyűrű; Q jelentése $-(CH_2)_f-$; f értéke 1, 2 vagy 3. R_{25} jelentése $R_{26}-(CH_2)_e-$; e értéke 0-4, előnyösen 2-4 és R_{26} jelentése alkoxi-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkil-tio-, fenil- vagy kis szénatomszámú alkoxicsoporthal vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport, előnyösen kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkilszulfonil- vagy kis szénatomszámú alkil-tio-csoport, vagy R_{26} jelentése $-NHR_{29}$ csoport, ahol R_{29} jelentése kis szénatomszámú alkanoil-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil- vagy kis szénatomszámú alkil-amino-karbonil-csoport; és a szaggatott vonallal jelölt kötés hidrogénezve van.

(Y-3) jelentése legelőnyösebben (41), (42), (43), (44), (45), (46), (47), (48), (49), (50), (51), (52), (53), (54), (55), (56), (57), (58), (59), (60), (61), (62), (63), (64), (65), (66), (67), (68), (69), (70), (71), (72), (73), (74), (75), (76), (77), (78), (79), (80) vagy (81) képletű csoport.

Az (X-1) csoportban R_{15} és R_{16} jelentése előnyösen hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, nitro-, cianocsoport, halogénatom, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkil-tio- vagy perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; R_{15} jelentése még előnyösebben kis szénatomszámú alkil-, nitro-, cianocsoport, halogénatom, kis szénatomszámú alkilszulfonil- vagy perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-csoport és R_{16} jelentése még előnyösebben hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, nitrocsoport, halogénatom (különösen klór- vagy fluoratom), perfluor-alkil-, kis szénatomszámú alkil-tio- vagy cianocsoport. R_{15} jelentése különösen előnyösen kis szénatomszámú alkil-, nitro-, cianocsoport, halogénatom, kis szénatomszámú alkil-tio-, perfluor-(kis szénatomszámú



alkil)-csoport (különösen trifluor-metil-csoport) és R_{16} különösen előnyösen az orto-helyzethez kapcsolódik és jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, nitro-, cianocsoport, halogénatom, kis szénatomszámú alkil-tio- vagy perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-csoport (különösen trifluor-metil-csoport). R_{15} és R_{16} jelentése legelőnyösebben egymástól függetlenül klór- vagy fluoratom.

Előnyösek továbbá azok a vegyületek, amelyekben R_{15} , vagy R_{15} és R_{16} a fentiekben meghatározott elektronhiányos csoportot képvisel.

(X-1) jelentése különösen előnyösen (82), (83), (84), (85), (86) vagy (87) képletű csoport.

Az (X-2) általános képletű csoportban "Het" jelentése előnyösen 5- vagy 6-tagú, egy, két vagy három nitrogénatomot, vagy egy nitrogénatomot és egy kénatomot, vagy egy nitrogénatomot és egy oxigénatomot tartalmazó monociklikus heteroaromás gyűrű. Ha "Het" biciklikus heteroaromás gyűrűt képvisel, úgy előnyösen egy-három nitrogén-heteroatomot tartalmaz. R_{15} jelentése előnyösen nitro-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, perfluor-(kis szénatomszámú -alkil)-, kis szénatomszámú alkil-tio-, kis szénatomszámú alkanoil- vagy arilcsoport (különösen helyettesítetlen fenilcsoport); R_{16} jelentése előnyösen hidrogénatom, halogénatom, nitro-, ciano-, kis szénatomszámú alkil- vagy perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-csoport és R_{30} - ha jelen van - előnyösen hidrogénatomot vagy kis szénatomszámú alkilcsoportot képvisel.

Az (X-2) általános képletű csoportban "Het" különösen előnyösen egy vagy két nitrogénatomot tartalmazó, 6-tagú monociklikus heteroaromás gyűrűt - előnyösen piridin- vagy pirimidin-gyűrűt -



vagy egy nitrogénatomot tartalmazó 10-tagú biciklikus heteroaromás gyűrűt képvisel; R_{15} jelentése kis szénatomszámú alkil- vagy perfluor-alkil-csoport és R_{16} jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil- vagy perfluor-alkil-csoport és R_{30} nincs jelen.

(X-2) jelentése különösen előnyösen (88), (89), (90) vagy (91) képletű csoport.

Az (X-3) általános képletű csoportban R_{18} jelentése előnyösen fenilcsoport; R_{19} jelentése előnyösen helyettesítetlen vagy piridil- vagy fenilcsoporttal helyettesített kis szénatomszámú alkilcsoport; R_{20} jelentése előnyösen helyettesített vagy előnyösen helyettesítetlen kis szénatomszámú alkanoilcsoport, legelőnyösebben acetilcsoport.

Az előnyös (X-3) általános képletű csoportokban R_{18} jelentése fenilcsoport; R_{19} jelentése helyettesítetlen vagy piridil- vagy fenilcsoporttal helyettesített kis szénatomszámú alkilcsoport és R_{20} jelentése kis szénatomszámú alkanoilcsoport. Előnyösek továbbá azok az (X-3) általános képletű csoportok, amelyekben R_{18} jelentése helyettesítetlen vagy halogénatommal vagy kis szénatomszámú alkoxicssoporttal helyettesített fenilcsoport; R_{19} jelentése helyettesítetlen vagy kis szénatomszámú alkoxicssoporttal helyettesített fenil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport, piridil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport vagy kis szénatomszámú alkilcsoport; és R_{20} jelentése helyettesített vagy előnyösen helyettesítetlen kis szénatomszámú alkanoilcsoport, előnyösen acetilcsoport.

(X-3) jelentése különösen előnyösen (92), (93), (94), (95), (96), (97), (98), (99), (100), (101), (102) vagy (103) képletű csoport.



A találmány szerinti vegyületek sztereoizomerek és diasztereomerek alakjában lehetnek jelen. Találmányunk ezekre a sztereoizomerekre és diasztereomerekre is kiterjed.

A találmány szerinti (1) általános képletű vegyületek további előnyös kiviteli alakjait az alábbiakban ismertetjük.

1.1. Az egyik kiviteli alak szerint az (1) általános képletű vegyületekben X jelentése valamely (X-1) általános képletű csoport (ahol Y, R_{15} és R_{16} jelentése a fent megadott); különösen R_{15} jelentése kis szénatomszámú alkil-, nitrocsoport, halogénatom, perfluor-metil- vagy cianocsoport és R_{16} jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, nitrocsoport, halogénatom, perfluor-metil- vagy cianocsoport; különösen előnyösen R_{15} és R_{16} jelentése egymástól függetlenül klór- vagy fluoratom. Legelőnyösebben (X-1) jelentése egy (82), (83), (84), (85), (86) vagy (87) képletű csoport.

1.2. Egy másik kiviteli alak szerint az (1) általános képletű vegyületekben X jelentése valamely (X-2) általános képletű csoport (ahol p, Y, R_{15} , R_{16} és R_{30} jelentése a fent megadott); különösen Het jelentése 5- vagy 6-tagú, egy, két vagy három nitrogénatomot, vagy egy nitrogénatomot és egy kénatomot, vagy egy nitrogénatomot és egy oxigénatomot tartalmazó monociklikus heteroaromás gyűrű, vagy egy-három nitrogénatomot tartalmazó biciklikus heteroaromás gyűrű; különösen előnyösen R_{15} jelentése nitro-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkil-tio-, kis szénatomszámú alkanoil- vagy arilcsoport (különösen helyettesítetlen fenilcsoport); különösen előnyösen R_{15} jelentése helyettesítetlen fenilcsoport és R_{16} jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitro-, ciano-, kis szén-



atomszámú alkil- vagy perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; és R_{30} jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport.

A fenti kiviteli alak szerint Het jelentése különösen előnyösen 6-tagú, egy vagy két nitrogénatomot tartalmazó monociklikus heteroaromás gyűrű vagy 10-tagú, egy nitrogénatomot tartalmazó biciklikus heteroaromás gyűrű; R_{15} jelentése kis szénatomszámú alkil- vagy perfluor-alkil-csoport és R_{16} jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil- vagy perfluor-alkil-csoport és R_{30} nincs jelen.

(X-2) jelentése legelőnyösebben valamely (88), (89), (90) vagy (91) képletű csoport.

1-3. Egy további kiviteli alak szerint az (1) általános képletű vegyületekben X jelentése (X-3) általános képletű csoport (ahol Y, R_{18} , R_{19} és R_{20} jelentése a fent megadott); különösen R_{18} jelentése fenilcsoport; vagy különösen R_{19} jelentése helyettesítetlen vagy piridil- vagy fenilcsoporttal helyettesített kis szénatomszámú alkilcsoport és R_{20} jelentése helyettesített vagy helyettesítetlen kis szénatomszámú alkanoilcsoport.

A fenti kiviteli alak szerint R_{18} jelentése még előnyösebben fenilcsoport; R_{19} jelentése még előnyösebben helyettesítetlen vagy piridil- vagy fenilcsoporttal helyettesített kis szénatomszámú alkilcsoport és R_{20} jelentése még előnyösebben kis szénatomszámú alkanoilcsoport; vagy R_{18} jelentése helyettesítetlen vagy halogénatommal vagy kis szénatomszámú alkoxicsoporttal helyettesített fenilcsoport; R_{19} jelentése helyettesítetlen vagy kis szénatomszámú alkoxicsoporttal helyettesített fenil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport, piridil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport vagy kis szénatomszámú alkilcsoport és R_{20} jelentése helyettesített vagy helyettesítetlen kis szénatomszámú alkanoilcsoport.



(X-3) jelentése legelőnyösebben valamely (92), (93), (94), (95), (96), (97), (98), (99), (100), (101), (102) vagy (103) képletű csoport.

1.4. Egy további kiviteli alak szerint az (1) általános képletű vegyületekben Y jelentése (Y-1) általános képletű csoport és X, R_{22} , R_{23} és R_{24} jelentése a fent megadott; előnyösen R_{22} jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, trifluor-metil-csoport vagy halogénatom; R_{23} jelentése kis szénatomszámú alkil-, trifluor-metil-csoport vagy halogénatom; és R_{24} jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxics csoport vagy halogénatom; még előnyösebben R_{22} és R_{23} jelentése kis szénatomszámú alkil-, trifluor-metil-csoport vagy halogénatom és R_{24} jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxics csoport vagy halogénatom.

(Y-1) jelentése legelőnyösebben valamely (22), (23), (24), (25), (26), (27), (28), (29), (30), (31), (32), (33), (34), (35), (36) vagy (37) képletű csoport.

1.5. Egy további kiviteli alak szerint az (1) általános képletű vegyületekben Y jelentése (Y-2) általános képletű csoport és p, X, Het, R_{30} és R_{31} jelentése a fent megadott; előnyösen Het jelentése 6-tagú heteroaromás gyűrű, amely heteroatomként különösen előnyösen nitrogénatomot tartalmaz.

(Y-2) jelentése legelőnyösebben valamely (38), (39) vagy (40) képletű csoport.

1.6. Egy további kiviteli alak szerint az (1) általános képletű vegyületekben Y jelentése (Y-3) általános képletű csoport; R_{25} és Q jelentése a fent megadott és a szaggatott vonallal jelölt kötés adott esetben hidrogénezve lehet.

(Y-3) jelentése legelőnyösebben valamely (41), (42), (43), (44), (45), (46), (47), (48), (49), (50), (51), (52), (53), (54), (55), (56), (57), (58), (59), (60), (61), (62), (63), (64), (65), (66), (67), (68), (69), (70), (71), (72), (73), (74), (75), (76), (77), (78), (79), (80) vagy (81) képletű csoport.

1.7. Egy további előnyös kiviteli alak szerint az (1) általános képletű vegyületekben X jelentése (X-1) általános képletű csoport és Y jelentése (Y-1), (Y-2) vagy (Y-3) általános képletű csoport; vagy X jelentése (X-2) általános képletű csoport és Y jelentése (Y-1), (Y-2) vagy (Y-3) általános képletű csoport; vagy X jelentése (X-3) általános képletű csoport és Y jelentése (Y-1), (Y-2) vagy (Y-3) általános képletű csoport [ahol (X-1), (X-2), (X-3), (Y-1), (Y-2) és (Y-3) jelentése a korábbiakban megadott].

Egy különösen előnyös kiviteli alak szerint az (1) általános képletű vegyületekben X jelentése valamely (X-1) általános képletű csoport [ahol R_{16} jelentése orto-helyzetű hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, nitro-, cianocsoport, halogénatom, kis szénatomszámú alkil-tio- vagy perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-csoport és R_{15} jelentése kis szénatomszámú alkil-, nitro-, cianocsoport, halogénatom, kis szénatomszámú alkilszulfonil- vagy perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-csoport] és Y jelentése (Y-1) általános képletű csoport (ahol R_{22} jelentése hidrogénatom halogénatom, trifluor-alkil- vagy kis szénatomszámú alkilcsoport; R_{23} jelentése halogénatom, trifluor-alkil- vagy kis szénatomszámú alkilcsoport; és R_{24} jelentése hidrogénatom); vagy Y jelentése (Y-3) általános képletű csoport (ahol Q jelentése a fent megadott és a szaggatott vonallal jelölt kötés adott esetben hidrogénezve lehet; R_{25} jelentése $R_{26}-(CH_2)_e$; e értéke 2-4 és R_{26} jelentése azido-, ciano-, hidrox-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkoxi-kar-

bonil-, kis szénatomszámú alkanoil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, perfluor-(kis szénatomszámú alkanoil)-, nitro- vagy kis szénatomszámú alkil-tio-csoport, vagy R_{25} jelentése $-NHR_{29}$, ahol R_{29} jelentése kis szénatomszámú alkanoil- vagy kis szénatomszámú alkil-amino-karbonil-csoport). A fenti kiviteli alak szerint különösen előnyösen X jelentése (X-1) általános képletű csoport [ahol R_{16} az orto-helyzethez kapcsolódik és jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, nitro-, cianocsoport, halogénatom, kis szénatomszámú alkil-tio- vagy perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-csoport és R_{15} jelentése kis szénatomszámú alkil-, nitro-, cianocsoport, halogénatom, kis szénatomszámú alkilszulfonil- vagy perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-csoport] és Y jelentése (Y-1) általános képletű csoport (ahol R_{22} jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport; R_{23} jelentése halogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport és R_{24} jelentése hidrogénatom); különösen ahol R_{16} jelentése hidrogénatom vagy halogénatom és R_{15} jelentése halogénatom, R_{22} jelentése hidrogénatom, halogénatom, etil- vagy metilcsoport és R_{23} jelentése halogénatom, etil- vagy metilcsoport; különösen ahol R_{15} az orto-helyzethez kapcsolódik és R_{15} és R_{16} egyaránt klóratomot képvisel és R_{22} jelentése metilcsoport és R_{23} jelentése klóratom vagy etilcsoport. Különösen előnyös vegyület a 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[(2-klór-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin.

Egy még előnyösebb kiviteli alak szerint X jelentése (X-1) általános képletű csoport [ahol R_{16} jelentése az orto-helyzetben levő hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, nitro-, cianocsoport, halogénatom, kis szénatomszámú alkil-tio- vagy perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-csoport és R_{15} jelentése kis szénatomszámú al-

kil-, nitro-, cianocsoport, halogénatom, kis szénatomszámú alkil-szulfonil- vagy perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-csoport] és Y jelentése (Y-3) általános képletű csoport [amely 4-6-tagú cikloalkil-gyűrű; R_{25} jelentése $R_{25}-(CH_2)_e$; e értéke 2-4 és R_{26} jelentése azido-, ciano-, hidroxil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-, kis szénatomszámú alkanoil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkilszulfinil-, perfluor-(kis szénatomszámú alkanoil)-, nitro- vagy kis szénatomszámú alkil-tio-csoport és a szaggatott vonallal jelölt kötés hidrogénezve van], különösen R_{16} jelentése halogénatom és R_{15} jelentése hidrogén- vagy halogénatom; és (Y-3) jelentése négy vagy öt-tagú gyűrű és R_{26} jelentése kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkilszulfinil- vagy kis szénatomszámú alkil-tio-csoport; még előnyösebben R_{15} az orto-helyzethez kapcsolódik és R_{15} és R_{16} jelentése klóratom és R_{26} jelentése kis szénatomszámú alkilszulfonil- vagy kis szénatomszámú alkil-tio-csoport. Különösen előnyös vegyület a 4-[[[2,6-diklórfenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin.

Egy még előnyösebb kiviteli alak szerint X jelentése (X-1) általános képletű csoport (ahol R_{16} jelentése hidrogén- vagy halogénatom és R_{15} jelentése halogénatom) és Y jelentése (Y-1) általános képletű csoport (ahol R_{22} jelentése hidrogénatom, halogénatom, etil- vagy metilcsoport; R_{23} jelentése halogénatom, etil- vagy metilcsoport és R_{24} jelentése hidrogénatom) vagy Y jelentése (Y-3) általános képletű csoport [amely 4- vagy 5-tagú gyűrű; R_{25} jelentése $R_{26}-(CH_2)_e$, e értéke 2-4 és R_{26} jelentése kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkilszulfinil- vagy kis szénatomszámú alkil-tio-csoport és a szag-



orto-helyzethez kapcsolódik és R_{15} és R_{16} jelentése klóratom; és ha Y jelentése (Y-1) általános képletű csoport, úgy R_{22} metilcsoport és R_{23} klóratom vagy etilcsoport; és ha Y jelentése (Y-3), ez 4- vagy 5-tagú gyűrű és R_{26} jelentése kis szénatomszámú alkilsulfonil- vagy kis szénatomszámú alkil-tio-csoport.

Egy másik kiviteli alak szerint az (1) általános képletű vegyületekben Y jelentése az (1) általános képletnél megadott és X jelentése (X-1) általános képletű csoport [ahol R_{15} az orto-helyzethez kapcsolódik és jelentése halogénatom, kis szénatomszámú alkil- vagy perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-csoport és R_{16} jelentése hidrogénatom, halogénatom, kis szénatomszámú alkil- vagy perfluor-alkil-csoport]; különösen R_{15} jelentése klóratom és R_{16} jelentése hidrogén- vagy klóratom.

Ennél a kiviteli alaknál Y jelentése előnyösen (Y-1) általános képletű csoport (ahol R_{22} jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport; R_{23} jelentése halogénatom, kis szénatomszámú alkil- vagy perfluor-alkil-csoport és R_{24} jelentése hidrogénatom); különösen R_{15} jelentése klóratom és R_{16} jelentése hidrogén- vagy klóratom.

Különösen előnyös vegyületek az alábbiak:

- 4-[[(2,6-diklór-fenil) -karbonil] -amino] -N- [(2-bróm-fenil) -tioxo-metil] -L-fenil-alanin;
- 4-[[(2,6-diklór-fenil) -karbonil] -amino] -N- [(2-etil-6-metil-fenil) -tioxo-metil] -L-fenil-alanin;
- 4-[[(2,6-diklór-fenil) -karbonil] -amino] -N- [(2-fluor-fenil) -tioxo-metil] -L-fenil-alanin; vagy
- 4-[[(2,6-diklór-fenil) -karbonil] -amino] -N- [[2-(trifluor-metil) -fenil] -tioxo-metil] -L-fenil-alanin.

Ennél a kiviteli alaknál alternatív módon Y jelentése (Y-3) általános képletű csoport (amely 4-6-tagú cikloalkil-gyűrű; R_{25} jelentése $R_{26}-(CH_2)_e$; e értéke 2-4 és R_{26} jelentése alkoxi-, kis

szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szén-atomszámú alkil-tio-csoport; R_{26} jelentése előnyösen metoxi-, metilszulfonil- vagy metil-tio-csoport; vagy $-NHR_{29}$, ahol R_{29} jelentése kis szénatomszámú alkoxi-karbonil- vagy kis szénatomszámú alkil-amino-karbonil-csoport és a szaggatott vonallal jelölt kötés hidrogénezve van).

Különösen előnyösek az alábbi vegyületek:

- 4-[[(2,6-diklór-fenil) -karbonil] -amino] -N- [[1- [2- (acetyl-amino) -etil] -ciklopentil] -tioxo-metil] -L-fenil-alanin;
- 4-[[(2,6-diklór-fenil) -karbonil] -amino] - [[1- [2- [(metil-amino) -karbonil] -amino] -etil] -ciklopentil] -tioxo-metil] -L-fenil-alanin;
- 4-[[(2,6-diklór-fenil) -karbonil] -amino] -N- [[1- (2-metoxi-etil) -ciklopentil] -tioxo-metil] -L-fenil-alanin;
- 4-[[(2,6-diklór-fenil) -karbonil] -amino] -N- [[1- [(4-metilszulfonil) -butil] -ciklobutil] -tioxo-metil] -L-fenil-alanin;
- 4-[[(2,6-diklór-fenil) -karbonil] -amino] -N- [[1- (3-metil-tio) -propil] -ciklobutil] -tioxo-metil] -L-fenil-alanin; vagy
- 4-[[(2,6-diklór-fenil) -karbonil] -amino] -N- [[1- (3-metilszulfonil) -propil] -ciklobutil] -tioxo-metil] -L-fenil-alanin.

Egy másik kiviteli alak szerint az (1) általános képletű vegyületekben Y jelentése az (1) általános képletnél megadott és X jelentése (X-2) általános képletű csoport (ahol Het jelentése piridin- vagy pirimidin-gyűrű; R_{15} jelentése kis szénatomszámú alkil- vagy perfluor-alkil-csoport és R_{16} és R_{30} jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil- vagy perfluor-alkil-csoport).

Ennél a kiviteli alaknál Y jelentése előnyösen (Y-1) általános képletű csoport (ahol R_{22} jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport; R_{23} jelentése halogénatom, kis szén-



atomszámú alkil- vagy perfluor-alkil-csoport és R_{24} jelentése hidrogénatom.

Ennél a kiviteli alaknál alternatív módon Y jelentése (Y-3) általános képletű csoport [amely 4-6-tagú cikloalkil-gyűrű; R_{25} jelentése $R_{26}-(CH_2)_e$; e értéke 2-4 és R_{26} jelentése alkoxi-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkil-tio-csoport, előnyösen metoxi-, metilszulfonil- vagy metil-tio-csoport; vagy $-NHR_{29}$, ahol R_{29} jelentése kis szénatomszámú alkoxi-karbonil- vagy kis szénatomszámú alkil-amino-karbonil-csoport és a szaggatott vonallal jelölt kötés hidrogénezve van].

Különösen előnyösek az alábbi vegyületek:

- 4-[(2,6-dimetil-3-piridinil-karbonil)-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin;
 4-[[[4-(trifluor-metil)-5-pirimidinil]-karbonil]-amino]-N-[[1-(4-metilszulfonil)-butil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin;
 vagy
 4-[[[2,4-dimetil-6-(trifluor-metil)-3-piridinil]-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin.

Egy másik kiviteli alak szerint Y jelentése az (1) általános képletnél megadott és X jelentése (X-3) általános képletű csoport [ahol R_{19} jelentése piridinil-(kis szénatomszámú alkil)- vagy fenil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport, R_{20} jelentése kis szénatomszámú alkanoilcsoport és R_{18} jelentése fenilcsoport].

Ennél a kiviteli alaknál Y jelentése előnyösen (Y-1) általános képletű csoport [ahol R_{22} jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport; R_{23} jelentése halogénatom, kis szénatomszámú alkil- vagy perfluor-alkil-csoport és R_{24} jelentése hidrogénatom].

Különösen előnyös vegyület a 4-[(2S,4R)-3-acetil-2-fenil-4-[(3-piridinil)-metil]-5-oxo-imidazolidin-1-il]-N-[(2-etil-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin.

Ennél a kiviteli alaknál alternatív módon Y jelentése (Y-3) általános képletű csoport [amely 4-6-tagú cikloalkil-gyűrű; R_{25} jelentése $R_{26}-(CH_2)_e$; e értéke 2-4 és R_{26} jelentése alkoxi-, kis szénatomszámú alkilszulfonil- vagy kis szénatomszámú alkil-tio-csoport, előnyösen metoxi-, metilszulfonil- vagy metil-tio-csoport; vagy R_{25} jelentése $-NHR_{29}$, ahol R_{29} jelentése kis szénatomszámú alkoxi-karbonil- vagy kis szénatomszámú alkil-amino-karbonil-csoport, és a szaggatott vonallal jelölt kötés hidrogénezve van].

Különösen előnyösek az alábbi vegyületek:

4-[(2S,4R)-3-acetil-2-fenil-4-[(3-fenil)-metil]-5-oxo-imidazolidin-1-il]-N-[[4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin; vagy

4-[(2R,4R)-3-acetil-2-fenil-4-[(3-fenil)-metil]-5-oxo-imidazolidin-1-il]-N-[[4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin.

Egy másik kiviteli alak szerint X jelentése az (1) általános képletnél megadott és Y jelentése (Y-1) általános képletű csoport (ahol R_{22} jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport; R_{23} jelentése halogénatom, kis szénatomszámú alkil- vagy perfluor-alkil-csoport és R_{24} jelentése hidrogénatom); előnyösen R_{22} jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport és R_{23} jelentése halogénatom, etil- vagy trifluor-metil-csoport.

Előnyösek továbbá azok az (1) általános képletű vegyületek, amelyekben X jelentése az (1) általános képletnél megadott és Y jelentése (Y-3) általános képletű csoport ahol [amely 4-6-tagú



cikloalkil-gyűrű; R_{25} jelentése $R_{26}-(CH_2)_e$; e értéke 2-4 és R_{26} jelentése alkoxi-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkil-tio-csoport, előnyösen metoxi-, metilszulfonil- vagy metil-tio-csoport; vagy $-NHR_{29}$, ahol R_{29} jelentése kis szénatomszámú alkoxi-karbonil- vagy kis szénatomszámú alkil-amino-karbonil-csoport és a szaggatott vonallal jelölt kötés hidrogénezve van].

A találmány szerinti vegyületek gátolják a VCAM-1 és fibronektin kötődését VLA-4-hoz keringő limfocitákon, eozinofileken, bazofileken és monocitákon ("VLA-4 kifejező sejtek"). Ismeretes, hogy a VCAM-1 és fibronektin kötődése VLA-4-hoz a fenti sejteken bizonyos betegség állapotoknál szerepet játszik (pl. reumatoid arthritis, sclerosis multiplex, gyulladásos bélbetegség és különösen eozinofileknek tüdő endothéliumhoz történő kötődése, amely az asztmában előforduló tüdőgyulladás oka). Ennek megfelelően a találmány szerinti vegyületek reumatoid arthritis, sclerosis multiplex, gyulladásos bélbetegség és különösen asztma kezelésénél alkalmazhatók.

A találmány szerinti vegyületek gátolják a VCAM-1 és fibronektin kötődését VLA-4-hoz keringő limfocitákon, eozinofileken, bazofileken és monocitákon, és e tulajdonságaik révén a fenti kötődéssel társult rendellenességek kezelésénél gyógyászati hatóanyagként alkalmazhatók. A fenti rendellenességek közül pl. a reumatoid arthritist, sclerosis multiplexet, asztmát és gyulladásos bélbetegségeket említjük meg. A találmány szerinti vegyületek előnyösen tüdőgyulladással kapcsolatos betegségek (pl. asztma) kezelésénél alkalmazhatók. Az asztmában előforduló tüdőgyulladás a tüdőbe irányuló eozinofil beszűrődéssel függ össze, amelynél az



eozinofilek valamely asztmát kiváltó esemény vagy anyag által aktivált endothéliumhoz kötődnek.

Ezenkívül a találmány szerinti vegyületek szintén gátolják VCAM-1 és MadCAM kötődését limfocitákon, eozinofileken és T-sejteken kifejezett celluláris $\alpha_4\beta_7$ receptorhoz (más néven LPAM). Az $\alpha_4\beta_7$ és különböző ligandok között gyulladásos állapotokban (pl. asztma) lejátszódó kölcsönhatások pontos szerepe nem teljesen ismert ugyan, az $\alpha_4\beta_1$ és $\alpha_4\beta_7$ receptor kötődést egyaránt gátló találmány szerinti vegyületek az asztma állati modelljeiben különösen hatékonynak bizonyultak. Az $\alpha_4\beta_7$ monoklonális antitestjeivel végzett vizsgálatok szerint az $\alpha_4\beta_7$ -nek a MadCAM-hoz vagy VCAM-hoz történő kötődését gátló vegyületek a gyulladásos bélbetegség kezelésénél különösen hatékonyak. Ezek a vegyületek továbbá más betegségek kezelésére alkalmazhatók, amelyeknél a tünetek vagy károsodások kialakulásában a fenti kötődés szerepet játszik.

A találmány szerinti vegyületek orálisan, rektálisan vagy parenterálisan (pl. intravénásan, intramuszkulárisan, szubkutánisan, intratekálisan vagy transzdermálisan), szublinguálisan, szemeszeti készítmények vagy tüdőgyulladás esetén aeroszol formájában adagolhatók. Orális adagolás esetén pl. kapszulákat, tablettákat, szuszpenziókat vagy oldatokat; valamint kúpokat, injekciós oldatokat, szemcseppeket, kenőcsöket vagy spray-oldatokat alkalmazhatunk.

Előnyösen intravénásan, intramuszkulárisan, orálisan vagy belelegeztetéssel a szervezetbe juttatott gyógyászati készítményeket alkalmazhatunk. A találmány szerinti vegyületek dózisa a hatóanyag aktivitásától, a beteg által támasztott követelményektől és az adagolás módjától függ. A szükséges dózist bármely szokásos módszerrel (pl. dózist korlátozó klinikai vizsgálatokkal) határozhatjuk meg.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás olyan betegségek kezelésére, amelynek a tüneteiben vagy kialakulásában VCAM-1-nek vagy fibronectinnek VLA-4-t kifejező sejtekhez történő kötődése okozati tényezőként szerepel, azzal jellemezve, hogy a fenti betegségben szenvedő egyénnek a VCAM-1 vagy fibronectin VLA-4-t kifejező sejtekhez való kötődését gátló mennyiségben valamely találmány szerinti vegyületet adunk be.

A találmány szerinti vegyületek napi dózisa általában kb. 0,1 mg/kg testtömeg és kb. 100 mg/kg testtömeg közötti érték, előnyösen kb. 1-25 mg/kg testtömeg, különösen előnyösen kb. 1-10 mg/kg testtömeg.

Találmányunk tárgya továbbá gyógyászati készítmények, amelyek hatékony mennyiségben valamely találmány szerinti vegyületet és gyógyászatilag alkalmas hordozóanyagot tartalmaznak.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket szokásos módszerekkel állíthatjuk elő.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények - különösen a reumatoid arthritis, sclerosis multiplex, gyulladásos bélbetegség és asztma kezelésére alkalmas készítmények - valamely találmány szerinti vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas sóját vagy észterét és kompatibilis gyógyászati hordozóanyagot tartalmaznak.

A tabletták vagy granulátumok számos kötő-, töltő-, hordozó- vagy hígítóanyagot tartalmazhatnak. A folyékony készítmények pl. steril vízzel elegyedő oldatok formájában állíthatók elő. A kapszulák a hatóanyagon kívül töltő- vagy sűrítőanyagokat tartalmazhatnak. A találmány szerinti gyógyászati készítmények továbbá ízjavító adalékokat, valamint szokásos tartósító-, stabilizáló-, nedvességet visszatartó anyagokat, emulgeálószereket, az ozmózis-

nyomás megváltoztatására szolgáló sókat, puffereket és más adalékanyagokat tartalmazhatnak.

A fentemlített hordozóanyagként és hígítóanyagként bármely szokásos megfelelő szervetlen vagy szerves gyógyászatilag alkalmas anyag felhasználható (pl. víz, zselatin, laktóz, keményítő-, magnézium-sztearát, talkum, gumi arábikum, polialkilénglikolok és más hasonló anyagok).

Az orális adagolási egységek (pl. tabletták és kapszulák) előnyösen 25-1000 mg találmány szerinti vegyületet tartalmazhatnak.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás az (1) általános képletű vegyületek előállítására.

A találmány szerinti vegyületeket bármely szokásos módszerrel előállíthatjuk.

Az 1. reakcióséma szerint valamely (1) általános képletű 4-nitro-L-fenil-alanin-származékot (mely képletben R_1 jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport) valamely (2) általános képletű benzoészav-származékkal acilezünk (mely képletben R_2 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, cikloalkil-, aril-, aralkil-, nitro-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-tio-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkanoilcsoport, halogénatom vagy perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; R_3 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport és R_4 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, aril-, nitro-, ciano-, kis szénatomszámú alkilszulfonilcsoport vagy halogénatom). Az (1) általános képletű vegyületek ismertek vagy szokásos módszerekkel könnyen előállíthatók. Az acilezést az amid-kötés kialakításának szokásos módszereivel vé-

gezhethjük el. Így pl. a (2) általános képletű vegyületet a megfelelő savkloriddá alakíthatjuk, amelyet savmegkötőszer (pl. terciér alkil-aminok) jelenlétében kondenzálhatunk az (1) általános képletű vegyülettel. Alternatív módon az (1) általános képletű vegyületet a (2) általános képletű karbonsavval standard peptid-kapcsolási körülmények között kapcsolhatjuk, pl. HBTU és DIPEA jelenlétében, poláros aprotikus oldószerben (pl. dimetil-formamidban) 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten.

A kapott (3) általános képletű vegyületet Lawesson-reagenssel - azaz [2,4-bisz-(4-metoxi-fenil)-1,3-ditia-2,4-difoszfetán-2,4-diszulfiddal] - történő kezeléssel (4) általános képletű tioamid-dá alakítjuk. Az eljárást pl. az alábbi irodalmi helyen leírt körülmények között hajthatjuk végre: Scheibey S., Pedersen B.S., Lawesson S.-O.: *Bull Soc. Chim. Belg.*, 229, 87, (1978) és Cava M.P., Levinson M.I.: *Tetrahedron*, 41, 5061 (1985).

A (4) általános képletű vegyületben levő nitrocsoportot a tioamidokkal kompatibilis bármely szokásos módszerrel a megfelelő aminná redukáljuk. Redukálószerként előnyösen metanol, ammónium-klorid és víz jelenlétében cinkport alkalmazhatunk és 35-60 °C-on dolgozhatunk.

A kapott (5) általános képletű vegyületet standard peptid-kapcsolási körülmények között valamely (6) általános képletű aril- vagy heteroaril-karbonsavval acilezünk. A reakciót pl. HBTU és DIPEA jelenlétében, poláros aprotikus oldószerben (pl. dimetil-formamid) 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten hajthatjuk végre. A reakcióban (7) általános képletű vegyületet kapunk. Bizonyos esetekben - pl. gátolt (6) általános képletű karbonsavak esetében - előnyösen járhatunk el oly módon, hogy a (6) általános képletű karbonsavat a megfelelő savhalogeniddé alakítjuk, amelyet

kis fölöslegben alkalmazott bázis (pl. tercier amin vagy 4-dimetilamino-piridin) jelenlétében reagáltatunk az (5) általános képletű aminnal. A (6) általános képletű karbonsav halogénatommal, nitro-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-, karboxil-, kis szénatomszámú alkilaminoszulfonil-, perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkil-tio-, hidroxi-(kis szénatomszámú alkil)-, alkoxi-(kis szénatomszámú alkil)-, alkil-tio-(kis szénatomszámú alkil)-, alkilszulfonil-(kis szénatomszámú alkil)-, alkilszulfonil-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkanoil-, aroil-, aril- vagy ariloxi-csoporttal helyettesítve lehet. Szükség esetén a reakcióképes csoportokat megfelelően megvédhetjük, majd a védőcsoportokat eltávolítva jutunk a találmány szerinti vegyületekhez. A védőcsoportok megválasztása és felhasználása a szakember kötelező tudásához tartozik. A védőcsoportok megválasztása és felhasználása standard referens művek alapján történhet, lásd pl. T.W. Green és P.G.M. Wuts: *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. kiadás, Wiley Interscience, New York (1991).

A (7) általános képletű vegyületben levő észter-csoportot alkálifém-hidroxiddal (pl. lítium-hidroxid) vizes metanolban szobahőmérséklet és 50 °C között végzett észter-hasítással alakíthatjuk a megfelelő karbonsavvá. R_1 jelentésétől függően alternatív eljárásokat is alkalmazhatunk. A funkcionális csoportok (pl. tioamidok) jelenlétében végzett észter-hasítás körülményeit az irodalomból ismert módszerek alapján választhatjuk meg.

A kereskedelemben nem beszerezhető orto-helyettesített benzoészter-származékokat szokásos módszerekkel állíthatjuk elő. Így pl. az orto-helyettesített aril-jodidokat vagy triflátokat szén-

-monoxid és megfelelő palládium-katalizátor jelenlétében karbonilezhetjük. A fenti jodid és/vagy triflát közbenső termékek előállítására a helyettesítőktől függ és az anilin-származék közvetlen jódozásával vagy diazotálásával, majd valamely jodid-forrással (pl. kálium-jodid) történő azt követő kezeléssel végezhető el. A triflátokat a megfelelő fenolokból szokásos módon pl. trifluor-metánszulfonsavanhidriddel bázis (pl. trietil-amin vagy diizopropil-etil-amin) jelenlétében, inert oldószerben történő kezeléssel állíthatjuk elő.

Az orto-helyettesített benzoésavak előállításának további módszerét a 2. reakciósémán tüntetjük fel. Egy 2-(metoxi-fenil)-oxazolin-származékot [pl. a (9) képletű vegyületet] valamely Grignard-reagenssel reagáltatunk, majd az oxazolin-gyűrűt a Meyers A.I., Gabel R., Mihelick E.D.: *J. Org. Chem.* **43**, 1372-1379 (1978) közleményben leírt általános eljárással hidrolizáljuk. A fenti reakcióval (10) általános képletű savat kapunk.

A 2- vagy 2,6-kétszeresen helyettesített benzonitrilek a megfelelő benzoésavak előnyös prekurzorai. A térbelileg erősen gátolt nitrilek (pl. 2-klór-6-metil-benzonitril) savas vagy bázikus körülmények között történő szokásos hidrolizise nehezen végezhető el; ezért jobb eredményeket kapunk oly módon, hogy az ilyen benzonitrileket DIBAL redukcióval a megfelelő benzaldehiddé alakítjuk, amelyet azután nátrium-klorit/hidroperoxid oxidálószerrel oxidálunk.

A (11) általános képletű vegyületeket lényegében az 1. reakciósémán ismertetett eljárással állíthatjuk elő, azzal a változtatással, hogy a (2) általános képletű karbonsavak helyett a megfelelő heteroaromás-karbonsavakat alkalmazzuk.

Az elágazóláncú vagy cikloalkil analógok szintéziséhez az

1. reakciósémán feltüntetettéhez hasonló eljárást alkalmazunk, kiindulási anyagként a megfelelő (12) általános képletű elágazóláncú vagy cikloalkil-karbonsavat alkalmazva. Ez esetben R_6 jelentése kis szénatomszámú alkil-, helyettesítetlen vagy fluor-helyettesített kis szénatomszámú alkenilcsoport vagy helyettesített kis szénatomszámú alkilcsoport, amely aril-, heteroaril-, azido-, ciano-, hidroxil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-, kis szénatomszámú alkil-tio-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, perfluor-(kis szénatomszámú alkanoil)-, nitro- vagy védett aminocsoporttal lehet helyettesítve. Az aminocsoport megvédésére csak olyan védőcsoportok alkalmazhatók, amelyek a karboxamidoknak tioamidokká történő átalakítására használt reagensekkel kompatibilisek. Így pl. karbamátok (pl. tercier butoxikarbonil-csoportot tartalmazó reagensek) alkalmazhatók. A védőcsoportokat a szintézis későbbi szakaszában eltávolítjuk és a kapott szabad amint standard módszerekkel funkcionális származékokká alakíthatjuk. Így pl. az amint megfelelő anhidriddel, izocianáttal vagy halogeniddel acilezhetjük.

A (21) általános képletű imidazolidinonok szintézisét a 3. reakciósémán tüntetjük fel. Valamely (13) általános képletű amino-fenil-alanin-származékot [ahol R_6 jelentése aril-, heteroaril-, elágazóláncú alkilcsoport vagy valamely (12) általános képletű vegyületből leszármaztatható csoport és R_7 jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport] valamely (14) általános képletű N-védett- α -aminosavval (mely képletben R_8 jelentése valamely természetes vagy a természetben elő nem forduló D- vagy L- α -aminosav oldallánca és R_9 jelentése a peptidkémiaiában használatos nitrogén-védőcsoport, pl. Fmoc-csoport) kapcsolunk. A reakciót standard peptid kapcsol-

lási körülmények között végezhetjük el. Így pl. HBTU és DIPEA jelenlétében, poláros aprotikus oldószerben (pl. dimetil-formamid) 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten dolgozhatunk. A reakció során (15) általános képletű vegyületet kapunk. A (16) általános képletű vegyületeket a (15) általános képletű vegyületekből az R₉ csoport eltávolításával állítjuk elő. A védőcsoport eltávolítására szolgáló módszert az R₉ védőcsoport jellegétől függően választjuk meg. Az R₉ helyén levő Fmoc csoportot a peptidkémia-ból ismert szokásos módszerekkel hasíthatjuk le, pl. piperidinnel dimetil-formamidban végzett kezeléssel jutunk a (16) általános képletű aminhoz. A (16) általános képletű amint vízmegkötőszer (pl. 4 Å molekulaszita) jelenlétében, megfelelő oldószerben (pl. diklór-metán vagy tetrahidrofurán) 25-60 °C-on valamely (17) általános képletű aldehiddel reagáltatjuk [mely képletben R₁₀ jelentése kis szénatomszámú alkil-, aril- vagy aril-(kis szénatomszámú alkil)-csoport]. A kapott (18) általános képletű imint bázis (pl. DIPEA vagy DBU) jelenlétében, megfelelő oldószerben (pl. diklór-metán vagy tetrahidrofurán) 25-60 °C-on valamely acilezőszerrel [pl. (19) általános képletű acil-klorid, ahol R₁₁ jelentése alkil- vagy arilcsoport] végzett reagáltatással (20) általános képletű acil-imidazolidinonná alakítjuk. Alternatív módon más acilezőszereket (pl. savanhidridek vagy vegyes anhidridek) is alkalmazhatunk. A (20) általános képletű vegyületet hidrolízissel alakíthatjuk a (21) általános képletű karbonsavvá. A hidrolízist pl. vizes alkoholban végzett alkálifém-hidroxidos (pl. nátrium-hidroxidos) kezeléssel, majd megsavanyítással hajthatjuk végre.

Általános ismertetés

Az olvadáspontokat Thomas-Hoover készülékben mérjük (nem-korrigált értékek). Az optikai forgatást Perkin-Elmer 241 modell po-

lariméterrel határozzuk meg. Az ^1H -NMR spektrumokat Varian XL-200 és Unityplus 400 MHz spektrométerekkel vesszük fel, belső standardként tetrametil-szilánt (TMS) alkalmazunk. Az elektron impaktot (EI, 70 ev) és a gyors atom bombázásos (FAB) tömegspektrumokat VG Autospec vagy VG70E-HF tömegspektrométerekkel vesszük fel. Az oszlopkromatografáláshoz szilikagélként flash-kromatografáláshoz használatos Mallincrodt SiliCar 230-400 mesh szilikagélt alkalmazunk; az oszlopokat az áramlás elősegítése céljából 0-5 psi nitrogén-nyomás alatt működtetjük. A vékonyrétegekromatogramokat az E. Merck cég által forgalombahozott, szilikagéllel bevont üvegreteglemezeken (E. Merck, No. 1.05719) futtatjuk és oly módon teszszük láthatóvá, hogy 254 nm UV fény alatt I_2 gőz hatásának kitéve vizsgáljuk; vagy vizes etanolban foszfomolibdénsav (PMA) oldatával, vagy klórgázzal történő kezelés után E. Von Arx, M. Faupel és M. Brugger által leírt [J. Chromatography, 120, 224-228 (1976)] módon előállított 4,4'-tetrametil-diamino-difenil-metán reagenssel permetezzük.

A fordított fázisú nagynyomású folyadék kromatografálást (RP-HPLC) Waters Delta Prep 4000 készülék segítségével, 3x30 cm-es Waters Delta Pak 15 μM C-18 oszlop felhasználásával, 40 ml/perc átfolyási sebesség mellett, acetonitril-víz gradiens szerint (mindkét komponens 0,75 % trifluor-ecetsavat tartalmaz), általában 5-95 % acetonitril tartalmú elegyekkel 35-40 percen át végezzük; vagy Rainin HPLC segítségével, 41,4 mm x 30 cm, 8 μM , Dynamax^R C-18 oszlopon, a fenti acetonitril-víz gradiens szerint, 49 ml/perc átfolyási sebességgel hajtjuk végre. A HPLC körülmények a szabványban (5-95-35-215) leírtak; 5 % - 95 % acetonitril vízben lineáris gradiens, 35 percen át, miközben az effluátumot UV detektorral, 214 nm hullámhossz mellett monitorozzuk.

A felhasznált diklór-metán (CH_2Cl_2), 2-propanol, DMF, THF, toluol, hexán, éter és metanol Fisher-tisztaságú reagens. Ezeket a reagenseket további tisztítás nélkül alkalmazzuk, kivéve a Fisher HPLC tisztaságú acetonitrilt.

A példákban alkalmazott rövidítések jelentése a következő:

THF	= tetrahydrofuran;
DMF	= dimethyl-formamide;
HOBT	= 1-hydroxy-benzotriazole;
BOP	= [(benzotriazol-1-yl)-oxy]-tris-(dimethyl-amino)-phosphonium-hexafluoro-phosphate;
HATU	= O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl-uronium-hexafluoro-phosphate;
HBTU	= O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-hexafluoro-phosphate;
DIPEA	= diisopropyl-ethyl-amine;
DMAP	= 4-(N,N-dimethyl-amino)-pyridine;
DPPA	= diphenyl-phosphoryl-azide;
DPPP	= 1,3-bis-(diphenyl-phosphino)-propane;
DBU	= 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene;
NaH	= sodium-hydride;
konyhasó-oldat	= telített vizes nátrium-klorid-oldat;
VRK	= vékonyrétegekromatográfia;
LDA	= lithium-diisopropyl-amide;
BOP-Cl	= bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphine-trichloride;
NMP	= N-methyl-pyrrolidine;
Lawesson-reagens	= [2,4-bis-(4-methoxy-phenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetane-2,4-disulfide].



Példák

1. példa

N-[[1-(2-metoxi-etil)-ciklopentil]-tioxo-metil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 4. reakciósémán tüntetjük fel.

4,30 g (11,4 millimól) [[1-(2-metoxi-etil)-ciklopentil]-karbonil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észter és 20 ml toluol oldathoz 2,60 g (6,27 millimól) Lawesson-reagenst adunk. A reakcióelegyet 50 °C-ra melegítjük, 18 órán át keverjük, majd zsugorított üvegszűrőn leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Flash-kromatográfiás tisztítás és 9:1, majd 8:1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végrehajtott eluálás után 2,44 g N-[[1-(2-metoxi-etil)-ciklopentil]-tioxo-metil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észtert kapunk. Kitermelés 54 % (70 %, a visszanyert kiindulási anyagra vonatkoztatva). Világossárga olaj. HR MS: talált tömeg: 395,1639; számított tömeg: 395,1640 (M+H).

2. példa

4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-aminol]-N-[[1-(2-metoxi-etil)-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását az 5. reakciósémán tüntetjük fel.

4,58 g (11,6 millimól) N-[[1-(2-metoxi-etil)-ciklopentil]-tioxo-metil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észter, 7,50 g (116 millimól) cinkpor és 9,20 g (174 millimól) ammónium-klorid 200 ml metanollal képezett szuszpenziójához 5 perc alatt lassan 100 ml vizet adunk. A reakcióelegyet 20 percen át keverjük, majd 400 ml etil-



-acetáttal és 150 ml telített ammónium-klorid-oldattal hígítjuk. A szerves fázist elválasztjuk. A szerves réteget 3x100 ml etil-acetáttal visszaextraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat magas vákuumban 2 órán át szárítjuk. 4,5 g nyers 4-amino-N-[[1-(2-metoxi-etil)-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert kapunk.

3,40 g (kb. 8,77 millimól; 94 %-os tisztaságra vonatkoztatva) fenti nyers amin és 1,70 ml (9,65 millimól) diizopropil-etil-amin 15 ml diklór-metánnal képezett oldatához 1,9 g (9,21 millimól) 2,6-diklór-benzoil-klorid 5 ml diklór-metánnal képezett oldatát adunk. A reakcióelegyet egy éjjelen át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 150 ml etil-acetátot és 40 ml vizet tartalmazó választótölcsérbe visszük át. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-karbonát-oldattal, majd telített konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon végzett flash-kromatografálással és 3:1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. 4,50 g 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-(2-metoxi-etil)-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert kapunk. Kitermelés 95 %. HR MS: talált tömeg: 559,1201; számított tömeg: 559,1201 (M+Na).

3. példa

4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-(2-metoxi-etil)-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin

A cím szerinti vegyület előállítását a 6. reakciósémán tüntetjük fel.

4,00 g (7,44 millimól) 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-(2-metoxi-etil)-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-ala-

nin-metil-észter és 18 ml metanol oldatához 421 mg (10,5 milli-mól) nátrium-hidroxid 3 ml vízzel képezett oldatát adjuk. A reakcióelegyet 2 órán át keverjük, majd 0,5 mólos sósavval megsavanyítjuk (pH kb. 1-2). A reakcióelegyet 150 ml etil-acetátot és 25 ml vizet tartalmazó választótölcsérbe öntjük. A vizes fázist elválasztjuk és 2x50 ml etil-acetáttal visszaextraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Fordított fázisú HPLC és 25 percen át 15-95 % acetonitril-víz gradiens szerint végzett eluálás után 3,05 g 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-(2-metoxi-etil)-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanint kapunk. Kitermelés 78 %. HR MS: talált tömetg: 545,1043; számított tömeg: 545,1045 (M+Na).

4. példa

A (104) képletű 1-(2-azido-etil)-ciklopentán-karbonsav

56 ml (0,396 mól) diizopropil-amin és 85 ml tetrahidrofurán hideg oldatához 240 ml (0,393 mól) 1,6 mólos hexános n-butillítium-oldatot adunk 20 perc alatt. Az elegyet 0 °C-on 30 percen át keverjük, -65 °C-os fürdőhőmérsékletre hűtjük és 20 perc alatt 37,4 g (0,263 mól) etil-ciklopentán-karboxilát 50 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatát adjuk hozzá. Az elegyhez egy óra múlva 47 ml (0,545 mól) 1,2-dibróm-etán 50 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatát adjuk. A reakcióelegyet 3 órán át -65 °C-on állni hagyjuk, majd egy éjszaka alatt szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni. A reakciót 200 ml telített ammónium-klorid-oldat hozzáadásával leállítjuk. A rétegeket szétválasztjuk és a vizes fázist 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 250 ml 1:1 arányú konyhasó-oldat/víz eleggyel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot



100 ml toluollal hígítjuk és bepároljuk. A hígítást és bepárlást kétszer megismételjük. 52,5 g etil-1-(2-bróm-etil)-ciklopentán-karboxilátot kapunk.

52,5 g (0,211 mól) fenti bromid és 54 g (0,831 mól) nátrium-azid 200 ml dimetil-formamiddal képezett oldatát nitrogén-atmoszférában 50 °C-on 5 órán át keverjük és szűrjük. A szűrletet közel szárazrapároljuk. A maradékot 500 ml etil-acetáttal hígítjuk, szűrjük és bepároljuk. Barna olaj alakjában 40,9 g nyers etil-1-(2-azido-etil)-ciklopentán-karboxilátot kapunk. Ezt a terméket az előző chargeal egyesítjük (összesen 63,5 g) és 250 g szilikagélen végzett kromatografálással és 5 % etil-acetátot tartalmazó hexán/etil-acetát eleggyel végéreahajtott eluálással tisztítjuk. 50,3 g világosbarna olajat kapunk.

50,3 g (0,238 mól) fenti olajat 750 ml tetrahidrofuránban és 375 ml metanolban oldunk és 15 g (0,357 mól) lítium-hidroxid-hidrát 300 ml vízzel képezett oldatát adjuk hozzá. A reakcióoldatot 40 °C-on egy éjjelen át keverjük és bepároljuk. A maradékot 40 ml 1 n nátrium-hidroxidot tartalmazó 2 liter vízben oldjuk és 1 liter hexánnal mossuk. A vizes fázist 375 ml 1 n sósavval megsavanyítjuk és 2x1 liter éterrel extraháljuk. Az egyesített extraktumokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Borostyánszínű folyadék alakjában 37,5 g 1-(2-azido-etil)-ciklopentán-karbonsavat kapunk.

5. példa

N-[[1-(2-azido-etil)-ciklopentil]-karbonil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 7. reakciósémán tüntetjük fel.

3,0 g (11,5 millimól) 4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észter-

-hidroklorid, 2,3 g (12,7 millimól) 1-(2-azido-etil)-ciklopentán-karbonsav és 5,34 g (12,1 millimól) BOP 6 ml diklór-metánnal és 4 ml dimetil-formamiddal képezett oldatához 4,2 ml (24,2 millimól) diizopropil-etil-amint adunk. A reakcióelegyet egy éjjelen át keverjük; ekkorra vékonyrétegkromatográfiás analízis szerint (1:1 arányú hexán/etil-acetát elegy) kiindulási anyag már nincs jelen. Az elegyet vízzel hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumokat vízzel és telített konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélen végzett kromatografálással és 3:1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. 4,26 g N-[[1-(2-azido-etil)-ciklopentil]-karbonil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észtert kapunk.

6. példa

N-[[1-[2-[[1-(1,1-dimetil-etoxi)-karbonil]-aminol]-etil]-ciklopentil]-karbonil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észter

A szintézis 1. lépését a 8. reakciósémán tüntetjük fel.

a) 1,9 g (4,93 millimól) N-[[1-(2-azido-etil)-ciklopentil]-karbonil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észter és 20 ml tetrahidrofuran oldatához 1 mólos tetrahidrofuranos trimetil-foszfinitoldatot adunk. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 20 perccen át keverjük és 0,17 ml vizet adunk hozzá. A reakcióelegyet további 2 órán át keverjük, kevés trifluor-ecetsavat adunk hozzá, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk.

A következő lépést a 9. reakciósémán tüntetjük fel.

b) 2,35 g (4,93 millimól), az a) lépés szerint kapott N-[[1-(2-amino-etil)-ciklopentil]-karbonil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észter-trifluorecetsavas só 25 ml dioxánnal képezett oldatához



0,860 ml (4,93 millimól) diizopropil-etil-amint és 1,08 g (4,93 millimól) di-tercier butil-dikarbonátot adunk. A reakcióelegyet 18 órán át keverjük, zsugorított üvegszűrőn szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon végzett flash-kromatografálással és 3:1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. 2,20 g N-[[1-[2-[(1,1-dimetil-etoxi)-karbonil]-amino]-etil]-ciklopentil]-karbonil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észtert kapunk. Kitermelés 95 %. HR MS: talált tömeg: 464,2397; számított tömeg: 464,2397 (M+H).

7. példa

N-[[1-[2-[(1,1-dimetil-etoxi)-karbonil]-amino]-etil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 10. reakciósémán tüntetjük fel.

1,00 g (2,16 millimól) N-[[1-[2-[(1,1-dimetil-etoxi)-karbonil]-amino]-etil]-ciklopentil]-karbonil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észter 10 ml 1:1 arányú toluol/dioxán eleggyel képezett oldatához 1,524 g (1,29 millimól) Lawesson-reagenst adunk. A reakcióelegyet 50 °C-ra melegítjük és 24 órán át keverjük. A reakcióelegyet zsugorított üvegszűrőn leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon végzett flash-kromatografálással és 6:1, majd 4:1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Világossárga olaj alakjában 460 mg N-[[1-[2-[(1,1-dimetil-etoxi)-karbonil]-amino]-etil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észtert kapunk. Kitermelés 44 % (65 %, a visszanyert kiindulási anyagra vonatkoztatva). HR MS: talált tömeg: 478,2014; számított tömeg: 478,2012 (M-H).



8. példa

N-[[1-[2-(acetyl-amino)-ethyl]-cyclopentyl]-thioxy-methyl]-4-nitro-L-phenyl-alanine-methyl-ester

A cím szerinti vegyület előállítását a 11. reakciósémán tüntetjük fel.

1,26 g (2,63 millimól) N-[[1-[2-[(1,1-dimethyl-ethoxy)-carbonyl]-amino]-ethyl]-cyclopentyl]-thioxy-methyl]-4-nitro-L-phenyl-alanine-methyl-ester és 15 ml metilén-klorid oldatához 7 ml trifluor-ecetsavat csepegtetünk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. Sárga olaj alakjában 1,4 g N-[[1-(2-amino-ethyl)-cyclopentyl]-thioxy-methyl]-4-nitro-L-phenyl-alanine-methyl-estert kapunk.

1,4 g (kb. 2,63 millimól) fenti termék 10 ml metilén-kloriddal képezett oldatához 1,37 ml (7,88 millimól) trietil-amint, majd 0,250 ml (2,63 millimól) ecetsavanhidridet adunk. A reakcióelegyet egy éjjelen át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 100 ml etil-acetátot és 40 ml vizet tartalmazó választótölcsérbe visszük át. A vizes fázist elválasztjuk és 1x50 ml etil-acetáttal visszaextraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot flash-kromatografálással és 5:1 arányú metilén-klorid/aceton eleggyel végzett eluálással tisztítjuk.

743 mg N-[[1-[2-(acetyl-amino)-ethyl]-cyclopentyl]-thioxy-methyl]-4-nitro-L-phenyl-alanine-methyl-estert kapunk. Kitermelés 67 %.

HR MS: talált tömeg: 422,1744; számított tömeg: 422,1750 (M+H).

9. példa

4-amino-N-[[1-[2-(acetyl-amino)-ethyl]-cyclopentyl]-thioxy-methyl]-L-phenyl-alanine-methyl-ester

A cím szerinti vegyület előállítását a 12. reakciósémán tüntetjük fel.

740 mg (1,75 millimól) N-[[1-[2-(acetyl-amino)-etil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észter, 1,14 g (17,5 millimól) cinkpor és 1,41 g (26,3 millimól) ammónium-klorid 20 ml metanollal képezett szuszpenziójához 5 perc alatt lassan 10 ml vizet adunk. A reakcióelegyet 20 percen át keverjük, 80 ml etil-acetáttal és 25 ml telített ammónium-klorid-oldattal hígítjuk és a szerves fázist elválasztjuk. A vizes réteget 3x25 ml etil-acetáttal visszaextraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat magas vákuumban 2 órán át szárítjuk. 750 mg nyers amint kapunk, amelyet szilikagél-oszlopon végzett flash-kromatografálással és 2:1 arányú metilén-klorid/aceton eleggyel végrehajtott eluálással tisztítunk. 650 mg 4-amino-N-[[1-[2-(acetyl-amino)-etil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert kapunk. Kitermelés: 95 %. HR MS: talált tömeg: 392,2016; számított tömeg: 392,2008 (M+H).

10. példa

4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-aminol]-N-[[1-[2-(acetyl-amino)-etil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-alánin

A cím szerinti vegyület előállítását a 13. reakciósémán tüntetjük fel.

195 mg (0,498 millimól) 4-amino-N-[[1-[2-(acetyl-amino)-etil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter és 0,0950 ml (0,548 millimól) diizopropil-etil-amin 1 ml diklór-metánnal képezett oldatához 110 mg (0,523 millimól) 2,6-diklór-benzil-klorid és 1 ml diklór-metán oldatát adjuk. A reakcióelegyet egy éjjelen át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot

50 ml etil-acetátot és 10 ml vizet tartalmazó választótölcsérbe visszük át. A vizes fázist elválasztjuk és 1x25 ml etil-acetáttal visszaextraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-karbonát-oldattal és telített konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. 300 mg nyers 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[2-(acetil-amino)-etil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert kapunk.

300 mg (kb. 0,498 millimól) fenti metil-észter és 1 ml metanol oldatához 64 mg (14,9 millimól) nátrium-hidroxid 1 ml vízzel képezett oldatát adjuk. A reakcióelegyet 2 órán át keverjük, majd 0,5 mólos sósavval pH 1-2 értékre savanyítjuk. A reakcióelegyet 50 ml etil-acetátot és 10 ml vizet tartalmazó választótölcsérbe visszük át. A vizes fázist elválasztjuk és 2x25 ml etil-acetáttal visszaextraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot fordított fázisú HPLC úton tisztítjuk: az eluálást 25 percen át 15-95 %-os acetonitril-víz gradiens szerint végezzük el. A terméket tartalmazó frakciókat liofilizáljuk. Fehér szilárd anyag alakjában 126 mg 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[2-(acetil-amino)-etil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanint kapunk. Kitermelés 46 %. HR MS: talált tömeg: 550,1330; számított tömeg: 550,1334 (M+H).

11. példa

[[1-[2-[[[(metil-amino)-karbonil]-amino]-etil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-L-fenil-alanin

A cím szerinti vegyület előállítását a 14. reakciósémán tüntetjük fel.

Az [[1-[2-[[[(metil-amino)-karbonil]-amino]-etil]-ciklo-pentil]-tioxo-metil]-4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil-amino]-L-fenil-alanint a 8-10. példában leírt általános eljárás szerint N-[[1-[2-[[[(1,1-dimetil-etoxi)-karbonil]-amino]-etil]-ciklo-pentil]-tioxo-metil]-4-nitro-L-fenil-alanin metil-észterből és metil-izocianátból állítjuk elő. HR MS: talált tömeg: 565,1436; számított tömeg: 565,1443 (M+H).

12. példa

2-klór-6-metil-benzaldehid

A cím szerinti vegyület előállítását a 15. reakciósémán tüntetjük fel.

Mágneses keverővel, hőmérővel, adagolótölcsérrel és argon-bevezetéssel felszerelt 500 ml-es háromnyakú göblombikba 75 g (494 millimól) 2-klór-6-metil-benzonitrilt és 400 ml, 4 Å molekulaszita felett tárolt toluolt mérünk be. Az elegyet -2 °C-ra hűtjük (jég és aceton) és 30 perc alatt 593 ml (593 millimól) 1,0 n hexános DIBAL-oldatot csepegtetünk hozzá, miközben a hőmérsékletet 0 °C alatt tartjuk. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 0 °C-on egy órán át keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át állni hagyjuk; vékonyrétegkromatográfiás analízis szerint kiindulási anyag ekkor már nincs jelen (4:1 arányú hexán-éter elegy; foszformolib-dénsavas permetezés, mert az UV fluoreszcencia analízis félrevezető). A reakcióelegyet 2000 g jég és 50 ml kénsav elegyébe öntjük és egy éjjelen át keverjük. A kiváló szilárd anyagot szűrjük és a szűrletet 2x200 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített extraktumokat konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A kapott nyers aldehidet a fenti szilárd anyaggal egyesítjük. Világossárga szilárd anyag alakjában

71,31 g, a következő lépésnél felhasználható 2-klór-6-metil-benzaldehydet kapunk. Kitermelés 93 %.

13. példa

2-klór-6-metil-benzoészav

A cím szerinti vegyület előállítását a 16. reakciósémán tüntetjük fel.

Mágneses keverővel, hőmérővel, adagoló tölcserrel és argon-bevezetéssel felszerelt 1000 ml-es háromnyakú gömblombikba 71,31 g (461 millimól), az előző példa szerint kapott nyers 2-klór-6-metil-benzaldehydet és 750 ml acetonitrilt mérünk be. A kapott szuszpenzióhoz szobahőmérsékleten 15,9 g (115 millimól; 0,25 ekvivalens) egybázisú nátrium-foszfát 240 ml vízzel képezett oldatát, majd 50 ml 30 %-os hidrogénperoxidot adunk. Ezután 0 °C-on 73,5 g (811 millimól, 1,76 ekvivalens) nátrium-klorit 700 ml vízzel képezett oldatát csepegtetjük hozzá, miközben a hőmérsékletet 3 °C alatt tartjuk. Az adagolás befejezése után a sárga szuszpenziót 15 órán át 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőfokon keverjük; ekkorra a reakcióelegy vékonyrétegkromatográfiás analízis szerint kiindulási anyagot már nem tartalmaz. A reakcióelegyhez 0 °C-on a sárga szín eltűnéséig (a kálium-jodidos papír-teszt pozitív) 73 g (701 millimól, 1,52 ekvivalens) nátrium-biszulfit 200 ml vízzel képezett oldatát csepegtetjük. A hűtés az exoterm reakció kézbentartása miatt fontos. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A fehér szilárd maradékot szűrjük és a szűrletet 200 ml éterrel extraháljuk. A fenti szilárd anyagot az éteres oldatban oldjuk és 2x200 ml 10 %-os nátrium-hidroxid-oldattal mossuk. A bázikus vizes oldatot 10 %-os sósavval megsavanyítjuk (pH kb. 1). A kiváló szilárd anyagot szűrjük és levegőn szárítjuk. Fehér szilárd

anyag alakjában 54,88 g 2-klór-6-metil-benzoésavat kapunk. A két lépés összkitermelése 65 %.

14. példa

N-[2-klór-6-(metil-fenil-karbonil)]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 17. reakciósémán tüntetjük fel.

1,94 g (7,44 millimól) 4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észter-hidroklorid só, 1,4 g (8,2 millimól) 2-klór-6-metil-benzoésav és 3,11 g (8,2 millimól) HBTU 27 ml dimetil-formamiddal képezett oldatához szobahőmérsékleten 3,24 ml (18,6 millimól) diizopropil-etil-amint adunk. Az átlátszó oldatot szobahőmérsékleten 48 órán át keverjük, majd 100 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az etil-acetátos fázist egymásután 2x50 ml 0,5 n sósavval, 2x50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 100 ml konyhasó-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Fehér szilárd anyag alakjában 2,67 g N-[2-klór-6-(metil-fenil-karbonil)]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észtert kapunk. Kitermelés 95 %. Op.: 120-123 °C. HR MS: talált tömeg: 376,4274; számított tömeg: 376,4238 (M+H).

15. példa

N-[(2-klór-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 18. reakciósémán tüntetjük fel.

3,64 g (9,66 millimól) N-[2-klór-6-(metil-fenil-karbonil)]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észter és 2,46 g (6,0 millimól), 0,62 ekvivalens) Lawesson-reagens elegyéhez szobahőmérsékleten 15 ml, 4 Å molekulaszita fölött tárolt toluolt adunk. A szuszpenziót

90-100 °C-ra melegítjük és 24 órán át keverjük; ekkorra vékonyrétegkromatográfiás elemzés szerint kiindulási anyag már nincs jelen. A reakcióelegyet 50 ml etil-acetáttal hígítjuk, 50 ml vízzel, 50 ml nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 50 ml konyhasó-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és az oldószert eltávolítjuk. A nyersterméket szilikagél-oszlopon végzett óvatos kromatografálással és 4:1-2:1 arányú hexán/etil-acetát elegyekkel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Sárga szilárd anyag alakjában 1,52 g N-[(2-klór-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észtert kapunk. Kitermelés 40 %. Op.: 150-153 °C (3:1 arányú éter-hexán eleggyel végzett eldörzsölés után). HR MS: talált tömeg: 393,0685; számított tömeg: 393,0677 (M+H).

16. példa

4-amino-N-[(2-klór-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 19. reakciósémán tüntetjük fel.

1,52 g (3,86 millimól) N-[(2-klór-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észter, 2,55 g (39,0 millimól, 10 ekvivalens, kb. 325 mesh) cinkpor és 3,09 g (58,0 millimól, 15 ekvivalens) ammónium-klorid elegyéhez szobahőmérsékleten 50 ml metanolt és 25 ml vizet adunk. A víz hozzáadása után exoterm reakció indul be és a hőmérséklet 45-50 °C-ra emelkedik. A szuszpenziót 50-60 °C-os fürdőhőmérsékleten 2 órán át keverjük; az elegy ekkorra vékonyrétegkromatográfiás analízis szerint kiindulási anyagot már nem tartalmaz. A reakcióelegyet Celite-ágyon átszűrjük és a szűrőleplenyt 50 ml metanollal és 40 ml vízzel mossuk. A szűrletet a metanol eltávolítása céljából vákuumban bepároljuk és

a terméket 2x50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 50 ml konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Amorf sárga szilárd anyag alakjában 1,3 g 4-amino-N-[(2-klór-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert kapunk, amelyet a következő lépésnél közvetlenül felhasználunk. Kitermelés 92 %.

HR MS: talált tömeg: 363,0932; számított tömeg: 363,0934 (M+H).

17. példa

4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[(2-klór-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 20. reakciósémán tüntetjük fel.

1,296 g (3,57 millimól) 4-amino-N-[(2-klór-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter és 0,785 g (3,75 millimól) 2,6-diklór-benzoil-klorid 20 ml diklór-metnnal képezett oldathoz szobahőmérsékleten 0,93 ml (5,35 millimól) diizopropil-etil-amint adunk. Az oldatot szobahőmérsékleten 15 órán át keverjük; ekkorra a reakcióelegy vékonyrétegkromatográfiás analízis szerint kiindulási anyagot már nem tartalmaz. A reakcióelegyet 30 ml vízzel hígítjuk és a két réteget szétválasztjuk. A vizes fázist 20 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 50 ml konyhasó-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással és 4:1-1:1 arányú hexán/etil-acetát elegyekkel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Amorf fehér szilárd anyag alakjában 1,91 g 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[(2-klór-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert kapunk. Kitermelés 83 %. HR MS: talált tömeg: 535,0399; számított tömeg: 535,0416 (M+H).

18. példa

4-[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[(2-klór-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin

A cím szerinti vegyület előállítását a 21. reakciósémán tüntetjük fel.

1,55 g (2,89 millimól) 4-[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[(2-klór-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter és 8 ml etanol oldatához szobahőmérsékleten 5 ml 1,0 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet 50-55 °C-ra melegítjük és az átlátszó oldatot 3-4 órán át keverjük; ekkorra a reakcióelegy vékonyrétegekromatográfiás analízis szerint kiindulási anyagot már nem tartalmaz. Az elegyet az etanol eltávolítása céljából vákuumban bepároljuk. A maradékot 15 ml vízzel hígítjuk és a semleges szennyezések eltávolítása céljából 25 ml éterrel extraháljuk. A vizes fázist 1 n sósavval megsavanyítjuk. A kiváló fehér szilárd csapadékot 2x50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat konyhasó-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Amorf fehér szilárd anyag alakjában 1,45 g 4-[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[(2-klór-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanint kapunk. Kitermelés 96 %. HR MS: talált tömeg: 521,0241; számított tömeg: 521,0260 (M+H).

19. példa

4-[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[(2-klór-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-nátriumsó

A cím szerinti vegyület előállítását a 22. reakciósémán tüntetjük fel.

1,45 g (2,77 millimól) 4-[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[(2-klór-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanint szoba-

hőmérsékleten 4,2 ml (1,5 ekvivalens) 1,0 n vizes nátrium-hidroxid-oldat és 10 ml víz elegyében oldunk. Az oldatot 8 inch hosszú és 1,5 inch átmérőjű, C-18 szilikagélt tartalmazó fordított fázisú oszlopra töltjük és a fölös mennyiségű bázis eltávolítása céljából vízzel eluáljuk. A terméket 5-20 % metanol gradiens szerint metanol-víz elegyekkel eluáljuk. Az egyesített frakciókat bepároljuk. A maradékot 50 ml vízben felvesszük és liofilizáljuk. Fehér amorf szilárd anyag alakjában 1,3 g 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[(2-klór-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-nátriumsót kapunk. HR MS: talált tömeg: 543,0076; számított tömeg: 543,0079 (M+H).

20. példa

2-etil-6-metil-benzoészav

A cím szerinti vegyület előállítását a 23. reakciósémán tüntetjük fel.

250 ml-es nyomásálló lombikba 7,4 g (30,07 millimól) 2-etil-6-metil-jód-benzolt, 334 mg (1,43 millimól) palládium(II)acetátot és 620 mg (1,43 millimól) DPPP-t mérünk be. A lombikot (gumidugóval) lezárjuk és argonnal háromszor evakuáljuk. Fecskendő segítségével egymásután 96 ml acetonitrilt, 26,25 ml (19,0 g, 189 millimól) trietil-amint és 19,1 ml vizet adunk hozzá. A gumidugó helyére szénmonoxid-forrással összekötött, teflonnal bélelt dugót helyezünk. A lombikot szénmonoxid-nyomás alá helyezzük és a fölös nyomást leengedjük. Ezt a műveletet háromszor megismételjük, majd az elegyet 40 psi szénmonoxid-nyomás alatt 5 percen át keverjük. A lombik és a szénmonoxid-forrás közötti kapcsolatot megszakítjuk, majd a lombikot előremelegített (83-85 °C) olajfürdőbe merítjük. A reakcióelegyet további 14 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük, szobahőmérsékletre hűtjük és a nyomást megszüntetjük. Az



elegyet 200 ml éterrel és 20 ml 1,0 n nátrium-hidroxid-oldattal hígítjuk. A képződő savat 2x100 ml vízzel extraháljuk. Az egyesített vizes extraktumokat 10 ml 1,0 n sósavval semlegesítjük és 3x100 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített diklór-metános extraktumokat konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fellett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Egy éjszaka alatt lassan megszilárduló barna olaj alakjában 3,58 g 2-etil-6-metil-benzoosavat kapunk. Kitermelés 72,5 %. HR MS: talált tömeg: 164,0833; számított tömeg: 164,0837 (M+).

21. példa

N-[(2-etil-6-metil-fenil)-karbonil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 24. reakciósémán tüntetjük fel.

Az N-[(2-etil-6-metil-fenil)-karbonil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észtert a 14. példában ismertetett eljárással analóg módon fehér szilárd anyag alakjában 72 %-os kitermeléssel állítjuk elő. Op.: 119-121 °C. HR MS: talált tömeg: 371,1610; számított tömeg: 371,1607 (M+H).

22. példa

N-[(2-etil-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 25. reakciósémán tüntetjük fel.

Az N-[(2-etil-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észtert a 15. példában ismertetett eljárással analóg módon 47 %-os kitermeléssel amorf fehér szilárd anyag alakjában állítjuk elő. HR MS: talált tömeg: 387,1383; számított tömeg: 387,1378 (M+H).



23. példa

4-amino-N-[(2-etil-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 26. reakciósémán tüntetjük fel.

A 4-amino-N-[(2-etil-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert a 16. példában ismertetett eljárással analóg módon 94 %-os kitermeléssel amorf szilárd anyag alakjában állítjuk elő. HR MS: talált tömeg: 357,1640; számított tömeg: 357,1638 (M+H).

24. példa

4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[(2-etil-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 27. reakciósémán tüntetjük fel.

A 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[(2-etil-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert a 17. példában ismertetett eljárással analóg módon 70 %-os kitermeléssel amorf fehér szilárd anyag alakjában állítjuk elő. HR MS: talált tömeg: 529,1094; számított tömeg: 529,1119 (M+H).

25. példa

4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[(2-etil-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin

A cím szerinti vegyület előállítását a 28. reakciósémán tüntetjük fel.

A 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[(2-etil-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanint a 18. példában ismertetett eljárással analóg módon amorf fehér szilárd anyag alakjában 77 %-

-os kitermeléssel állítjuk elő. HR MS: talált tömeg: 515,0942; számított tömeg: 515,0963 (M+H).

26. példa

4-[[[(2R)-2-(Fmoc-amino)-3-(3-piridil)-1-oxo-propil]-aminol]-N-[(2-
-etil-6-metil-fenil)-tioxo-metill]-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 29. reakciósémán tüntetjük fel.

A 4-[[[(2R)-2-(Fmoc-amino)-3-(3-piridil)-1-oxo-propil]-aminol]-N-[(2-etil-6-metil-fenil)-tioxo-metill]-L-fenil-alanin-metil-észtert az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon amorf fehér szilárd anyag alakjában 72 %-os kitermeléssel állítjuk elő. HR MS: talált tömeg: 727,2973; számított tömeg: 727,2954 (M+H).

27. példa

4-[[[(2R)-2-amino-3-(3-piridil)-1-oxo-propil]-aminol]-N-[(2-etil-6-
-metil-fenil)-tioxo-metill]-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 30. reakciósémán tüntetjük fel.

224 mg (0,308 millimól), a 26. példa szerint előállított termékhez 3 ml 25 %/-os NMP-s piperidin-oldatot adunk. Az oldatot egy órán át szobahőmérsékleten keverjük: ekkorra a reakcióelegy vékonyrétegkromatográfiás analízis szerint kiindulási anyagot már nem tartalmaz. Az elegyet 25 ml hexánnal hígítjuk és a két réteget szétválasztjuk. Az alsó sárga réteget hexánnal hígítjuk és elválasztjuk. Az alsó sárga réteget ezután vízzel hígítjuk és 3x25 ml 2:1 arányú etil-acetát/tetrahidrofurán eleggyel eluáljuk. Az egyesített extraktumokat 50 ml vízzel és 50 ml konyhasó-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot magas vákuumban szárítjuk. Amorf

fehér szilárd anyag alakjában 126 mg 4-[[[(2R)-2-amino-3-(3-piridil)-1-oxo-propil]-amino]-N-[(2-etil-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert kapunk. Kitermelés 81 %. HR MS: talált tömeg: 505,2270; számított tömeg: 505,2274 (M+H).

28. példa

4-[(2S,4R)-3-acetil-2-fenil-4-[(3-piridinil)-metil]-5-oxo-imidazolidin-1-il]-N-[(2-etil-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 31. reakciósémán tüntetjük fel.

113 mg (0,224 millimól) 4-[[[(2R)-2-amino-3-(3-piridil)-1-oxo-propil]-amino]-N-[(2-etil-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter 0,75 ml diklór-metán és 0,75 ml CH(OMe)₃ oldatához 27,5 mg (0,25 millimól) benzaldehidet adunk. A kapott világossárga oldatot szobahőmérsékleten 3 napon át keverjük. A reakcióelegyet 90 °C-on (olajfürdő-hőmérséklet) melegítjük. Ezután fecskendővel fölös mennyiségű (2,0 millimól, 0,21 ml) ecetsavanhidridet adunk hozzá és az oldatot 110-120 °C-on (olajfürdő-hőmérséklet) 6 órán át melegítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A nyers maradékot fordított fázisú HPLC segítségével tisztítjuk. Amorf fehér szilárd anyag alakjában 95 mg 4-[(2S,4R)-3-acetil-2-fenil-4-[(3-piridinil)-metil]-5-oxo-imidazolidin-1-il]-N-[(2-etil-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert kapunk. Kitermelés 67 %. HR MS: talált tömeg: 635,2672; számított tömeg: 635,2692 (M+H). Nagyon kis mennyiségben egy másik izomer is képződik (HPLC < 5 %); ennek izolálására nem tettünk kísérletet.



29. példa

4-[(2S,4R)-3-acetil-2-fenil-4-[(3-piridinil)-metil]-5-oxo-imidazolidin-1-il]-N-[(2-etil-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin

A cím szerinti vegyület előállítását a 32. reakciósémán tüntetjük fel.

A hidrolízist a 18. példában ismertetett eljárással analóg módon végezzük el. A terméket fordított fázisú HPLC-el és 5-95 % acetonitril-víz gradiens szerint 30 percen át végzett eluálással tisztítjuk. A kívánt frakciókat összegyűjtjük. Az acetonitrilt vákuumban eltávolítjuk. A terméket 3x25 ml 3:1 arányú etil-acetát/tetrahidrofuran eleggyel eluáljuk. Az egyesített frakciókat konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot magas vákuumban szárítjuk. Amorf fehér szilárd anyag alakjában 4-[(2S,4R)-3-acetil-2-fenil-4-[(3-piridinil)-metil]-5-oxo-imidazolidin-1-il]-N-[(2-etil-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanint kapunk. Kitermelés 30 %. HR MS: talált tömeg: 621,2520; számított tömeg: 621,2535 (M+H).

30. példa

N-[(2-fluor-fenil)-karbonil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 33. reakciósémán tüntetjük fel.

A N-[(2-fluor-fenil)-karbonil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észtert a 14. példában ismertetett eljárással analóg módon 2-fluor-benzoésav és N-[(2-fluor-fenil)-karbonil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észter reakciójával állítjuk elő. Kitermelés 99 %. A fehér szilárd anyag 137-139 °C-on olvad. HR MS: talált tömeg: 346,0977; számított tömeg: 346,0980 (M+H).

31. példa

N-[(2-fluor-fenil)-tioxo-metil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-
-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 34. reakciósémán tün-
tetjük fel.

Az N-[(2-fluor-fenil)-tioxo-metil]-4-nitro-L-fenil-alanin-me-
til-észtert a 15. példában ismertetett eljárással analóg módon
N-[(2-fluor-fenil)-karbonil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észter-
ből állítjuk elő. Kitermelés 99 %. Amorf fehér szilárd anyag.
HR MS: talált tömeg: 363,0816; számított tömeg: 363,0815 (M+H).

32. példa

4-amino-N-[(2-fluor-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-
-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 35. reakciósémán tün-
tetjük fel.

A 4-amino-N-[(2-fluor-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-
metil-észtert a 16. példában ismertetett eljárással analóg módon
N-[(2-fluor-fenil)-tioxo-metil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-ész-
terből kiindulva állítjuk elő. Kitermelés 87 %. Amorf fehér
szilárd anyag. HR MS: talált tömeg: 332,1042; számított tömeg:
332,1046 (M+H).

33. példa

4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[(2-fluor-fenil)-tioxo-
-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 36. reakciósémán tün-
tetjük fel.

A 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[(2-fluor-fenil)-
-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert a 17. példában ismerte-
tett eljárással analóg módon 4-amino-N-[(2-fluor-fenil)-tioxo-me-

til]-L-fenil-alanin-metil-észterből 74 %-os kitermeléssel fehér amorf szilárd anyag alakjában állítjuk elő. HR MS: talált tömeg: 505,0561; számított tömeg: 505,0555 (M+H).

34. példa

4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[(2-fluor-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin

A cím szerinti vegyület előállítását a 37. reakciósémán tüntetjük fel.

A 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[(2-fluor-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanint a 18. példában ismertetett eljárással analóg módon 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[(2-fluor-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észterből 89 %-os kitermeléssel amorf fehér szilárd anyag alakjában állítjuk elő. HR MS: talált tömeg: 491,0407; számított tömeg: 491,0399 (M+H).

35. példa

4-nitro-N-[[2-(trifluor-metil)-fenil]-karbonil]-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 38. reakciósémán tüntetjük fel.

A 4-nitro-N-[[2-(trifluor-metil)-fenil]-karbonil]-L-fenil-alanin-metil-észtert a 14. példában ismertetett eljárással analóg módon 2-(trifluor-metil)-benzoesavból fehér szilárd anyag alakjában 69 %-os kitermeléssel állítjuk elő. Op.: 152-154 °C. HR MS: talált tömeg: 397,1017; számított tömeg: 397,1011 (M+H).

36. példa

4-nitro-N-[[2-(trifluor-metil)-fenil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 39. reakciósémán tüntetjük fel.

A 4-nitro-N-[[2-(trifluor-metil)-fenil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert a 15. példában ismertetett eljárással analóg módon 4-nitro-N-[[2-(trifluor-metil)-fenil]-karbonil]-L-fenil-alanin-metil-észterből kiindulva amorf fehér szilárd anyag alakjában 67 %-os kitermeléssel állítjuk elő. HR MS: talált tömeg: 412,0752; számított tömeg: 412,0757 (M+H).

37. példa

4-amino-N-[[2-(trifluor-metil)-fenil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 40. reakciósémán tüntetjük fel.

A 4-amino-N-[[2-(trifluor-metil)-fenil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert a 16. példában ismertetett eljárással analóg módon 4-nitro-N-[[2-(trifluor-metil)-fenil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észterből kiindulva amorf fehér szilárd anyag alakjában 98 %-os kitermeléssel állítjuk elő. HR MS: talált tömeg: 382,1072; számított tömeg: 382,1078 (M+H).

38. példa

4-[[2-(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[2-(trifluor-metil)-fenil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 41. reakciósémán tüntetjük fel.

A 4-[[2-(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[2-(trifluor-metil)-fenil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert a 17. példában ismertetett eljárással analóg módon 4-amino-N-[[2-(trifluor-metil)-fenil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észterből kiindulva amorf fehér szilárd anyag alakjában 98 %-os kitermeléssel állítjuk elő. HR MS: talált tömeg: 555,0511; számított tömeg: 555,0524 (M+H).

39. példa

4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[2-(trifluor-metil)-fenil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin

A cím szerinti vegyület előállítását a 42. reakciósémán tüntetjük fel.

A 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[2-(trifluor-metil)-fenil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanint a 18. példában ismertett eljárással analóg módon 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[2-(trifluor-metil)-fenil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észterből kiindulva amorf fehér szilárd anyag alakjában 99 %-os kitermeléssel állítjuk elő. HR MS: talált tömeg: 541,0358; számított tömeg: 541,0367 (M+H).

40. példa

1-(4-bróm-butil)-ciklopentán-karbonsav-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 43. reakciósémán tüntetjük fel.

21 ml (150 millimól) diizopropil-amin 100 ml tetrahydrofuránal képezett oldatához 58 ml (145 millimól) 2,5 mólos hexános n-butyl-lítium-oldatot csepegtetünk -10°C -on, miközben a hőmérsékletet 0°C alatt tartjuk. Az adagolás befejezése után az oldatot 30 percen át 0°C -on keverjük. Ezután 13,1 g (100 millimól) metil-ciklopentán-karboxilát és 20 ml tetrahydrofurán oldatát csepegtetjük hozzá -70°C -on, miközben a belső hőmérsékletet -60°C és -70°C között tartjuk. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet egy órán át -50°C és -60°C közötti hőmérsékleten keverjük, majd 21,59 g (100 millimól) 1,4-dibrom-bután 20 ml tetrahydrofuránal képezett oldatát csepegtetjük hozzá. A világosbarna szuszpenziót egy órán át -60°C és -70°C közötti hőmérsékleten keverjük, szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni és egy éjjelen

át keverjük. A reakcióelegyet 200 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 150 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot 120-133 °C-on/2,5 Hgmm ledesztilláljuk. Színtelen olaj alakjában 12,8 g 1-(4-bróm-butil)-ciklopentán-karbonsav-metil-észtert kapunk. Kitermelés 48 %. HR MS: talált tömeg: 262,0565; számított tömeg: 262,0568 (M+).

41. példa

1-[4-(metil-tio)-butil]-ciklopentán-karbonsav-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 44. reakciósémán tüntetjük fel.

10 g (38 millimól) 1-(4-bróm-butil)-ciklopentán-karbonsav-metil-észter és 100 ml dimetil-formamid oldatához 5,09 g (72,6 millimól) nátrium-tio-metilátot adunk. Az adagolás befejezése után exoterm reakció indul meg és az elegy világosbarna zavaros oldattá változik. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 15 órán át keverjük és 200 ml vízbe öntjük. A szerves vegyületet 2x150 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 150 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással tisztítjuk. Színtelen olaj alakjában 4,43 g 1-[4-(metil-tio)-butil]-ciklopentán-karbonsav-metil-észtert kapunk. Kitermelés 51 %. HR MS: talált tömeg: 230,1343; számított tömeg: 230,1341 (M+).

42. példa

1-[4-(metilszulfonil)-butil]-ciklopentán-karbonsav-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 45. reakciósémán tüntetjük fel.



4,43 g (19,2 millimól) 1-[4-(metil-tio)-butil]-ciklopentán-karbonsav-metil-észter és 20 ml ecetsav oldatához 10 ml 30 %-os hidrogénperoxidot adunk. A reakcióelegyet 70 °C-ra melegítjük és 15 órán át keverjük, ekkorra a reakcióelegy vékonyrétegkromatográfiás analízis szerint kiindulási anyagot már nem tartalmaz. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük és 3x100 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 200 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással tisztítjuk. Színtelen olaj alakjában 4,94 g 1-[4-(metilszulfonil)-butil]-ciklopentán-karbonsav-metil-észtert kapunk. Kitermelés 98 %.

LR MS ($C_{12}H_{22}O_4S$): 263 (M+H).

43. példa

1-[4-(metilszulfonil)-butil]-ciklopentán-karbonsav

A cím szerinti vegyület előállítását a 46. reakciósémán tüntetjük fel.

4,94 g (18,8 millimól) 1-[4-(metilszulfonil)-butil]-ciklopentán-karbonsav-metil-észter 38 ml tetrahidrofurán és 38 ml metanol elegyével képezett oldatához 38 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet 15 órán át 50-55 °C-on keverjük. A reakcióelegy ekkorra vékonyrétegkromatográfiás analízis szerint kiindulási anyagot már nem tartalmaz. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk lehűlni, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot 100 ml vízzel hígítjuk és a semleges szennyezések eltávolítása céljából 2x50 ml éterrel extraháljuk. A bázikus vizes fázist 1 n sósavval megsavanyítjuk és a terméket 2x75 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat konyhasó-oldattal

mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot magas vákuumban szárítjuk.

Alacsony olvadáspontú szilárd anyag alakjában 4,31 g 1-[4-(metil-szulfonil)-butil]-ciklopentán-karbonsavat kapunk. Kitermelés 92 %. LR MS ($C_{11}H_{20}O_4S$): 249 (M+H).

44. példa

1-[4-(metil-tio)-butil]-ciklopentán-karbonsav

A cím szerinti vegyület előállítását a 47. reakciósémán tüntetjük fel.

4,94 g (18,8 millimól) 1-[4-(metil-tio)-butil]-ciklopentán-karbonsav-metil-észter 38 ml tetrahidrofurán és 38 ml metanol elegyével képezett oldatához 38 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet 15 órán át 50-55 °C-on melegítjük; ekkorra a reakcióelegy kiindulási anyagot vékonyrétegkromatográfiás elemzés szerint már nem tartalmaz. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 100 ml vízzel hígítjuk és a semleges szennyezések eltávolítása céljából 2x50 ml éterrel extraháljuk. A bázikus vizes réteget 1 n sósavval megsavanyítjuk és a terméket 2x75 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot magas vákuumban szárítjuk. Alacsony olvadáspontú fehér szilárd anyag alakjában 4,31 g 1-[4-(metil-tio)-butil]-ciklopentán-karbonsavat kapunk. Kitermelés 92 %. HR MS: talált tömeg: 216,1181; számított tömeg: 216,1184 (M+).

45. példa

N-[[1-[(4-metil-tio)-butil]-ciklopentil]-karbonil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észter



A cím szerinti vegyület előállítását a 48. reakciósémán tüntetjük fel.

47,41 g (181,84 millimól) 4-nitro-fenil-alanin-metil-észter-hidroklorid só és 38,33 g (177,17 millimól) 1-[4-(metil-tio)-butil]-ciklopentán-karbonsav 470 ml dimetil-formamiddal képezett szuszpenziójához szobahőmérsékleten 67,2 g (177,17 millimól) HBTU-t és 77 ml (443 millimól) diizopropil-etil-amint adunk. Az átlátszó oldatot szobahőmérsékleten 15 órán át keverjük; ekkorra a reakcióelegy kiindulási anyagot vékonyrétegkromatográfiás elemzés szerint már nem tartalmaz. A reakcióelegyet 600 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az etil-acetátos fázist egymásután 2x250 ml 0,5 n sósavval, 2x250 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 300 ml konyhasó-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket szilikagélen végzett oszlopkromatografálással tisztítjuk. Amorf fehér szilárd anyag alakjában 58,5 g N-[[1-[(4-metil-tio)-butil]-ciklopentil]-karbonil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észtert kapunk. Kitermelés 78 %. HR MS: talált tömeg: 423,1940; számított tömeg: 423,1953 (M+H).

46. példa

4-nitro-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-karbonil]-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 49. reakciósémán tüntetjük fel.

58,5 g (138,4 millimól) N-[[1-[(4-metil-tio)-butil]-ciklopentil]-karbonil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észter és 1,2 liter diklór-metán oldatához -5 °C-on (sósjegees fürdő) 71,7 g (415 millimól) m-klór-perbenzoesavat adunk. A szuszpenziót 30 percen át

0 °C-on keverjük, szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni és további 5 órán át keverjük; ekkorra a reakcióelegy kiindulási anyagot vékonyrétegkromatográfiás elemzés szerint már nem tartalmaz. A szilárd anyagot szűrjük és a szűrletet vákuumban szárazrapároljuk. A fehér maradékot 600 ml etil-acetáttal hígítjuk és 3x300 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. Ekkorra a reakcióelegy vékonyrétegkromatográfiás elemzés szerint m-klór-perbenzoesavat már nem tartalmaz. Az etil-acetátos fázist 20 g nátrium-hidrogén-szulfid 150 ml vízzel képezett oldatával, 200 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 300 ml konyhasó-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket etil-acetátban oldjuk, étert és hexánt adunk hozzá és a kiváló olajos csapadékot leszűrjük. Az oldószer egy részét vákuumban eltávolítjuk. A kapott fehér szuszpenziót éterrel hígítjuk. A szilárd anyagot szűrjük és hexánal mossuk. Szárítás után alacsony olvadáspontú szilárd anyag alakjában 53,9 g 4-nitro-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-karbonil]-L-fenil-alanin-metil-észtert kapunk. Kitermelés 86 %. Op.: 40-44 °C. HR MS: talált tömeg: 455,1854; számított tömeg: 455,1852 (M+H).

47. példa

N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását az 50. reakciósémán tüntetjük fel.

15 g (33 millimól) N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-karbonil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észter 100 ml, 4 Å molekulaszita fölött tárolt toluol és 50 ml frissen desztillált tetrahidrofurán oldatához szobahőmérsékleten 13,35 g (33 millimól,

1,0 ekvivalens) Lawessen-reagenst adunk. Az oldatot 60-65 °C-ra melegítjük és 48 órán át keverjük; ekkorra a reakcióelegy kiindulási anyagot vékonyrétegekromatográfiás elemzés szerint már nem tartalmaz. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, 200 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük és 3x150 ml etil-acetáttal extraháljuk. A vizes fázisban olaj képződik, amelyet elválasztunk, vízzel hígítunk és 2x50 ml etil-acetáttal extrahálunk. Az egyesített etil-acetátos extraktumokat 200 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 300 ml konyhasó-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó világosbarna szirupot szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással és 1:1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Pelyhes sárga szilárd anyag alakjában 6,87 g N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észtert kapunk. Kitermelés 44 %. HR MS: talált tömeg: 493,1438; számított tömeg: 493,1443 (M+Na).

48. példa

4-amino-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását az 51. reakciósémán tüntetjük fel.

9,07 g (19,3 millimól) gyengén oldódó N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észtert enyhe rázogató és melegítés közben 150 ml metanolban és 20 ml tetrahidrofuránban oldunk. Az oldathoz szobahőmérsékleten 12,62 g (193 millimól, 10 ekvivalens, kb. 325 mesh) cinkport és 15,5 g (289,5 millimól, 15 ekvivalens) ammónium-kloridot, majd

75 ml vizet adunk. A víz hozzáadása után exoterm reakció indul meg és a hőmérséklet 45-50 °C-ra emelkedik. A szuszpenziót egy órán át keverjük; ekkorra a reakcióelegy kiindulási anyagot vékonyréteg-kromatográfiás elemzés szerint már nem tartalmaz. A reakcióelegyet szűrjük, a szűrőleplenyt 200 ml metanollal és 100 ml tetrahidrofuránnal mossuk. A tetrahidrofuránt és a metanolt vákuumban eltávolítjuk és a szerves maradékot 2x200 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 250 ml konyhasó-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Fehér gumi alakjában 8,37 g 4-amino-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert kapunk, amelyet a következő lépésnél közvetlenül felhasználunk. Kitermelés 98 %. HR MS: talált tömeg: 441,1884; számított tömeg: 441,1882 (M+H).

49. példa

4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását az 52. reakciósémán tüntetjük fel.

8,37 g (19,0 millimól) 4-amino-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter és 4,4 g (21 millimól) 2,6-diklór-benzoil-klorid 90 ml diklór-metánnal képezett oldatához szobahőmérsékleten 5,6 ml (32,3 millimól) diizopropil-etil-amint adunk. Az oldatot 15 órán át keverjük; ekkorra a reakcióelegy kiindulási anyagot vékonyrétegkromatográfiás elemzés szerint már nem tartalmaz. A reakcióelegyet 100 ml vízzel hígítjuk és a két réteget szétválasztjuk. A vizes fázist 100 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 200 ml konyhasó-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szul-

fát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással és 1:1:1 arányú hexán/etil-acetát/diklór-metán eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában 11,54 g 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert kapunk. Kitermelés 99 %. Op.: 200-202 °C. HR MS: talált tömeg: 613,1367; számított tömeg: 613,1363 (M+H).

50. példa

4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin

A cím szerinti vegyület előállítását az 53. reakciósémán tüntetjük fel.

15,87 g (25,86 millimól) 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter és 75 ml etanol oldatához 50 °C-on 60 ml 1,0 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet 50-55 °C-ra melegítjük és a képződő átlátszó világosbarna oldatot 22 órán át keverjük; ekkorra a reakcióelegy kiindulási anyagot vékonyrétegekromatográfiás elemzés szerint már nem tartalmaz. A reakcióelegyet vízzel hígítjuk, szobahőmérsékletre hagyjuk lehűlni és a jelenlevő kevés szilárd anyagot kiszűrjük. A szűrletet bepároljuk és a visszamaradó vizes oldatot 2x75 ml éterrel mossuk. A bázikus vizes réteget 3,0 n sósavval megsavanyítjuk és a képződő zavaros szuszpenziót 3x100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 200 ml konyhasó-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot diklór-metánban felvesszük és 1:1 arányú éter/hexán eleggyel hígítjuk. A kapott szilárd anyagot szűrjük,

kb. 100 ml forró etil-acetáttal kezeljük, és a képződő szuszpenziót kb. 50 ml éterrel hígítjuk. A szilárd anyagot szűrjük. A fenti eljárás megismételjük. Fehér szilárd anyag alakjában 10,89 g 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanint kapunk. Kitermelés 70 %. HR MS: talált tömeg: 599,1193; számított tömeg: 599,1208 (M+H).

51. példa

4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-nátriumsó

A cím szerinti vegyület előállítását az 54. reakciósémán tüntetjük fel.

9,89 g (16,49 millimól) 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin 100 ml vízzel képezett szuszpenziójához szobahőmérsékleten 16,4 ml (16,4 millimól) 1,0 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet 40-45 °C-ra melegítjük és kb. 15 ml acetonitrilt adunk hozzá. Kevés szuszpendált szilárd anyagot tartalmazó átlátszó oldatot kapunk, amelyet szűrünk és a szűrletet liofilizáljuk. Fehér szilárd anyag alakjában 10,0 g cím szerinti nátriumsót kapunk. HR MS: talált tömeg: 621,1023; számított tömeg: 621,1027 (M+H).

52. példa

4-[[[(2,4-dimetil-3-piridinil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását az 55. reakciósémán tüntetjük fel.

45 mg (0,3 millimól) 2,4-dimetil-3-piridin-karbonsav és 2 ml diklór-metán, egy csepp dimetil-formamidot tartalmazó jéghideg oldatához 0 °C-on 49,5 mg (0,39 millimól) oxalil-kloridot adunk. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten 30 percen át keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni és további 2 órán át keverjük. Az oldatot bepároljuk és a maradékot magas vákuumban szárítjuk. A fenti sav-klorid és 88 mg (0,2 millimól) 4-amino-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter 3 ml diklór-metánnal képezett elegyéhez 0,175 ml (1 millimól) diizopropil-etil-amint adunk. Az oldatot 15 órán át keverjük; ekkorra a reakcióelegy kiindulási anyagot vékonyréteg-kromatográfiás elemzés szerint már nem tartalmaz. Az elegyet 20 ml vízzel és 20 ml diklór-metánnal hígítjuk és a két réteget elválasztjuk. A vizes fázist 10 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 20 ml konyhasó-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot fordított fázisú HPLC segítségével tisztítjuk. Amorf fehér szilárd anyag alakjában 74 mg 4-[[[(2,4-dimetil-3-piridinil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert kapunk. Kitermelés 65 %. HR MS: talált tömeg: 574,2389; számított tömeg: 574,2409 (M+H).

53. példa

4-[[[(2,6-dimetil-3-piridil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-trifluor-ecetsavas só

A cím szerinti vegyület előállítását az 56. reakciósémán tüntetjük fel.

68 mg (0,118 millimól) 4-[[[(2,4-dimetil-3-piridinil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter és 4 ml etanol oldatához szobahőmérsékleten 3 ml 1,0 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet 45-50 °C-ra melegítjük, majd a kapott átlátszó oldatot 3 órán át keverjük; ekkorra a reakcióelegy kiindulási anyagot vékonyrétegekromatográfiás elemzés szerint már nem tartalmaz. Az elegyet bepároljuk. A nyers keveréket fordított fázisú HPLC-vel tisztítjuk. Amorf fehér szilárd anyag alakjában 54,5 mg 4-[[[(2,4-dimetil-3-piridinil)-karbonil]-amino]-N-[(2-fluor-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-trifluorecetsavat sőt kapunk. Kitermelés 82 %. HR MS: talált tömeg: 560,2240; számított tömeg: 560,2253 (M+H).

54. példa

Etil-1-(4-bróm-butil)-ciklobután-karboxilát

A cím szerinti vegyület előállítását az 57. reakciósémán tüntetjük fel.

A cím szerinti vegyületet a 40. példában ismertetett általános eljárás szerint állítjuk elő. Kiindulási anyagként ciklobután-karbonsav-etil-észtert alkalmazunk. Színtelen olaj alakjában 58 %-os kitermeléssel etil-1-(4-bróm-butil)-ciklobután-karboxilátot kapunk. HR MS: talált tömeg: 263,0563; számított tömeg: 263,0568 (M+H).

55. példa

1-[4-(metil-tio)-butil]-ciklobután-karbonsav-etil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását az 58. reakciósémán tüntetjük fel.

A cím szerinti vegyületet a 41. példában ismertetett általános eljárás szerint állítjuk elő. Kiindulási anyagként 1-(4-bróm-

-butil)-ciklobután-karbonsav-etil-észtert alkalmazunk. Színtelen olaj alakjában 87 %-os kitermeléssel 1-[4-(metil-tio)-butil]-ciklobután-karbonsav-etil-észtert kapunk. HR MS: talált tömeg: 230,1339; számított tömeg: 230,1340 (M+H).

56. példa

1-[4-(metilszulfonil)-butil]-ciklobután-karbonsav-etil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását az 59. reakciósémán tüntetjük fel.

A cím szerinti vegyületet a 46. példában ismertetett általános eljárás szerint állítjuk elő. Kiindulási anyagként 1-[4-(metil-tio)-butil]-ciklobután-karbonsav-etil-észtert alkalmazunk. Színtelen olaj alakjában 92 %-os kitermeléssel 1-[4-(metilszulfonil)-butil]-ciklobután-karbonsav-etil-észtert kapunk. HR MS: talált tömeg: 262,1231; számított tömeg: 262,1238 (M+).

57. példa

1-[4-(metilszulfonil)-butil]-ciklobután-karbonsav

A cím szerinti vegyület előállítását a 60. reakciósémán tüntetjük fel.

A cím szerinti vegyületet a 43. példában ismertetett általános eljárás szerint állítjuk elő. Kiindulási anyagként 1-[4-(metilszulfonil)-butil]-ciklobután-karbonsav-etil-észtert alkalmazunk. Alacsony olvadáspontú fehér szilárd anyag alakjában 92 %-os kitermeléssel 1-[4-(metilszulfonil)-butil]-ciklobután-karbonsavat kapunk. HR MS: talált tömeg: 234,0921; számított tömeg: 234,0918 (M+).

58. példa

N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklobutill]-karbonill]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észter



A cím szerinti vegyület előállítását a 61. reakciósémán tüntetjük fel.

A cím szerinti vegyületet a 45. példában ismertetett általános eljárás szerint állítjuk elő. Kiindulási anyagként 1-[4-(metilszulfonil)-butil]-ciklobután-karbonsavat alkalmazunk. Sárga gumi alakjában 89 %-os kitermeléssel N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklobutil]-karbonil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észtert állítunk elő. HR MS: talált tömeg: 441,1700; számított tömeg: 441,1696 (M+H).

59. példa

N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 62. reakciósémán tüntetjük fel.

A cím szerinti vegyületet a 47. példában ismertetett általános eljárás szerint állítjuk elő. Kiindulási anyagként 4-nitro-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklobutil]-karbonil]-L-fenil-alanin-metil-észtert alkalmazunk. Fehér szilárd anyag alakjában 80 °C-os kitermeléssel N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észtert kapunk. Op.: 150-152 °C. HR MS: talált tömeg: 457,1464; számított tömeg: 457,1467 (M+H).

60. példa

4-amino-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 63. reakciósémán tüntetjük fel.

A cím szerinti vegyületet a 48. példában ismertetett általános eljárás szerint állítjuk elő. Kiindulási anyagként N-[[1-[(4-



-metilszulfonil)-butil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észtert alkalmazunk. Higroszkópos szilárd anyag alakjában 94 %-os kitermeléssel 4-amino-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert kapunk. HR MS: talált tömeg: 427,1720; számított tömeg: 427,1725 (M+H).

61. példa

4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 64. reakciósémán tüntetjük fel.

A cím szerinti vegyületet a 49. példában ismertetett általános eljárás szerint állítjuk elő. Kiindulási anyagként 4-amino-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert alkalmazunk. Amorf fehér szilárd anyag alakjában 92 %-os kitermeléssel 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert kapunk. HR MS: talált tömeg: 599,1207; számított tömeg: 599,1208 (M+H).

62. példa

4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin

A cím szerinti vegyület előállítását a 65. reakciósémán tüntetjük fel.

A cím szerinti vegyületet az 50. példában ismertetett általános eljárás szerint állítjuk elő. Kiindulási anyagként 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert alkalmazunk. Amorf fehér szilárd anyag alakjában 99 %-os kitermeléssel 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-



-butil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanint kapunk. HR MS: talált tömeg: 585,1038; számított tömeg: 585,1051 (M+H).

63. példa

4-[[[4-(trifluor-metil)-5-pirimidinil]-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 66. reakciósémán tüntetjük fel.

A cím szerinti vegyületet a 45. példában ismertetett általános eljárás szerint állítjuk elő. Kiindulási anyagként 4-amino-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert alkalmazunk. Amorf fehér szilárd anyag alakjában 32 %-os kitermeléssel 4-[[[2-(trifluor-metil)-5-pirimidinil]-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert állítunk elő.

HR MS: talált tömeg: 601,1766; számított tömeg: 601,1766 (M+H).

64. példa

4-[[[4-(trifluor-metil)-5-pirimidinil]-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin

A cím szerinti vegyület előállítását a 67. reakciósémán tüntetjük fel.

A cím szerinti vegyületet az 50. példában ismertetett általános eljárás szerint állítjuk elő. Kiindulási anyagként a 63. példa szerint kapott vegyületet alkalmazzuk. Amorf fehér szilárd anyag alakjában 22 %-os kitermeléssel 4-[[[2-(trifluor-metil)-5-pirimidinil]-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanint kapunk. HR MS: talált tömeg: 587,1619; számított tömeg: 587,1609 (M+H).

65. példaEtil-1-(3-bróm-propil)-ciklobután-karboxilát

A cím szerinti vegyület előállítását a 68. reakciósémán tüntetjük fel.

A cím szerinti vegyületet a 40. példában ismertetett általános eljárás szerint állítjuk elő. Kiindulási anyagként ciklobután-karbonsav-etil-észtert alkalmazunk. Színtelen olaj alakjában 33 %-os kitermeléssel etil-1-(3-bróm-propil)-ciklobután-karboxilátot állítunk elő. HR MS: talált tömeg: 248,0416; számított tömeg: 248,0412 (M+).

66. példaEtil-1-[3-(metil-tio)-propil]-ciklobután-karboxilát(RO 28-1367/000, 291556-271-3) és 1-[3-(metil-tio)-propil]-ciklobután-karbonsav

A cím szerinti vegyület előállítását a 69. reakciósémán tüntetjük fel.

A cím szerinti vegyületet a 41. példában ismertetett általános eljárás szerint állítjuk elő. Kiindulási anyagként 1-(3-bróm-propil)-ciklobután-karbonsav-etil-észtert alkalmazunk. Színtelen olaj alakjában 58 %-os kitermeléssel etil-1-[3-(metil-tio)-propil]-ciklobután-karboxilátot [HR MS: talált tömeg: 216,1182; számított tömeg: 216,1184 (M+)] és színtelen olaj alakjában 16 %-os kitermeléssel 1-[3-(metil-tio)-propil]-ciklobután-karbonsavat [HR MS: talált tömeg: 188,0872; számított tömeg: 188,0871 (M+)] állítunk elő.

67. példaN-[[1-[3-(metil-tio)-propil]-ciklobutil]-karbonil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 70. reakciósémán tüntetjük fel.

A cím szerinti vegyületet a 45. példában ismertetett általános eljárás szerint állítjuk elő. Kiindulási anyagként 4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észter-hidroklorid-sót alkalmazunk. Sárga viszkózus olaj alakjában 92 %-os kitermeléssel N-[[1-[(3-metil-tio)-propil]-ciklobutil]-karbonil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észtert állítunk elő. HR MS: talált tömeg: 395,1638; számított tömeg: 395,1640 (M+H).

68. példa

N-[[1-[(3-metil-tio)-propil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 71. reakciósémán tüntetjük fel.

A cím szerinti vegyületet a 47. példában ismertetett általános eljárás szerint állítjuk elő. Kiindulási anyagként 4-nitro-N-[[1-[(3-metil-tio)-propil]-ciklobutil]-karbonil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észtert alkalmazunk. Színtelen viszkózus olaj alakjában 95 %-os kitermeléssel N-[[1-[(3-metil-tio)-propil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észtert állítunk elő. HR MS: talált tömeg: 411,1408; számított tömeg: 411,1412 (M+H).

69. példa

4-amino-N-[[1-[(3-metil-tio)-propil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 72. reakciósémán tüntetjük fel.

A cím szerinti vegyületet a 48. példában ismertetett általános eljárás szerint állítjuk elő. Kiindulási anyagként N-[[1-[(3-



-metil-tio)-propil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észtert alkalmazunk. Higroszkópos sárga szilárd anyag alakjában 97 %-os kitermeléssel 4-amino-N-[[1-[(3-metil-tio)-propil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert állítunk elő. HR MS: talált tömeg: 381,1660; számított tömeg: 381,1671 (M+H).

70. példa

4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(3-metil-tio)-propil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 73. reakciósémán tüntetjük fel.

A cím szerinti vegyületet a 49. példában ismertetett általános eljárás szerint állítjuk elő. Kiindulási anyagként 4-amino-N-[[1-[(3-metil-tio)-propil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert alkalmazunk. Fehér szilárd anyag alakjában 83 %-os kitermeléssel 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(3-metil-tio)-propil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert állítunk elő. Op.: 184-186 °C. HR MS: talált tömeg: 553,1139; számított tömeg: 553,1153 (M+H).

71. példa

4[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(3-metil-tio)-propil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin

A cím szerinti vegyület előállítását a 74. reakciósémán tüntetjük fel.

A cím szerinti vegyületet a 50. példában ismertetett általános eljárás szerint állítjuk elő. Kiindulási anyagként 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(3-metil-tio)-propil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert alkalmazunk. Fehér szilárd anyag alakjában 97 %-os kitermeléssel 4-[[[(2,6-di-



klór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(3-metil-tio)-propil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanint állítunk elő. Op.: 186-188 °C.
HR MS: talált tömeg: 539,0986; számított tömeg: 539,0996 (M+H).

72. példa

1-[3-(metilszulfonil)-propil]-ciklobután-karbonsav-etil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 75. reakciósémán tüntetjük fel.

A cím szerinti vegyületet a 46. példában ismertetett általános eljárás szerint állítjuk elő. Kiindulási anyagként etil-1-[3-(metil-tio)-propil]-ciklobután-karboxilátot alkalmazunk. Színtelen olaj alakjában 87 %-os kitermeléssel 1-[3-(metilszulfonil)-propil]-ciklobután-karbonsav-etil-észtert állítunk elő.

HR MS: talált tömeg: 248,1084; számított tömeg: 248,1082 (M+).

73. példa

1-[3-(metilszulfonil)-propil]-ciklobután-karbonsav

A cím szerinti vegyület előállítását a 76. reakciósémán tüntetjük fel.

A cím szerinti vegyületet a 43. példában ismertetett általános eljárás szerint állítjuk elő. Kiindulási anyagként etil-1-[3-(metilszulfonil)-propil]-ciklobután-karboxilátot alkalmazunk. Fehér szilárd anyag alakjában 76 %-os kitermeléssel 1-[3-(metilszulfonil)-propil]-ciklobután-karbonsavat állítunk elő.

Op.: 113-116 °C. HR MS: talált tömeg: 220,0770; számított tömeg: 220,0769 (M+).

74. példa

4-nitro-N-[[1-[(3-metilszulfonil)-propil]-ciklobutil]-karbonil]-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 77. reakciósémán tüntetjük fel.



A 45. példában ismertetett általános eljárás szerint fehér amorf szilárd anyag alakjában 76 %-os kitermeléssel 4-nitro-N-[[1-[(3-metilszulfonil)-propil]-ciklobutil]-karbonil]-L-fenil-alanin-metil-észtert állítunk elő. HR MS: talált tömeg: 427,1526; számított tömeg: 427,1539 (M+H).

75. példa

N-[[1-[(3-metilszulfonil)-propil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 78. reakciósémán tüntetjük fel.

A cím szerinti vegyületet a 47. példában ismertetett általános eljárás szerint állítjuk elő. Kiindulási anyagként N-[[1-[(3-metilszulfonil)-propil]-ciklobutil]-kárbonil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észtert alkalmazunk. Sárga ragacsos szilárd anyag alakjában 88 %-os kitermeléssel N-[[1-[(3-metilszulfonil)-propil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észtert állítunk elő. HR MS: talált tömeg: 443,1309; számított tömeg: 443,1310 (M+H).

76. példa

4-amino-N-[[1-[(3-metilszulfonil)-propil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 79. reakciósémán tüntetjük fel.

A cím szerinti vegyületet a 48. példában ismertetett általános eljárás szerint állítjuk elő. Kiindulási anyagként N-[[1-[(3-metilszulfonil)-propil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-4-nitro-L-fenil-alanin-metil-észtert alkalmazunk. Higroszkópos sárga szilárd anyag alakjában 97 %-os kitermeléssel 4-amino-N-[[1-[(3-metilszulfonil)-propil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-ész-

tert állítunk elő. HR MS: talált tömeg: 413,1556; számított tömeg: 413,1570 (M+H).

77. példa

4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(3-metilszulfonil)-propil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 80. reakciósémán tüntetjük fel.

A cím szerinti vegyületet a 49. példában ismertetett általános eljárás szerint állítjuk elő. Kiindulási anyagként 4-amino-N-[[1-[(3-metilszulfonil)-propil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert alkalmazunk. Fehér amorf szilárd anyag alakjában 82 %-os kitermeléssel 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(3-metilszulfonil)-propil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert állítunk elő. HR MS: talált tömeg: 585,1056; számított tömeg: 585,1051 (M+H).

78. példa

4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(3-metilszulfonil)-propil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin

A cím szerinti vegyület előállítását a 81. reakciósémán tüntetjük fel.

A cím szerinti vegyületet az 50. példában ismertetett általános eljárás szerint állítjuk elő. Kiindulási anyagként 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(3-metilszulfonil)-propil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert alkalmazunk. Amorf fehér szilárd anyag alakjában 87 %-os kitermeléssel 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(3-metilszulfonil)-propil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanint állítunk elő. HR MS: talált tömeg: 571,0894; számított tömeg: 571,0895 (M+H).



79. példa

2-klór-5-(trifluor-metil)-fenol-triflát

A cím szerinti vegyület előállítását a 82. reakciósémán tüntetjük fel.

4,8 g (24,4 millimól) 2-klór-5-(trifluor-metil)-fenol és 160 ml diklór-metán oldatához -70°C -on 6,7 g (54,0 millimól) DMAP-t, majd -70°C -on 10,32 g (6,16 ml, 36,6 millimól) triflinsavanhidridet adunk. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 30 percen át ezen a hőmérsékleten keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni és további 3 órán át keverjük; ekkorra a reakcióelegy kiindulási anyagot vékonyrétegkromatográfiás elemzés szerint már nem tartalmaz. Az elegyet 100 ml vízzel hígítjuk és a két réteget szétválasztjuk. A vizes fázist 100 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített diklór-metános extraktumokat konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A kapott fehér szuszpenziót szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással és 4:1 arányú hexán/éter eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Színtelen olaj alakjában 6,8 g 2-klór-5-(trifluor-metil)-fenol-triflátot kapunk. Kitermelés 85 %. HR MS: talált tömeg: 327,9388; számított tömeg: 327,9392 (M+).

80. példa

2-klór-5-(trifluor-metil)-benzoesav

A cím szerinti vegyület előállítását a 83. reakciósémán tüntetjük fel.

250 ml-es nyomásálló berendezésbe 6,76 g (20,6 millimól) 2-klór-5-(trifluor-metil)-fenol-triflátot, 384 g (1,71 millimól) palládium(II)acetátot és 701 mg (1,71 millimól) DPPT-t mérünk be. A lombikot dugóval lezárjuk és háromszor argon-atmoszféra alá helyezzük. Az elegyhez fecskendő segítségével egymásután 114 ml ace-

tonitrilt, 30,7 ml (225,3 millimól) trietil-amint és 22,2 ml vizet adunk. A gumidugót teflonnal bélelt fedőre cseréljük le. A lombikot szén-monoxid nyomás alá helyezzük (40 psi), majd a gáznyomást megszüntetjük. Ezt a műveletet háromszor megismételjük, majd az elegyet nyomás alatt 5 percen át keverjük. A lombikot a gáztartályról lekapcsoljuk, előremelegített olajfürdőbe (83-85 °C) helyezzük és 2 órán át keverjük. A lombikot ismét szén-monoxid nyomás alá helyezzük és további egy órán át keverjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, a nyomást megszüntetjük és az elegyet 250 ml éterrel és 25 ml 1,0 n nátrium-hidroxid-oldattal hígítjuk. A savat 2x100 ml vízzel extraháljuk. Az egyesített vizes extraktumokat 1,0 n sósavval semlegesítjük, majd a savat 3x100 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres extraktumokat konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A nyers világossárga szilárd maradékot 100 ml éterben oldjuk és 2x50 ml 1,0 n nátrium-hidroxid-oldattal extraháljuk. A vizes fázist megsavanyítjuk és 2x100 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 100 ml konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Fehér szilárd anyag alakjában 1,6 g 2-klór-5-(trifluor-metil)-benzoesavat kapunk. Kitermelés 35 %. Op.: 82-83,5 °C. HR MS: talált tömeg: 223,9852; számított tömeg: 223,9851 (M+).

81. példa

4-[[[2-klór-5-(trifluor-metil)-fenil]-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 84. reakciósémán tüntetjük fel.

A cím szerinti vegyületet az 52. példában ismertetett általános eljárás szerint állítjuk elő. Kiindulási anyagként 4-amino-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert alkalmazunk. Fehér amorf szilárd anyag alakjában 97 %-os kitermeléssel 4-[[[2-klór-5-(trifluor-metil)-fenil]-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert kapunk. HR MS: talált tömeg: 633,1477; számított tömeg: 633,1471 (M+H).

82. példa

4-[[[2-klór-5-(trifluor-metil)-fenil]-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin

A cím szerinti vegyület előállítását a 85. reakciósémán tüntetjük fel.

A cím szerinti vegyületet az 50. példában ismertetett általános eljárás szerint állítjuk elő. Kiindulási anyagként 4-[[[2-klór-5-(trifluor-metil)-fenil]-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert alkalmazunk. Amorf fehér szilárd anyag alakjában 75 %-os kitermeléssel 4-[[[2-klór-5-(trifluor-metil)-fenil]-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanint állítunk elő. HR MS: talált tömeg: 619,1315; számított tömeg: 619,1318 (M+H).

83. példa

4-[[[2,4-dimetil-6-(trifluor-metil)-3-piridinil]-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter

A cím szerinti vegyület előállítását a 86. reakciósémán tüntetjük fel.



184 mg (0,84 millimól) 2,4-dimetil-6-(trifluor-metil)-3-piridin-karbonsav és 10 ml diklór-metán, 3 csepp dimetil-formamidot tartalmazó szuszpenziójához 0 °C-on 2-3 perc alatt 146 mg (0,1 ml, 1,14 millimól) oxalil-kloridot csepegtetünk. A reakcióelegyet az adagolás befejezése után 30 percen át 0 °C-on keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni. Az átlátszó oldatot szobahőmérsékleten további 2 órán át keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékot magas vákuumban egy órán át szárítjuk. 298 mg (0,7 millimól) 4-amino-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter és 900 mg (1,4 millimól) Amberlyst A-21 10 ml, 4 Å molekulaszita felett tárolt etil-acetáttal képezett elegyéhez 4-nyakú ultrahang berendezésben a fentiek szerint előállított sav-klorid 6 ml etil-acetáttal képezett oldatát szobahőmérsékleten hozzáadjuk. A reakcióelegyet 30 percen át ultrahanggal kezeljük, majd 100 ml vízzel és 100 ml etil-acetáttal hígítjuk. A két réteget szétválasztjuk. A vizes fázist 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 100 ml konyhasó-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot fordított fázisú HPLC segítségével tisztítjuk. Amorf fehér szilárd anyag alakjában 139 mg 4-[[[2,4-dimetil-6-(trifluor-metil)-3-piridinil]-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észtert kapunk. Kitermelés 32 %. HR MS: talált tömeg: 628,2122; számított tömeg: 628,2127 (M+H).

84. példa

4-[[[2,4-dimetil-6-(trifluor-metil)-3-piridinil]-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin

125 mg (0,2 millimól) 4-[[[2,4-dimetil-6-(trifluor-metil)-3-piridinil]-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin-metil-észter és 7 ml etanol szuszpenziójához szobahőmérsékleten 5,0 ml 1,0 mólos nátrium-hidroxid-oldatot adunk. Néhány perc múlva átlátszó oldat képződik, amelyet keverés közben 45-50 °C-on 4 órán át melegítünk; ekkorra a reakcióelegy kiindulási anyagot vékonyrétegekromatográfiás elemzés szerint már nem tartalmaz. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és az etanolt vákuumban eltávolítjuk. A maradékot fordított fázisú kromatografálással tisztítjuk. Amorf fehér szilárd anyag alakjában 67,5 mg 4-[[[2,4-dimetil-6-(trifluor-metil)-3-piridinil]-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklobutil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanint kapunk. Kitermelés 55 %. HR MS: talált tömeg: 614,1970; számított tömeg: 614,1970 (M+H).

85. példa

4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[(2-bróm-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin

A cím szerinti vegyület előállítását a 87. reakciósémán tüntetjük fel.

A cím szerinti vegyületet a 35-39. példában ismertetett általános eljárás szerint állítjuk elő. Kiindulási anyagként 2-bróm-benzoésavat alkalmazunk. HR MS: talált tömeg: 550,9593; számított tömeg: 550,9598 (M+H).

86. példa

4-[(2S,4R)-3-acetil-2-fenil-4-[(3-fenil-metil)-5-oxo-imidazolidin-1-il]-N-[[[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin és 4-[(2R,4R)-3-acetil-2-fenil-4-[(3-fenil-metil)-5-

-oxo-imidazolidin-1-il]-N-[[[(4-metilszulfonil)-butil]-cikloopen-
till-tioxo-metil]-L-fenil-alanin

A cím szerinti vegyület előállítását a 88. reakciósémán tün-
tetjük fel.

A cím szerinti vegyületeket a 26-29. példában ismertetett el-
járással állítjuk elő. Az izomereket a metil-észterek szintjén
kromatográfiás úton választjuk szét. A 2S,4R izomerre HR MS:
talált tömeg: 650,2670; számított tömeg: 650,2665 (M+Na); a 2R,4R
izomerre HR MS: talált tömeg: 650,2679; számított tömeg: 650,2665
(M+Na).

Tesztek

1. VLA-4/VCAM-1 screenelő teszt

A VLA-4 antagonista aktivitást - azaz az immobilizált VCAM-1-
-hez való kompetitív kötődést - mennyiségileg szilárdfázisú kettős
antitest ELISA segítségével határozzuk meg. A VCAM-1-hez kötődő
VLA-4-t ($\alpha 4\beta 1$ integrin) anti-integrin $\beta 1$ antitest: HRP-konjugált
anti-egér IgG: kromogén szubsztrátum (K-kék) komplex-szel mutatjuk
ki. A teszt kezdetén 96 mélyedékes lemezeket (Nunc Maxisorp) re-
kombináns humán VGCAM-1-el (0,4 μ g 100 μ l PBS-ben) bevonunk, min-
den lemezt lezárunk, majd a lemezeket 4 °C-on 18 órán át állni
hagyjuk. Ezután a VCAM-el bevont lemezeket a nem-specifikus kötő-
dés csökkentése céljából 250 μ l 1 % BSA/0,02 % nátrium-azid segít-
ségével blokkoljuk. A teszt napján az összes lemezt VCAM-teszt-
-pufferrel (200 μ l/mélyedés, 50 mM trisz-HCl, 100 mM NaCl, 1 mM
MnCl₂, 0,05 % Tween 20, pH 7,4) kétszer mossuk. A teszt-vegyüle-
teket 100 %-os dimetil-szulfoxidban oldjuk, majd 1 mg/ml BSA-val
kiegészített VCAM teszt-pufferrel 1:20 arányban hígítjuk (azaz a
végső dimetilszulfoxid koncentráció 5 %). Ezután 1:4 arányú soro-
zathígítást végzünk és ily módon minden teszt-vegyület



0,005 nM-1,563 μ M koncentrációtartományát képezzük. A VCAM-el bevont lemezekhez mélyedésenként 100 μ l higítást, majd 10 μ l Ramos sejtéből származó VLA-4-et adunk. Ezeket a lemezeket rázóberendezésen 1 percen át szekvenciálisan keverjük, 37 °C-on 2 órán át inkubáljuk, majd mélyedésenként 4x200 μ l VCAM teszt-pufferrel mossuk. Minden mélyedéshez 100 μ l egér anti-humán integrin β 1 antitestet adunk (0,6 μ g/ml VCAM teszt-pufferben + 1 mg/ml BSA), majd 1 órán át 37 °C-on inkubáljuk. Az inkubációs időszak végén minden lemezt mélyedésenként 4x200 μ l VCAM teszt-pufferrel mosunk. A megfelelő második antitestet - HRP-konjugált kecske anti-egér IgG (100 μ l per mélyedés, 1:800 arányban higítva VCAM teszt-pufferrel + 1 mg/ml BSA) - minden mélyedéshez hozzáadunk, majd szobahőmérsékleten 1 órán át inkubáljuk és mélyedésenként 3x200 μ l VCAM teszt-pufferrel mossuk. A színt oly módon fejlesztjük ki, hogy mélyedésenként 100 μ l K-kéket adunk hozzá (15 perc inkubálás, szobahőmérséklet), majd mélyedésenként 100 μ l "vörös stop puffer" hozzáadásával leállítjuk. Minden lemezt UV/Vis spektrofotométeren 650 nm mellett olvasunk le. Az eredményeket a teljes kötődés százalékos gátlása formájában fejezzük ki (azaz VLA-4 + VCAM-1 teszt-vegyület távollétében). A találmány szerinti vegyületek egyes képviselőivel nyert eredményeket az 1. Táblázatban tüntetjük fel.

2. Ramos (VLA-4)/VCAM-1 sejtalapú screen teszt jegyzőkönyve

Anyagok

Oldható rekombináns humán VCAM-1-et (az 5- és 7-Ig tartomány keveréke) CHO sejttenyészet táptalajból immunoaffinitás kromatográfia segítségével tisztítunk és 0,1 M trisz-glicint (pH 7,5),



0,1 M NaCl-t, 5 mM EDTA-t, 1 mM PMSF-t, 0,02 % 0,02 % NaN₃-t és 10 µg/mL leupeptint tartalmazó oldatban tartunk. A kalcein AM-t a Molecular Probes Inc. cégtől vásároltuk.

Módszerek

A VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$ integrin) antagonistá aktivitást - azaz az immobilizált VCAM-1-hez való kötődéshez a sejtfelületi VLA-4-el mutatott kompetíciót - mennyiségileg Ramos-VCAM-1 sejttapadás teszt segítségével határozzuk meg. A sejtfelületi VLA-4-t hordozó Ramos-sejteket fluoreszkáló színezékekkel (calcein-AM) jelezzük és vizsgáljuk a VCAM-1 kötődését teszt-vegyület jelenlétében és anélkül. A tapadó sejtekkel asszociált fluoreszcencia-intenzitás csökkenés (%-os gátlás) a teszt-vegyületnek a VLA-4 által közvetített sejttapadásra kifejtett kompetitív gátlását jelzi.

A teszt kezdetén 96-mélyedékes lemezeket (Nunc Maxisorp) rekombináns humán VCAM-1-el bevonunk (100 ng 100 µl PBS-ben), minden lemezt lezárunk és a lemezeket 4 °C-on 18 órán át állni hagyjuk. A VCAM-el bevont lemezeket Tween-20 PBS-el képezett 0,05 %-os oldattal kétszer mossuk, majd a nem-specifikus kötődés csökkentése céljából 200 µl blokkoló pufferrel (1 % BSA/0,02 % thimerosal) egy órán át szobahőmérsékleten blokkoljuk. A blokkoló pufferrel végzett inkubálás után a lemezeket megfordítjuk, blottoljuk és a maradék puffert eltávolítjuk. Minden lemezt 300 µl PBS-el mosunk, megfordítunk és a maradék PBS-t eltávolítjuk.

A teszt-vegyületeket 100 %-os dimetil-szulfoxidban oldjuk, majd VCAM sejttapadási teszt-pufferrel (4 mM CaCl₂, 4 mM MgCl₂ 50 mM trisz-HCl-ben, pH 7,5) 1:25 arányban hígítjuk (végső dimetil-szulfoxid koncentráció 4 %). Minden teszt-vegyületből nyolc 1:4 hígítást készítünk (általános koncentrációtartomány



1 nM-12 500 nM)). Minden higításból mélyedésenként 100 µl-t, majd 100 µl Ramos-sejtet (200 000 sejt/mélyedés, 1 % BSA/PBS-ben) a VCAM-el bevont lemezekhez adunk. A teszt-vegyületeket tartalmazó lemezeket és Ramos-sejteket szobahőmérsékleten 45 percen át inkubáljuk, majd mélyedésenként 165 µl PBS-t adunk hozzá. A lemezeket a nem-tapadó sejtek eltávolítása céljából megfordítjuk, blottoljuk és mélyedésenként 300 µl PBS-t adunk hozzá. A lemezeket ismét megfordítjuk, blottoljuk és a maradék puffert óvatosan eltávolítjuk. Minden mélyedéshez 100 µl lízis-puffert adunk (0,1 % SDS, 50 mM trisz-HCl-ben, pH 8,5) és forgó rázógépen 2 percen át keverjük. A lemezek fluoreszkáló intenzitását Cytofluor 2300 (Millipore) fluoreszcencia mérőrendszeren leolvassuk (gerjesztés = 485 nm, emisszió = 530 nm).

3. MadCAM RPMI 8866 sejt-alapú teszt

A MadCAM kötődési aktivitást mennyiségileg RPMI8866 sejt-alapú teszt segítségével határozzuk meg. A sejtfelületi MadCAM-ot tartalmazó RPMI 8866 sejteket fluoreszkáló festékkel (Calcein AM) jelöljük és a MadCAM-kötődést teszt-vegyület jelenlétében és anélkül meghatározzuk. A tapadósejtekhez kapcsolódó fluoreszcencia-intenzitás csökkenése (százalékos gátlás) a MadCAM által közvetített sejttapadásnak a teszt-vegyület által előidézett kompetitív gátlását jelzi.

A teszt elején 96-mélyedéses lemezeket (Nunc F96 Maxisorp) 25 ng/mélyedés MadCAM-al bevonunk (100 µl/mélyedés bevonó pufferben: 10 mM karbonát/bikarbonát puffer, 0,8 g/l nátrium-karbonát, 1,55 g/l nátrium-hidrogén-karbonát, a pH-t 1 n sósavval 9,6-ra állítjuk be), minden lemezt lezárunk és beburkolunk, majd a lemezeket leg-

alább 24 órán át hűtőszekrényben tartjuk. A MadCAM-al bevont lemezeket ezután 0,05 % Tween-20-t tartalmazó PBS-el mossuk és a nem-specifikus kötődés csökkentése céljából blokkoló pufferrel (1 % nemzsíros szárított tej PBS-ben) szobahőmérsékleten legalább egy órán át blokkoljuk. A blokkoló pufferrel történő inkubálás után a lemezeket PBS-el mossuk, kézzel blottoljuk és a maradék folyadékot eltávolítjuk.

RPMI 8866 sejteket (2×10^6 sejt/ml $\times$ 10 ml per lemez $\times$ lemezek száma) PBS-el töltött 50 ml-es centrifuga csövekbe viszünk át, $200 \times g$ mellett 8 percen át centrifugáljuk, majd a PBS-t leöntjük és a pelletet PBS-ben 10×10^6 sejt/ml koncentrációban újraszuszpendáljuk. A sejtekhez 5 μ l/ml mennyiségben kalceint (5 mg/ml fagyasztott törzs-oldatból 200 μ l dimetil-szulfoxiddal hígítva) adunk. Ezután 37°C -on sötétben 30 percen át inkubáljuk, a sejteket PBS-el mossuk és 2×10^6 sejt/ml koncentrációban sejt-pufferben (RPMI 1640 táptalaj; adalékanyagot nem tartalmaz) újra szuszpendáljuk.

A teszt-vegyületeket 100 %-os dimetil-szulfoxidban oldjuk és kötődési pufferrel (1,5 mM kalcium-klorid, 0,5 mM mangán(II)klorid 50 mM trisz-HCl-ben, a pH-t nátrium-hidroxiddal 7,5-re állítjuk be) 1:25 arányban hígítjuk. A többi hígítást hígítási pufferben végézzük el (4 % dimetil-szulfoxid kötődési pufferben $\rightarrow$ 2 % dimetil-szulfoxid végső koncentráció, amikor a mélyedésekben 1:2 arányban hígítjuk). Minden teszt-vegyülettel sorozat-hígítást végzünk el. A MadCAM-al bevont lemezeken levő mélyedések első sorába 129 μ l kötődési puffert töltünk. A többi mélyedéshez 100 μ l/mélyedés hígítási puffert, majd megfelelő hígításban 5,4 μ l teszt-vegyületet adunk (háromszoros ismétlés). 100 μ l sejtet (200 000 sejt/mélyedés) adunk hozzá. A kontroll mélyedések 100 μ l hígítási

puffert + 100 µl sejt-puffert, és 100 µl higitási puffert + 100 µl sejt-puffert tartalmaznak. A lemezeket szobahőmérsékleten 45 per-
cen át inkubáljuk, majd mélyedésenként 150 µl PBS-t adunk hozzá. A
lemezeket a nemtapadó sejtek eltávolítása céljából megfordítjuk,
blottoljuk és a lemezenként 200 µl PBS-t adunk hozzá. A lemezeket
ismét megfordítjuk, blottoljuk és a maradék puffert óvatosan eltá-
volítjuk. Minden mélyedéshez 100 µl PBS-t adunk. A lemezeken levő
fluoreszcencia-intenzitást fluoreszcencia mérőrendszer segítsége-
vel leolvassuk (gerjesztés = 485 nm; emisszió = 530 nm; érzékeny-
ség = 2). Minden teszt-vegyület IC_{50} értékét lineáris regressziós
analízissel számítjuk ki.

A kapott eredményeket az 1. Táblázatban foglaljuk össze.

1. Táblázat

Példa sorszáma	ELISA IC_{50} nM	Ramos IC_{50}	RPMI IC_{50}
3.	4,0	66,5	
10.	1,5	33	
11.	5,6	42,5	
18.	0,47	60	
25.	6,0	101	
29.		220	
34.		4,180	
39.		784	
50.		30	
53.		148	
62.		8	8,7
64.		87	
71.		926	
78.		341	
82.			
84.		3,5	83

4. példa: Akut légúti gyulladás atopikus primátban

Majmok légúti gyulladását a Turner és tsai által leírt jegyzőkönyv (Turner et al, 1994) módosításával határozzuk meg. A teszthez 3,6-5,8 kg testtömegű felnőtt hím cynomolgus majmokat (*Macaca fascicularis*, Hazelton Labs, Denver, PA) használunk. Az összes állat *Ascaris suum* antigénre pozitív bőr és légúti választ ad, és *ascaris* extraktum aeroszol hatásának kitéve metakolinra (MCh) legalább háromszor nagyobb érzékenységet mutat.

Minden kísérlet napján az állatokat 12 mg/kg ketamin hidrokloriddal és 0,5 mg/kg xilazinnal érzéstelenítjük, karmantysus endotracheális csővel (3 mm, Mallinckrodt Medical St. Louis, MO) intubáljuk, majd speciálisan megtervezett plexiüveg székben (Plas-Labs, Lansing, MI) függőleges helyzetben ültetjük. Az endotracheális csövet melegített Fleisch pneumotachográf-fal kapcsoljuk össze. A levegőáramlást a pneumotachográfhoz kapcsolt Validyne differenciális transzduceren (DP-45-24) keresztül mérjük. A transzpulmonáris nyomást a tracheális kannül oldalkarja és a bal mellbimbó alatt levő interkosztális térbe illesztett 18-gauge intrapleurális tű közé kapcsolt második Validyne transzduceren (DP 45-24) keresztül mérjük. A nyomás és áramlás feljegyzését és az R_L kiszámítását a fentiekben ismertetett Moduláris Adatbeszerző rendszer felhasználásával végezzük el. Az alapvonal R_L értékeket az összes állatnál minden kísérlet napján mérjük; az átlagos érték kb. 0,04 cm H₂O/ml/mp.

Jegyzőkönyv

A légúti gyulladást oly módon idézzük elő, hogy az állatokat 60 mp-en át A. *Suum* extraktum aeroszol hatásának tesszük ki. Az aeroszolt az endotracheális csőhöz kapcsolt ködképző (De Vilbiss Model 5000, Healt Care Inc., Somerset, PA) segítségével képezzük.

Az extraktum koncentrációját előzetesen minden állatnál meghatározzuk (500-50 000 PNU) és a légúti ellenállás legalább megkétszereződését okozza. Az antigén kihívás után 24 órával az állatokat a korábban leírt módon érzéstelenítjük és rozsdamentes acélból készült asztalra helyezzük. A légúti gyulladást oly módon határozzuk meg, hogy a légúti lumenbe kb. a 4. vagy 5. generációs hörgőig pediátriai bronchoszkópot helyezünk és steril Hanks kiegyensúlyozott só-oldat 3-2 ml-es aliquot részeivel óvatosan átöblítjük. Az összegyűjtött öblítőfolyadékokban a teljes sejtszámot és differenciális sejtszámot standard hematológiai módszerekkel meghatározzuk.

Gyógyszeres kezelés

Az állatok 2 órával az antigén kihívás előtt p.o. úton tesztvegyületet vagy hordozót kapnak. Az 1. példa szerinti vegyület az öblítőfolyadékban levő gyulladáisos sejtek számát és százalékos arányát a hordozóval kezelt kontroll állatokhoz viszonyítva szignifikáns módon csökkenti.

Szabadalmi igénypontok

1. (1) általános képletű vegyületek

[mely képletben

X jelentése

(X-1) általános képletű csoport, ahol

R_{15} jelentése halogénatom, nitro-, kis szénatomszámú alkil-szulfonil-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-, karboxil-, kis szénatomszámú alkilaminoszulfonil-, perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkil-tio-, hidroxil-(kis szénatomszámú alkil)-, alkoxi-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkil-tio-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkanoil-, aroil-, aril- vagy ariloxi-csoport;

R_{16} jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitro-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, hidroxil-, perfluor-(kis szénatomszámú alkil)- vagy kis szénatomszámú alkil-tio-csoport; vagy

(X-2) általános képletű csoport, ahol

Het jelentése 5- vagy 6-tagú, egy, két vagy három nitrogén-, oxigén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó heteroaromás gyűrű; vagy

9- vagy 10-tagú, egy, két, három vagy négy oxigén-, kén-

és/vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó biciklikus heteroaromás gyűrű;

R_{15} és R_{16} jelentése (X-1) jelentésénél megadott;

R_{30} jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport; és

p értéke 0 vagy 1; vagy

(X-3) általános képletű csoport, ahol

R_{18} jelentése aril-, heteroaril-, aril-(kis szénatomszámú alkil)- vagy heteroaril-(kis szénatomszámú alkil)-csoport;

R_{19} jelentése helyettesített vagy helyettesítetlen kis szénatomszámú alkil-, aril-, heteroaril-, aralkil- vagy heteroaralkil-csoport; és

R_{20} jelentése helyettesített vagy helyettesítetlen kis szénatomszámú alkanoil- vagy aroilcsoport; és

Y jelentése

(Y-1) általános képletű csoport, ahol

R_{22} és R_{23} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, cikloalkil-, aril-, aralkil-, nitro-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-tio-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkanoil-csoport, halogénatom vagy perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-csoport, mimellett R_{22} és R_{23} közül legalább az egyik hidrogénatomtól eltérő jelentésű; és

R_{24} jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, aril-, nitro-, ciano-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-csoport vagy halogénatom; vagy

(Y-2) általános képletű csoport, ahol

Het jelentése 5- vagy 6-tagú, szénatomon keresztül kapcsolódó és egy, két vagy három nitrogén-, oxigén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó heteroaromás gyűrű;

R_{30} és R_{31} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, cikloalkilcsoport, halogénatom, ciano-, perfluor-alkil- vagy arilcsoport, mimellett R_{30} és R_{31} közül legalább az egyik a kapcsolódás helyével szomszédos helyzethez kötődik; és

p értéke 0 vagy 1; vagy

(Y-3) általános képletű csoport, ahol

R_{25} jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, helyettesítetlen vagy fluorral helyettesített kis szénatomszámú alkenilcsoport vagy $R_{26}-(CH_2)_e$ - csoport;

R_{26} jelentése aril-, heteroaril-, azido-, ciano-, hidroxil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-, kis szénatomszámú alkanoil-, kis szénatomszámú alkil-tio-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, perfluor-(kis szénatomszámú alkanoil)- vagy nitrocsoport vagy valamely $-NR_{28}R_{29}$ csoport;

R_{28} jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;

R_{29} jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-, kis szénatomszámú alkanoil-, aroil-, perfluor-(kis szénatomszámú alkanoil-mino)-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkil-amino-karbonil- vagy aril-amino-karbonilcsoport; vagy

R_{28} és R_{29} együtt 4-, 5- vagy 6-tagú, adott esetben egy oxigén-, kén- vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó telített karbociklikus gyűrűt képez; amely gyűrűben lévő szénatomok helyettesíthetetlenek vagy kis szénatomszámú alkilcsoporttal vagy halogénatommal helyettesítve lehetnek;

Q jelentése $-(CH_2)_fO-$, $-(CH_2)_fS-$, $-(CH_2)_fN(R_{27})-$, $-(CH_2)_f-$ vagy kötés;

R_{27} jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, aril-, kis szénatomszámú alkanoil-, aroil- vagy kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport;

e értéke 0-4;

f értéke 1-3; és

a szaggatott vonallal jelölt kötés adott esetben hidrogénezve lehet]

és gyógyászatiilag alkalmas sóik és észterek.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben X jelentése (X-1) általános képletű csoport (ahol Y, R_{15} és R_{16} jelentése az 1. igénypontban megadott).

3. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R_{15} jelentése kis szénatomszámú alkil-, nitrocsoporthal, halogénatom, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, perfluor-(kis szénatomszámú alkil)- vagy cianocsoport és R_{16} jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, nitrocsoporthal, halogénatom, kis szénatomszámú alkil-tio-, perfluor-(kis szénatomszámú alkil)- vagy cianocsoport.

4. A 2. vagy 4. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R_{15} és R_{16} jelentése egymástól függetlenül klór- vagy fluoratom.

5. A 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben (X-1) jelentése valamely (82), (83), (84), (85), (86) vagy (87) képletű csoport.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben X jelentése (X-2) általános képletű csoport (ahol p, Y, R₁₅, R₁₆ és R₃₀ jelentése az 1. igénypontban megadott).

7. A 6. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Het jelentése 5- vagy 6-tagú, egy, két vagy három nitrogénatomot, vagy egy nitrogénatomot és egy kénatomot, vagy egy nitrogénatomot és egy oxigénatomot tartalmazó monociklikus heteroaromás gyűrű.

8. A 6. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Het jelentése egy-három nitrogénatomot tartalmazó biciklikus heteroaromás gyűrű.

9. A 6. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R₁₅ jelentése nitro-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkil-tio-, kis szénatomszámú alkanoil- vagy arilcsoport.

10. A 9. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R₁₅ jelentése helyettesítetlen fenilcsoport.

11. A 6. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R₁₆ jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitro-, ciano-, kis szénatomszámú alkil- vagy perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-csoport és R₃₀ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport.

12. A 6. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Het jelentése egy vagy két nitrogénatomot tartalmazó 6-tagú monociklikus heteroaromás gyűrű, vagy egy nitrogénatomot tartalmazó 10-tagú biciklikus heteroaromás gyűrű; R₁₅ jelentése kis szénatomszámú alkil- vagy perfluor-alkil-csoport; R₁₆ jelentése hidrogénatom,

kis szénatomszámú alkil- vagy perfluor-alkil-csoport és R_{30} nincs jelen.

13. A 6. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben (X-2) jelentése (88), (89), (90) vagy (91) képletű csoport.

14. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben X jelentése (X-3) általános képletű csoport.

15. A 14. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R_{18} jelentése fenilcsoport.

16. A 14. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R_{19} jelentése helyettesítetlen vagy piridil- vagy fenilcsoporttal helyettesített kis szénatomszámú alkilcsoport.

17. A 13. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R_{20} jelentése helyettesített vagy helyettesítetlen kis szénatomszámú alkanoilcsoport.

18. A 14. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R_{18} jelentése fenilcsoport; R_{19} jelentése helyettesítetlen vagy piridil- vagy fenilcsoporttal helyettesített kis szénatomszámú alkilcsoport és R_{20} jelentése kis szénatomszámú alkanoilcsoport.

19. A 14. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R_{18} jelentése helyettesítetlen vagy halogénatommal vagy kis szénatomszámú alkoxicssoporttal helyettesített fenilcsoport; R_{19} jelentése helyettesítetlen vagy kis szénatomszámú alkoxicssoporttal helyettesített fenil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; piridil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport vagy kis szénatomszámú alkilcsoport; és R_{20} jelentése helyettesített vagy helyettesítetlen kis szénatomszámú alkanoilcsoport.

20. A 19. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben (X-3) jelentése (92), (93), (94), (95), (96), (97), (98), (99), (100), (101), (102) vagy (103) képletű csoport.

21. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Y jelentése (Y-1) általános képletű csoport (ahol X, R_{22} , R_{23} és R_{24} jelentése az 1. igénypontban megadott).

22. A 21. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R_{22} jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, perfluor-alkil-csoport vagy halogénatom; R_{23} jelentése kis szénatomszámú alkil-csoport, perfluor-alkil-csoport vagy halogénatom; és R_{24} jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkilcsoport, kis szénatomszámú alkoxics csoport vagy halogénatom.

23. A 22. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben (Y-1) jelentése (22), (23), (24), (25), (26), (27), (28), (29), (30), (31), (32), (33), (34), (35), (36) vagy (37) képletű csoport.

24. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Y jelentése (Y-2) általános képletű csoport (ahol p, X, Het, R_{30} és R_{31} jelentése az 1. igénypontban megadott).

25. A 24. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Het jelentése 6-tagú heteroaromás gyűrű.

26. A 25. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben a heteroaromás gyűrű heteroatomként nitrogénatomot tartalmaz.

27. A 26. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben (Y-2) jelentése (38), (39) vagy (40) képletű csoport.

28. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Y jelentése (Y-3) általános képletű csoport (ahol Y, R_{25} és Q jelentése az 1. igénypontban megadott és a szaggatott vonallal jelölt kötés adott esetben hidrogénezve lehet).

29. A 28. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben az (Y-3) általános képletű csoportban R_{25} jelentése $R_{26}-(CH_2)_e$ - csoport; e

értéke 0-4; és R_{26} jelentése alkoxi-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkil-tio-, fenilcsoport vagy alkoxycsoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport vagy $-NHR_{29}$, ahol R_{29} jelentése kis szénatomszámú alkanoil-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil- vagy kis szénatomszámú alkil-amino-karbonil-csoport és a szaggatott vonallal jelölt kötés hidrogénezve van.

30. A 28. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben (Y-3) jelentése (41), (42), (43), (44), (45), (46), (47), (48), (49), (50), (51), (52), (53), (54), (55), (56), (57), (58), (59), (60), (61), (62), (63), (64), (65), (66), (67), (68), (69), (70), (71), (72), (73), (74), (75), (76), (77), (78), (79), (80) vagy (81) képletű csoport.

31. Az 1. igénypont szerinti alábbi vegyületek:

- 4-[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[(2-klór-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin;
- 4-[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin;
- 4-[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[(2-bróm-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin;
- 4-[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[(2-etil-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin;
- 4-[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[(2-fluor-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin;
- 4-[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[2-(trifluor-metil)-fenil]-tioxo-metil]-L-fenil-alanin;
- 4-[(2S,4R)-3-acetil-2-fenil-4-[(3-piridinil)-metil]-5-oxo-imidazolidin-1-il]-N-[(2-etil-6-metil-fenil)-tioxo-metil]-L-fenil-alanin;

- 4-[[(2,6-diklór-fenil) -karbonil] -amino] -N- [[1- [2- (acetyl-amino) -
-etil] -ciklopentil] -tioxo-metil] -L-fenil-alanin;
- [[1- [2- [[(metil-amino) -karbonil] -amino] -etil] -ciklopentil] -tioxo-
-metil] -4- [[(2,6-diklór-fenil) -karbonil] -amino] -L-fenil-alanin;
- 4-[[(2,6-diklór-fenil) -karbonil] -amino] -N- [[1- (2-metoxi-etil) -cik-
lopentil] -tioxo-metil] -L-fenil-alanin;
- 4-[[(2,6-diklór-fenil) -karbonil] -amino] -N- [[1- [(4-metilszulfonil) -
-butil] -ciklobutil] -tioxo-metil] -L-fenil-alanin;
- 4-[[(2,6-diklór-fenil) -karbonil] -amino] -N- [[1- [(3-metil-tio) -prop-
il] -ciklobutil] -tioxo-metil] -L-fenil-alanin;
- 4-[[(2,6-diklór-fenil) -karbonil] -amino] -N- [[1- [(3-metilszulfonil) -
-propil] -ciklobutil] -tioxo-metil] -L-fenil-alanin;
- 4-[[(2,6-dimetil-3-piridinil) -karbonil] -amino] -N- [[1- [(4-metil-
szulfonil) -butil] -ciklopentil] -tioxo-metil] -L-fenil-alanin;
- 4-[[[(4- (trifluor-metil) -5-pirimidinil) -karbonil] -amino] -N- [[1-
- [(4-metilszulfonil) -butil] -ciklobutil] -tioxo-metil] -L-fenil-
-alanin;
- 4-[[[(2,4-dimetil-6- (trifluor-metil) -3-piridinil) -karbonil] -ami-
no] -N- [[1- [(4-metilszulfonil) -butil] -ciklobutil] -tioxo-metil] -L-
-fenil-alanin;
- 4-[(2S,4R) -3-acetyl-2-fenil-4- [(3-fenil) -metil] -5-oxo-imidazoli-
din-1-il] -N- [[(4-metilszulfonil) -butil] -ciklopentil] -tioxo-me-
til] -L-fenil-alanin; vagy
- 4-[(2R,4R) -3-acetyl-2-fenil-4- [(3-fenil) -metil] -5-oxo-imidazoli-
din-1-il] -N- [[(4-metilszulfonil) -butil] -ciklopentil] -tioxo-me-
til] -L-fenil-alanin.

32. Az 1-31. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek,
gyógyszerként - különösen reumatoid arthritis, sclerosis multi-



plex, gyulladásos bélbetegség és asztma - kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyszerként történő felhasználásra.

33. Gyógyászati készítmény - különösen reumatoid arthritis, sclerosis multiplex, gyulladásos bélbetegség és asztma kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyszer - amely valamely, az 1-31. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas sóját vagy észterét és gyógyászatilag alkalmas hordozóanyagot tartalmaz.

34. Eljárás gyógyászati készítmény - különösen reumatoid arthritis, sclerosis multiplex, gyulladásos bélbetegség és asztma kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmény - előállítására, azzal jellemezve, hogy egy vagy több, az 1-31. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas sóját vagy észterét gyógyászatilag alkalmas hordozóanyagokkal összekeverünk és galenikus formára hozunk.

35. Az 1-31. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag alkalmas sóik vagy észtereik felhasználása betegségek - különösen reumatoid arthritis, sclerosis multiplex, gyulladásos bélbetegség és asztma - kezelésére vagy megelőzésére.

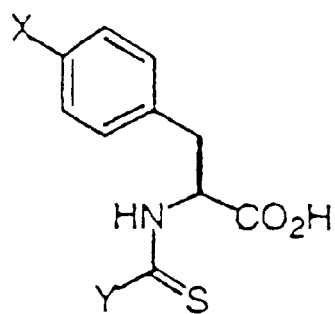
36. Az 1-31. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag alkalmas sóik vagy észtereik felhasználása betegségek - különösen reumatoid arthritis, sclerosis multiplex, gyulladásos bélbetegség és asztma - kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyszerek előállítására.

37. Új vegyületek, gyógyszerek, eljárások és felhasználások, lényegében ahogyan a jelen szabadalmi leírásban ismertetésre kerültek.

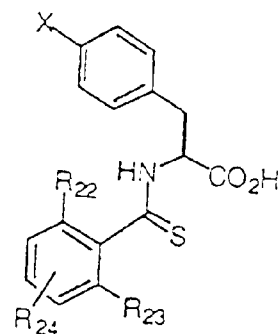
A meghatalmazott:

Dr. Jakovszky György
ügyvéd
1093 Budapest, Közvásár u. 24.
Tel.: 218-4148, Fax: 218-4506

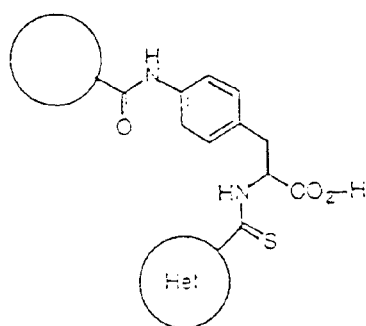
38 oldal megzdol
2002. 05. 19.
P.H.



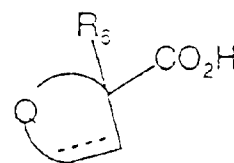
(1)



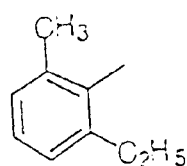
(1-1)



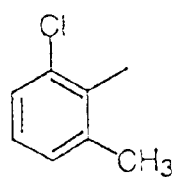
(11)



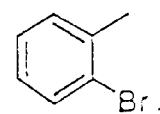
(12)



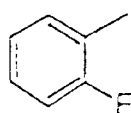
(22)



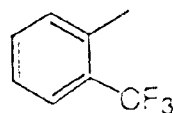
(23)



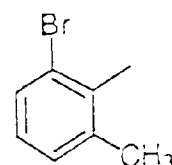
(24)



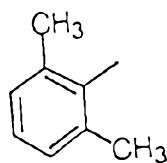
(25)



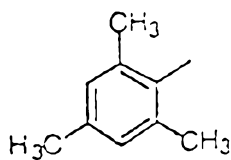
(26)



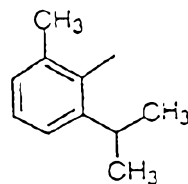
(27)



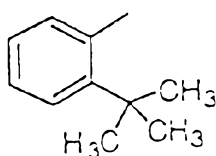
(2 8)



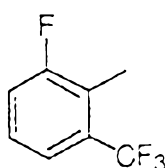
(2 9)



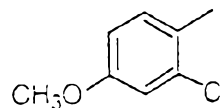
(3 0)



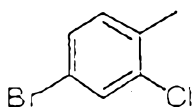
(3 1)



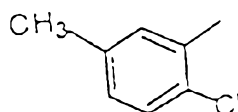
(3 2)



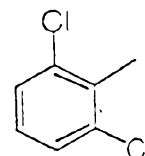
(3 3)



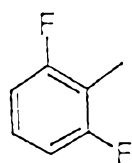
(3 4)



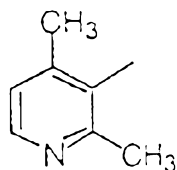
(3 5)



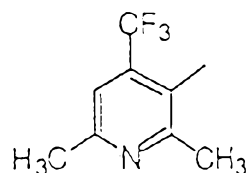
(3 6)



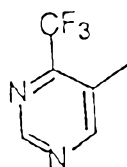
(3 7)



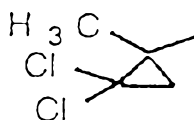
(3 8)



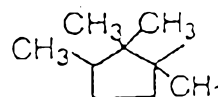
(3 9)



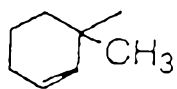
(4 0)



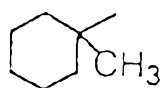
(4 1)



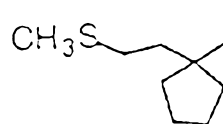
(4 2)



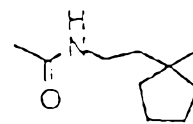
(43)



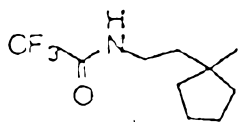
(44)



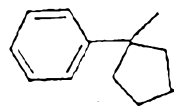
(45)



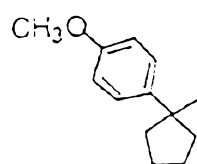
(46)



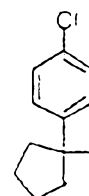
(47)



(48)



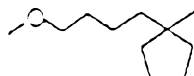
(49)



(50)



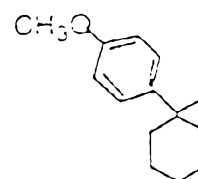
(51)



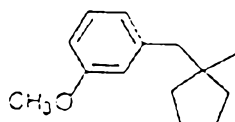
(52)



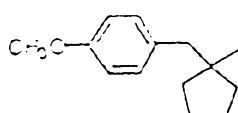
(53)



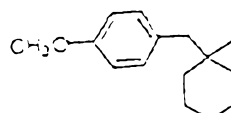
(54)



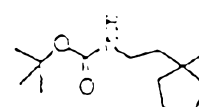
(55)



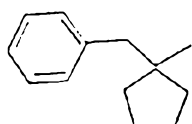
(56)



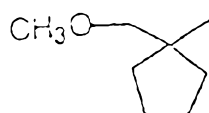
(57)



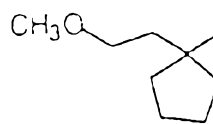
(58)



(59)



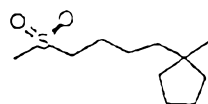
(60)



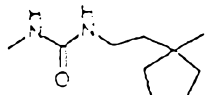
(61)



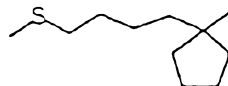
(62)



(63)



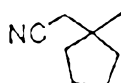
(64)



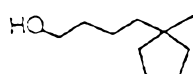
(65)



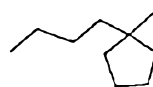
(66)



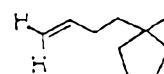
(67)



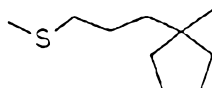
(68)



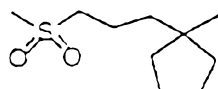
(69)



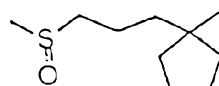
(70)



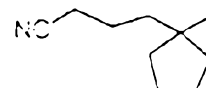
(71)



(72)



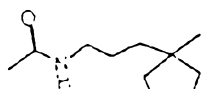
(73)



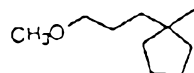
(74)



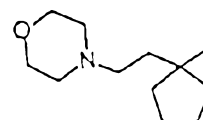
(75)



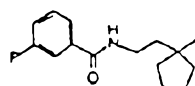
(76)



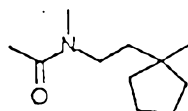
(77)



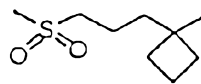
(78)



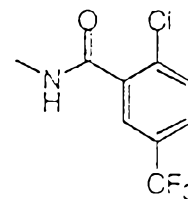
(79)



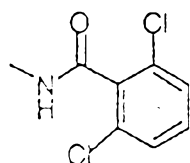
(80)



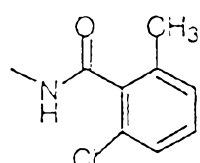
(81)



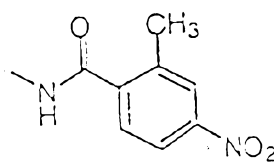
(82)



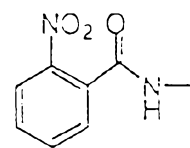
(83)



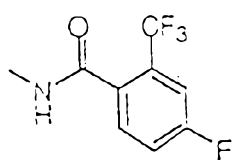
(84)



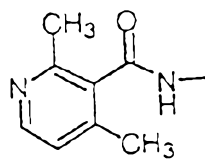
(85)



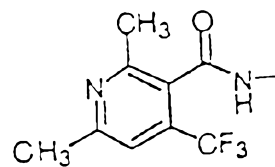
(86)



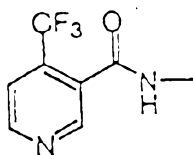
(87)



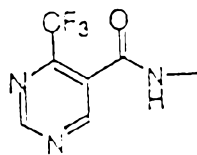
(88)



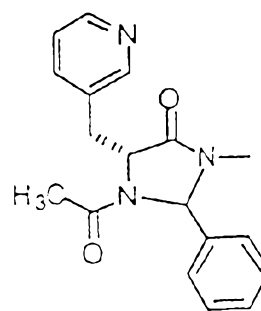
(89)



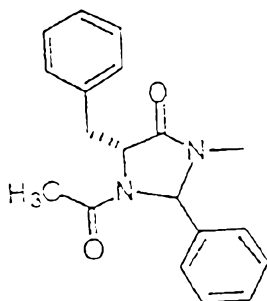
(90)



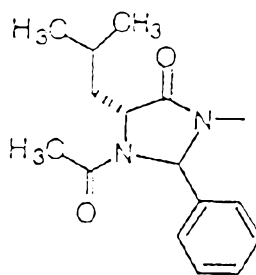
(91)



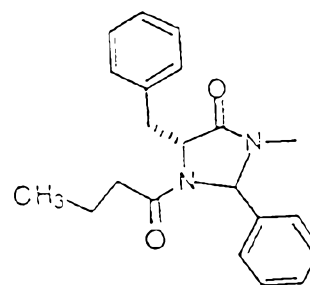
(92)



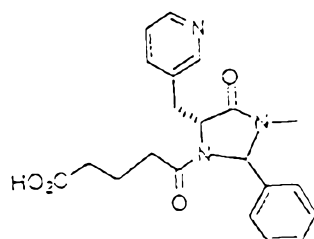
(93)



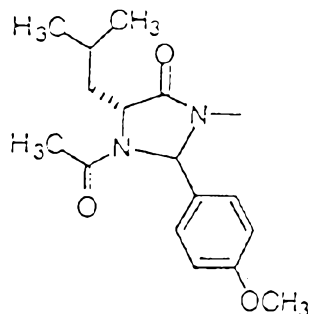
(94)



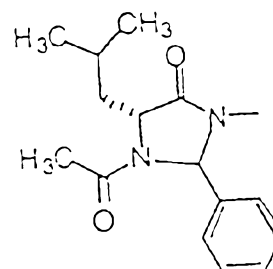
(95)



(96)

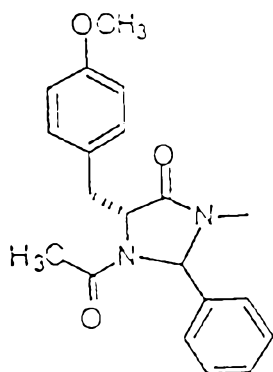


(97)

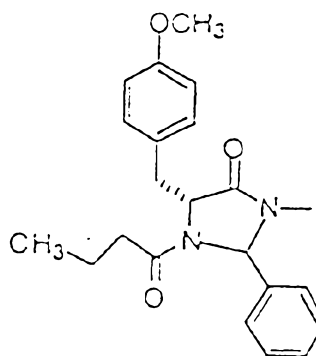


(98)

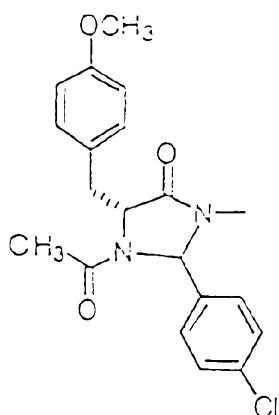
P 0 2 0 0 1 5 5



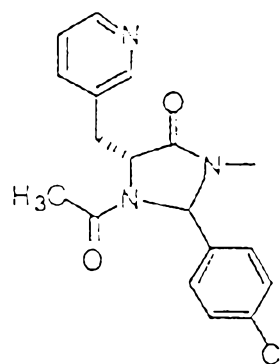
(99)



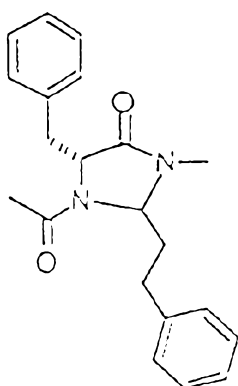
(100)



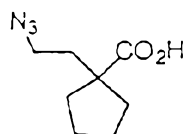
(101)



(102)

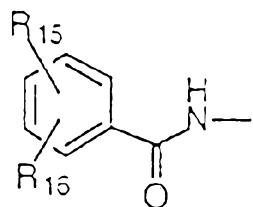


(103)

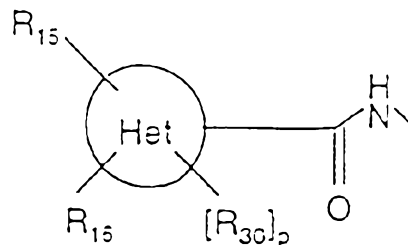


$C_5H_{13}N_3O_2$
Molekulatömeg: 183,21

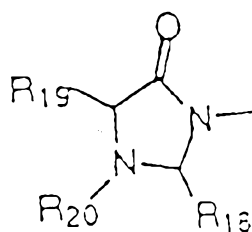
(104)



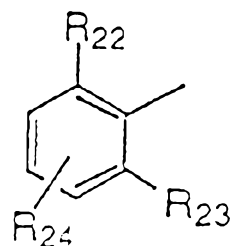
(X-1)



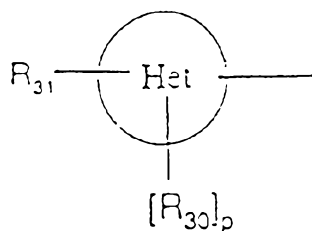
(X-2)



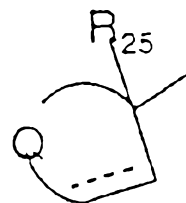
(X-3)



(Y-1)



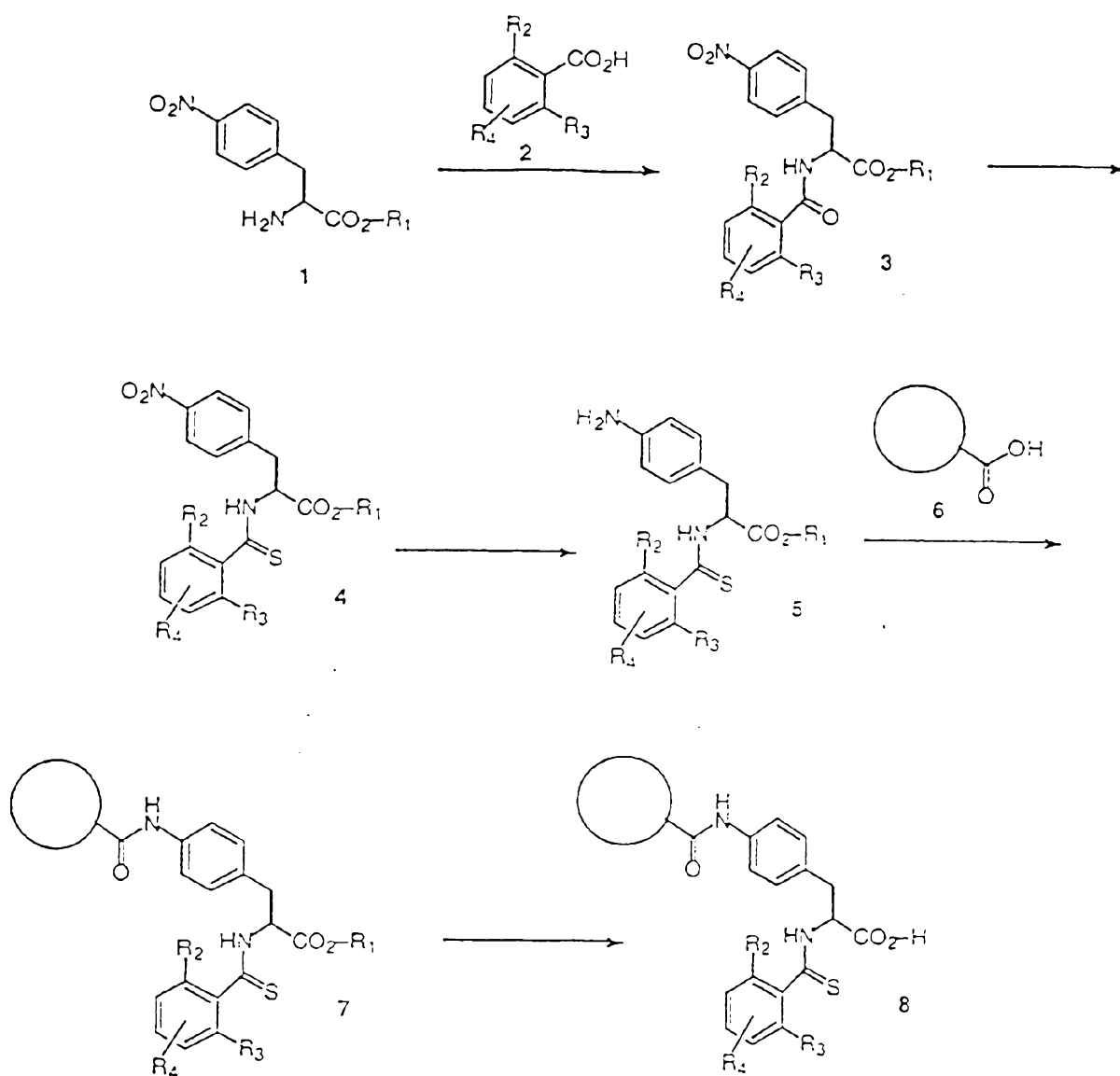
(Y-2)



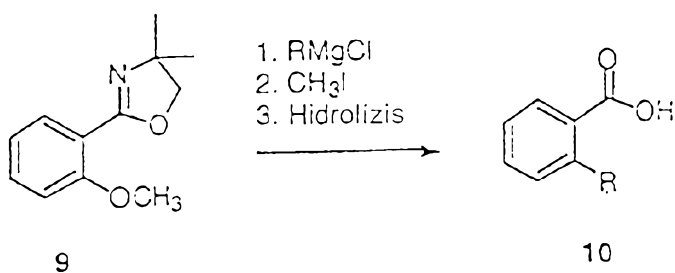
(Y-3)

P 0200155

1. reakcióséma

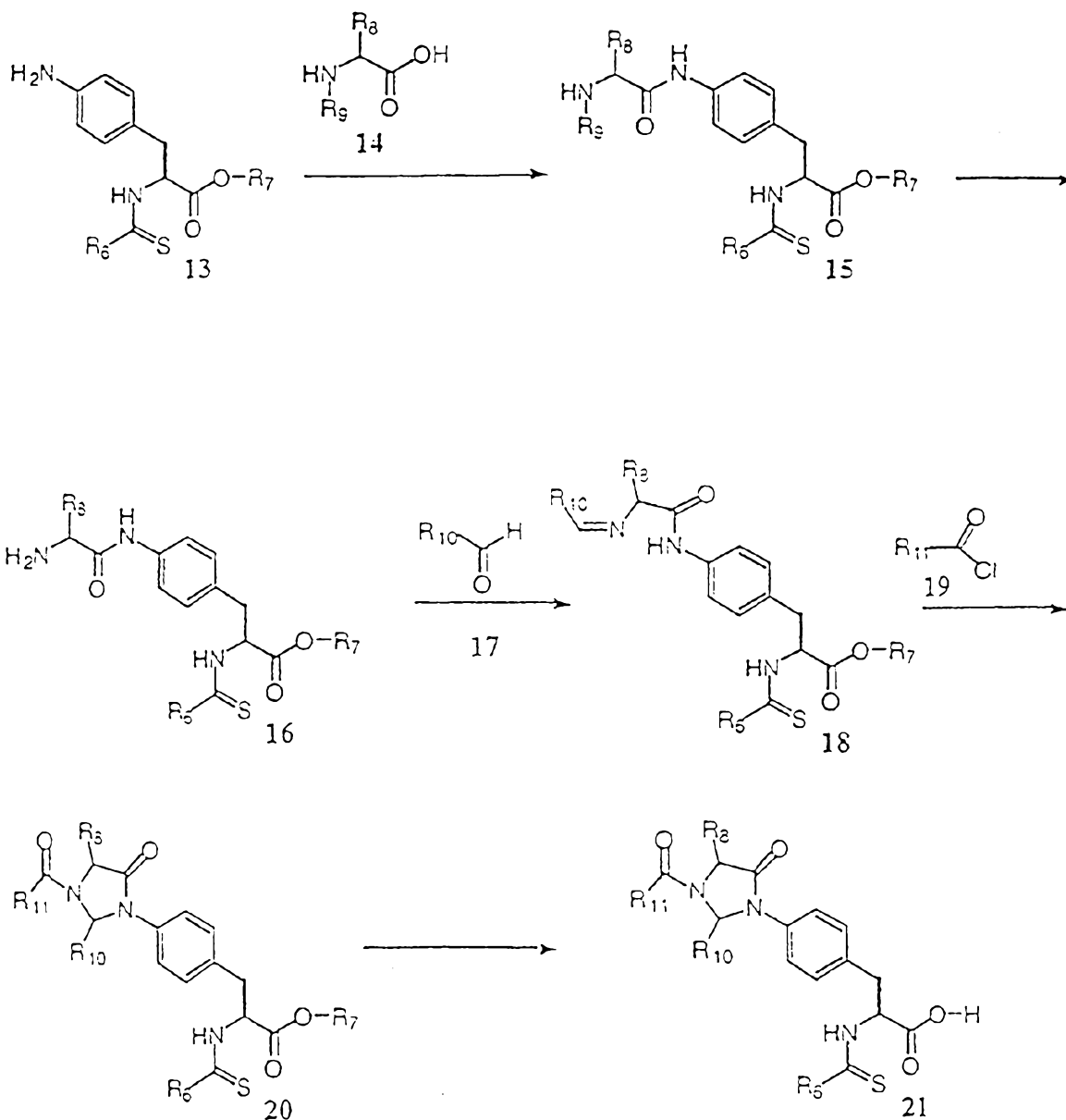


2. reakcióséma



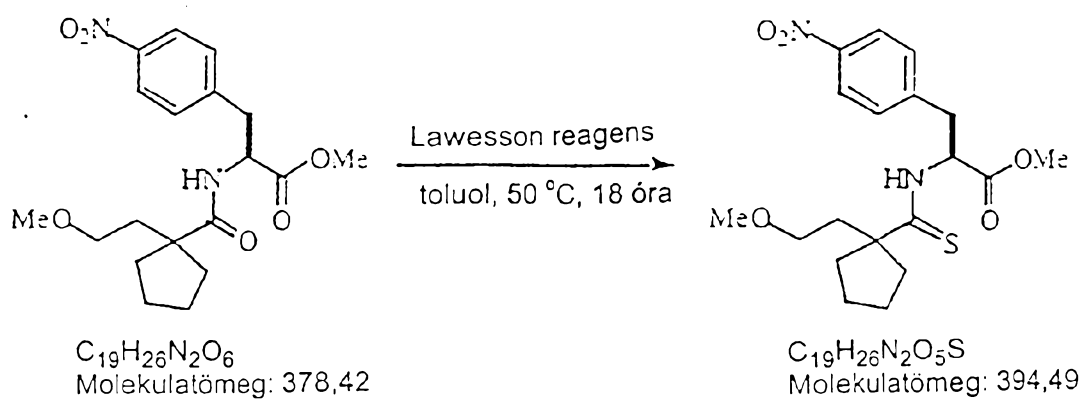
P 0200155

3. reakcióséma

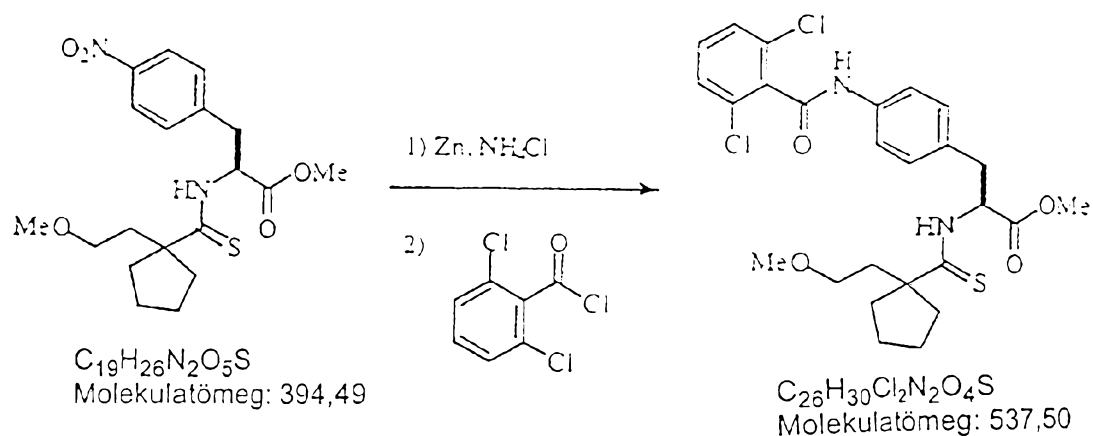


P0200155

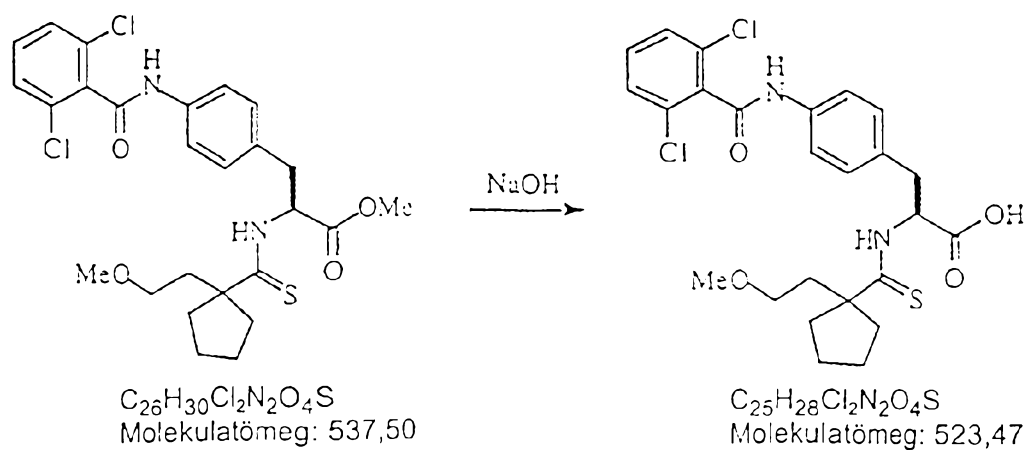
4. reakcióséma



5. reakcióséma

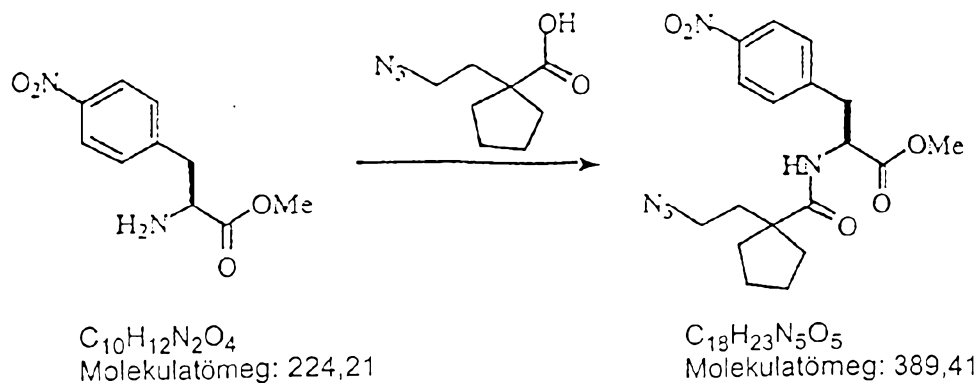


6. reakcióséma

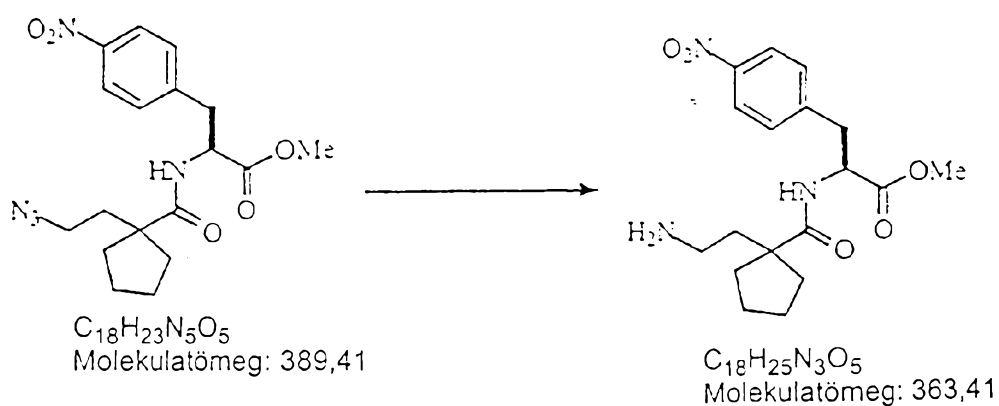


P0200155

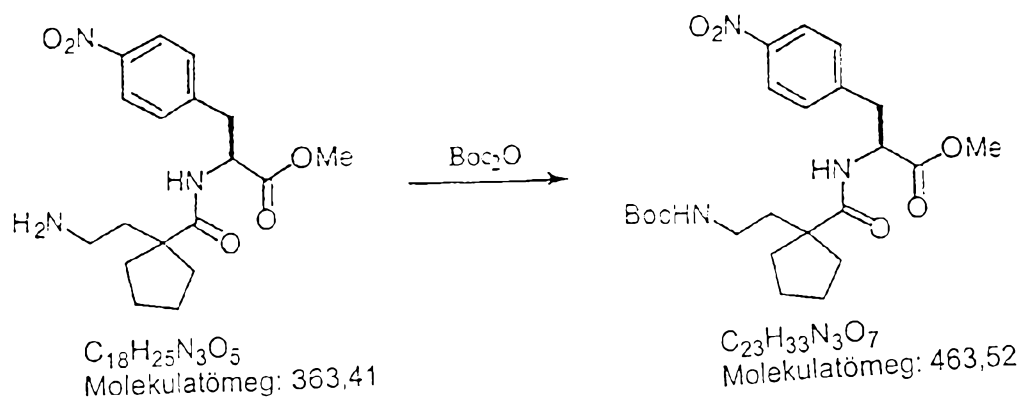
7. reakcióséma



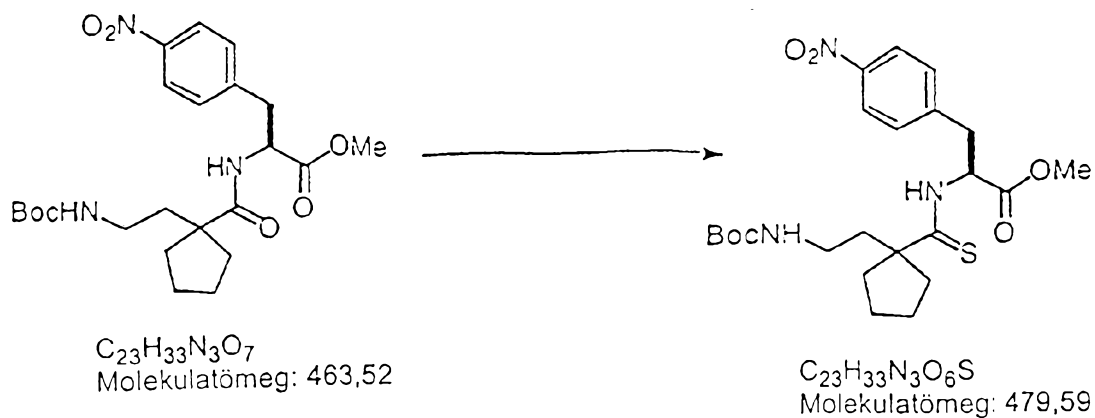
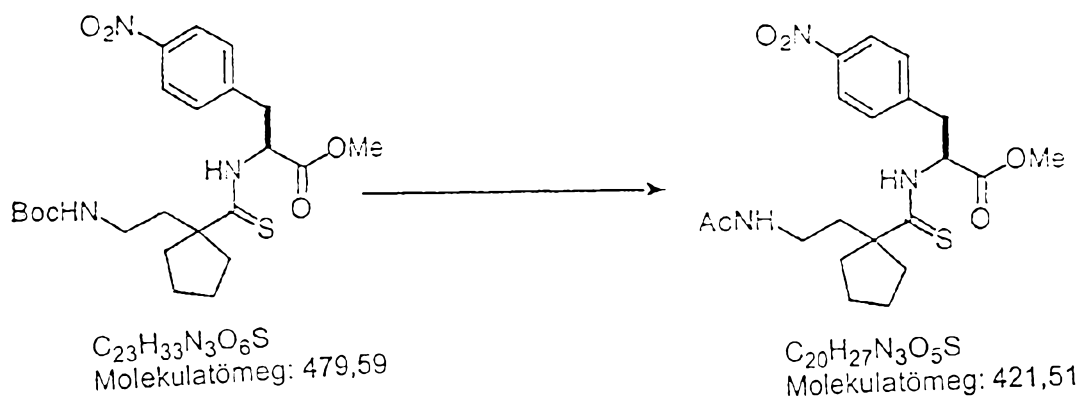
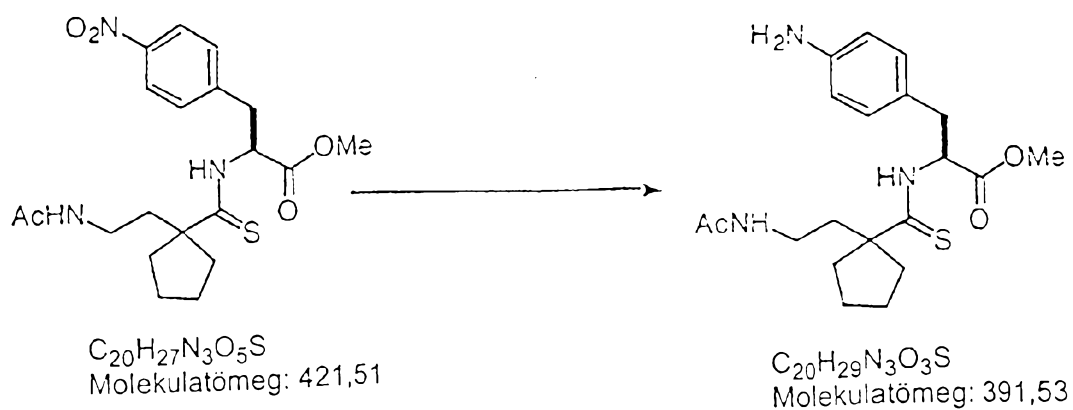
8. reakcióséma



9. reakcióséma



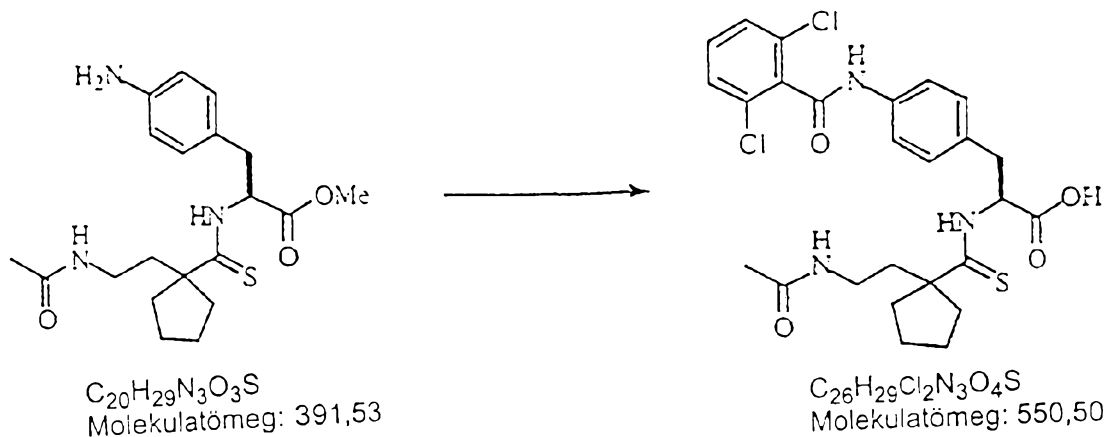
P0200155

10. reakcióséma11. reakcióséma12. reakcióséma

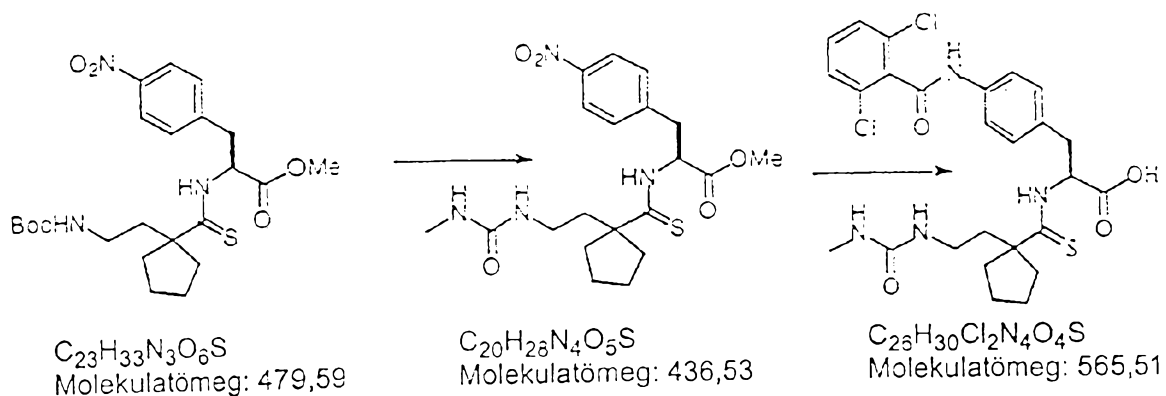
P0200155

38/13

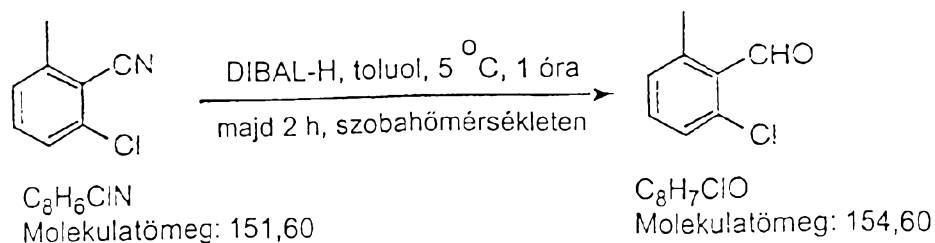
13. reakcióséma



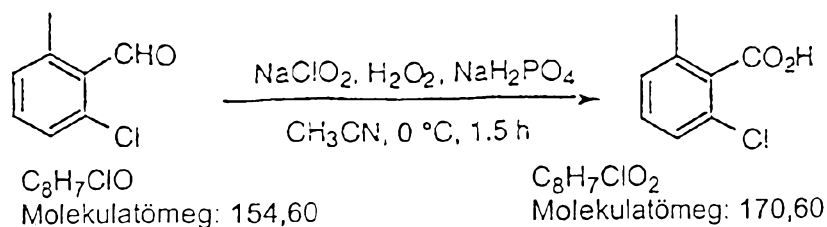
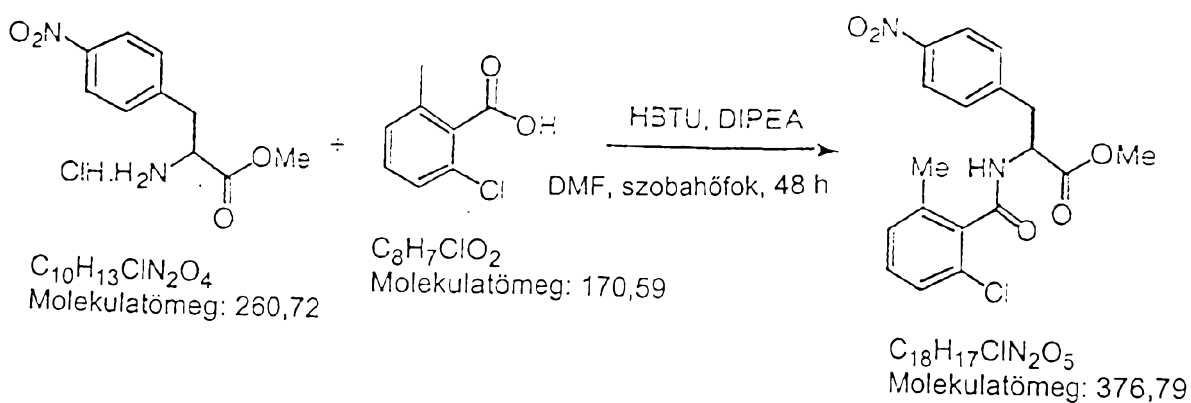
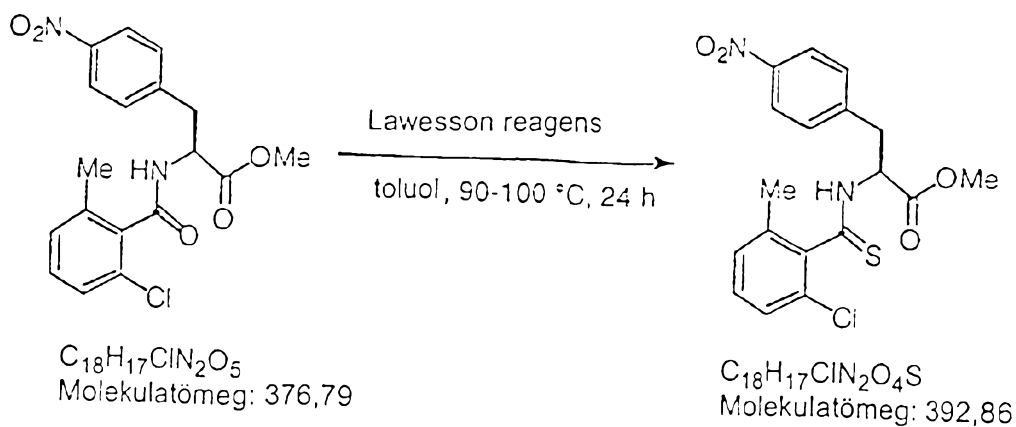
14. reakcióséma



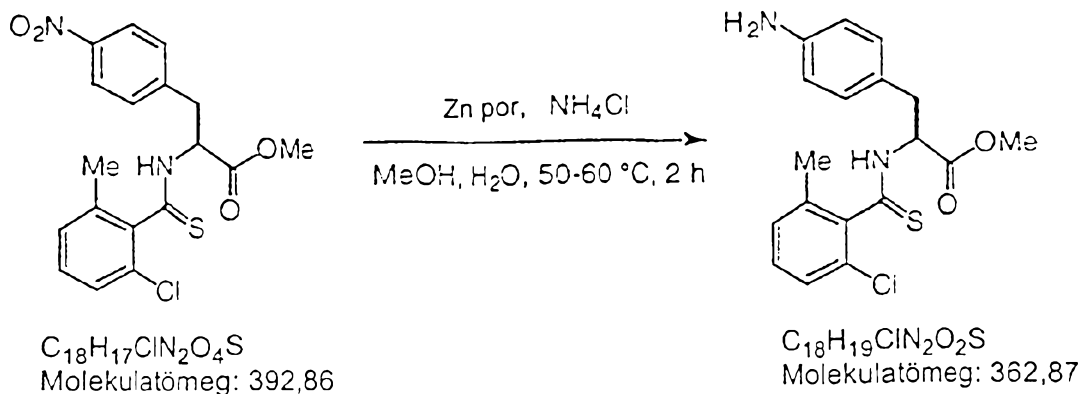
15. reakcióséma



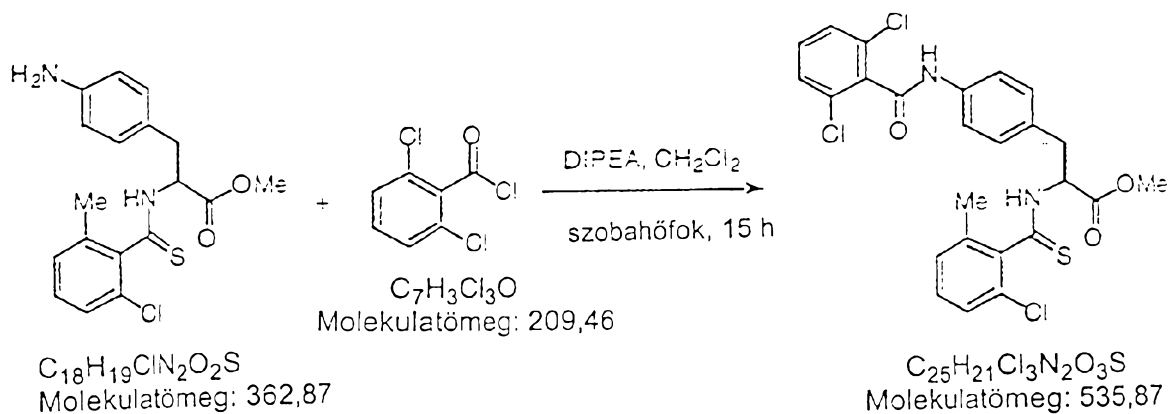
P 0200155

16. reakcióséma17. reakcióséma18. reakcióséma

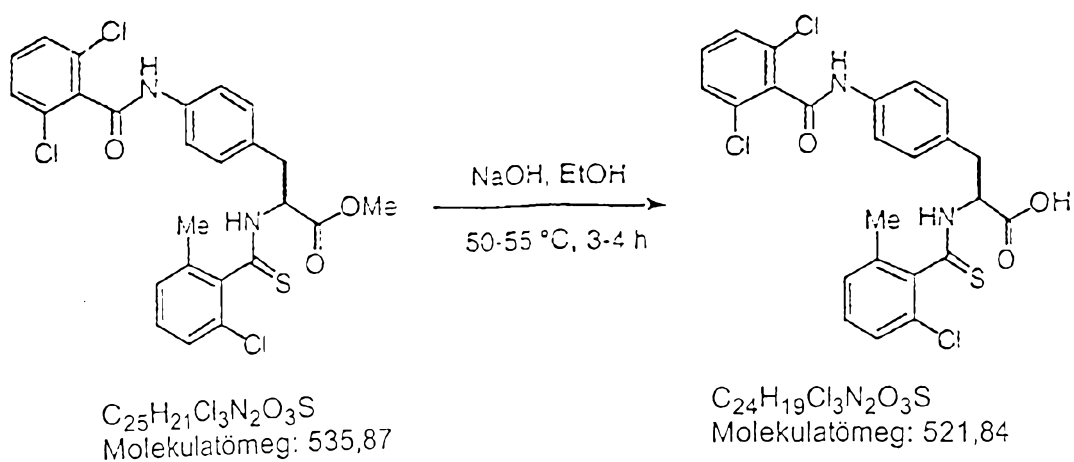
19. reakcióséma

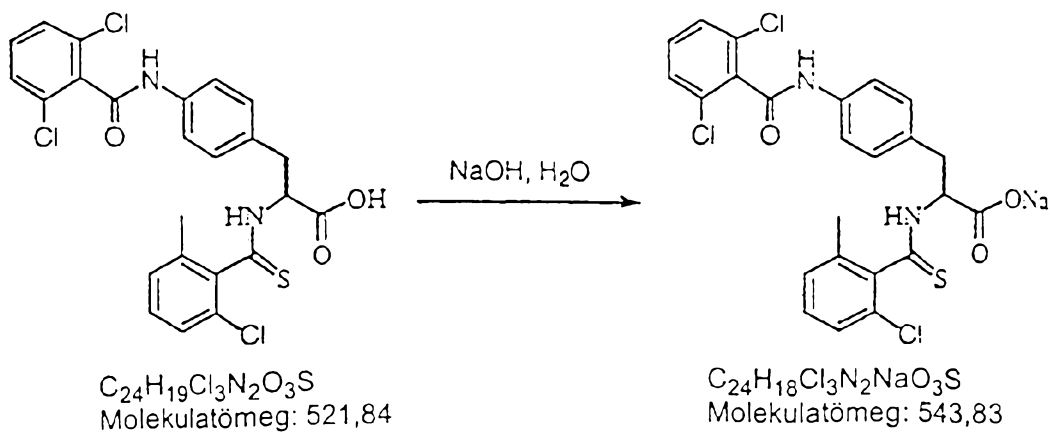
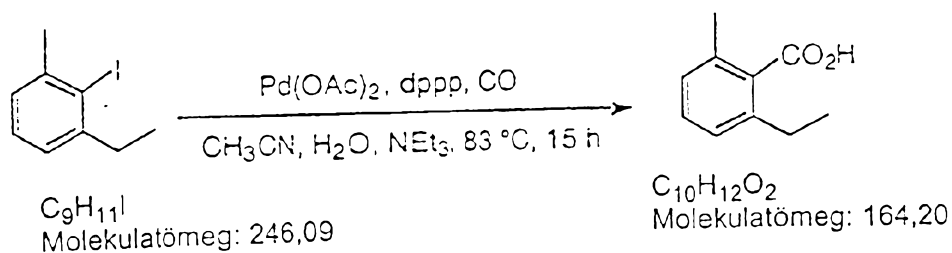
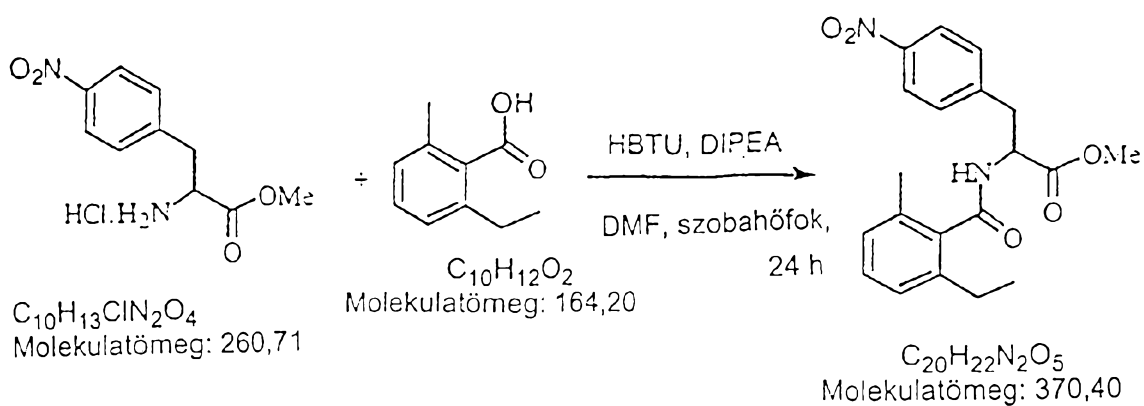


20. reakcióséma

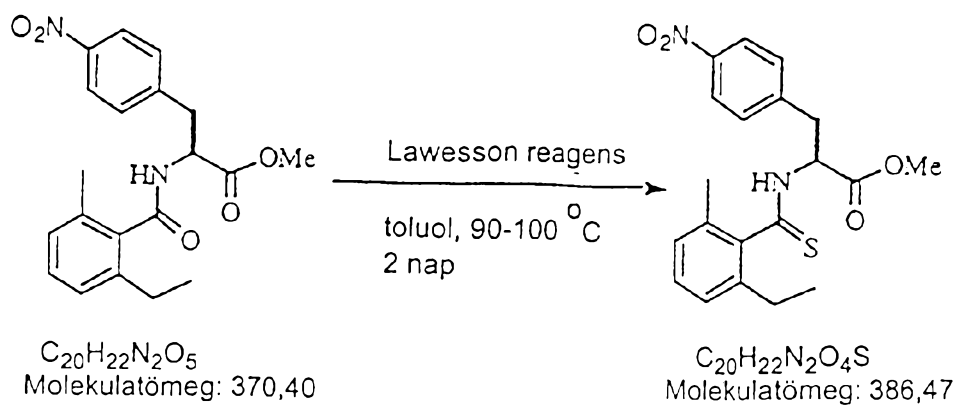


21. reakcióséma

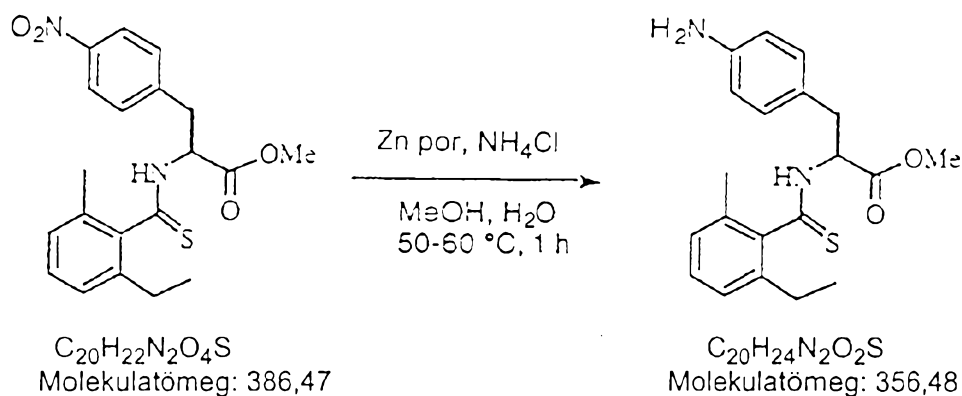


22. reakcióséma23. reakcióséma24. reakcióséma

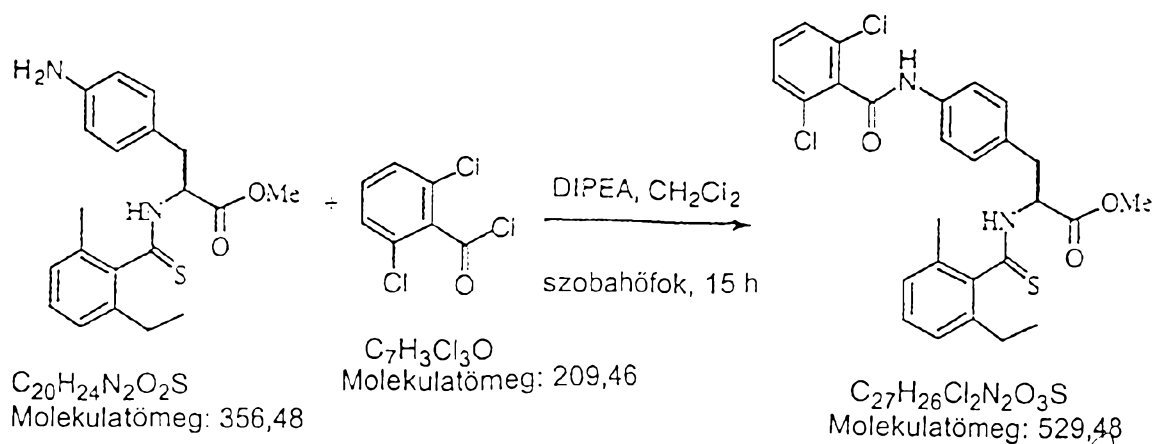
25. reakcióséma

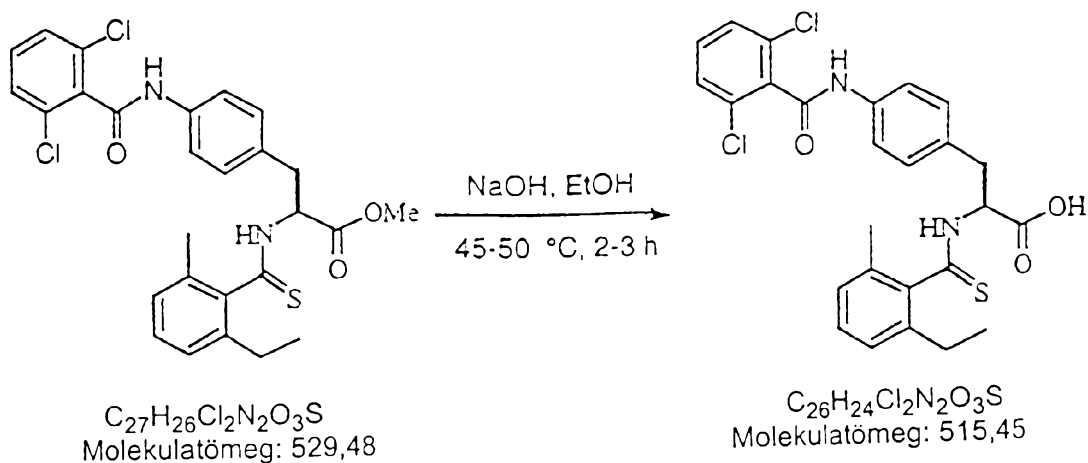
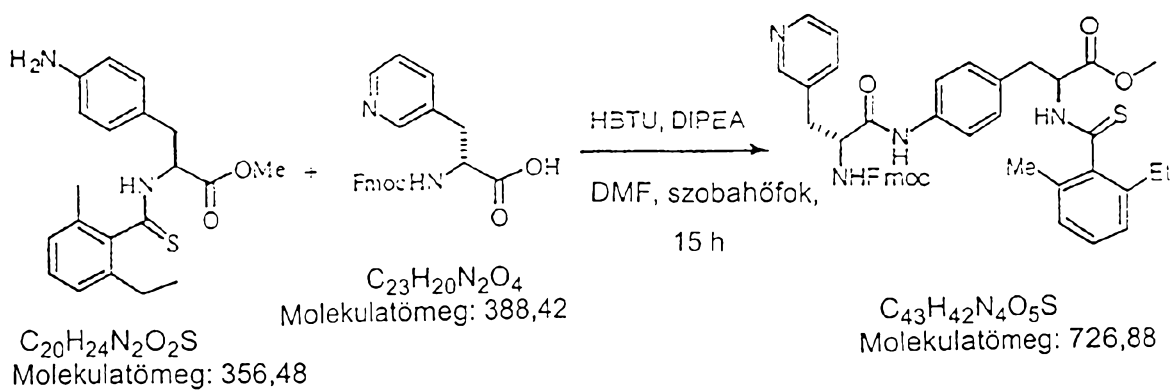
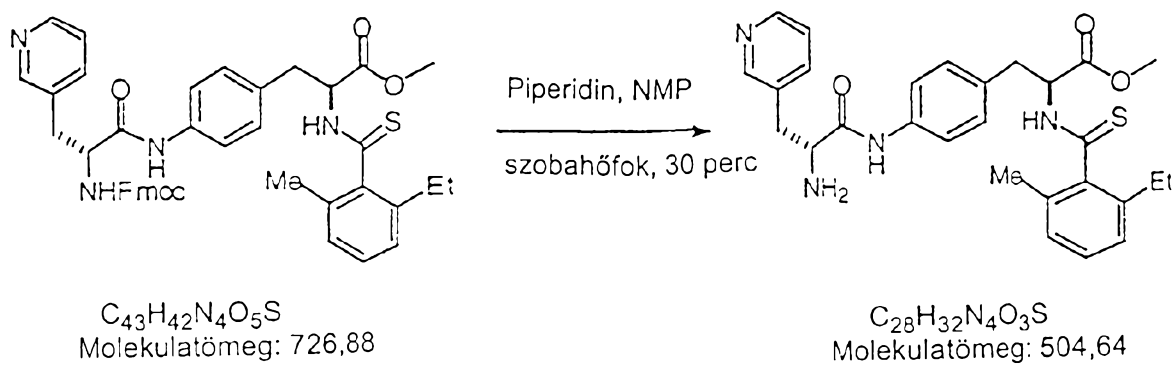


26. reakcióséma



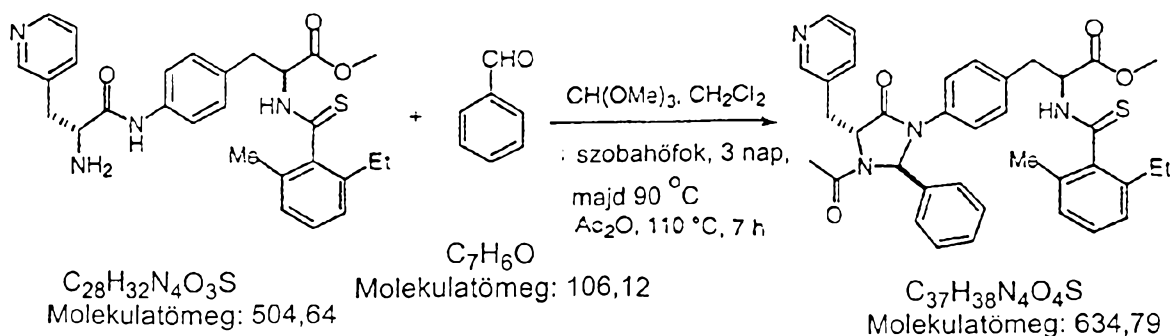
27. reakcióséma



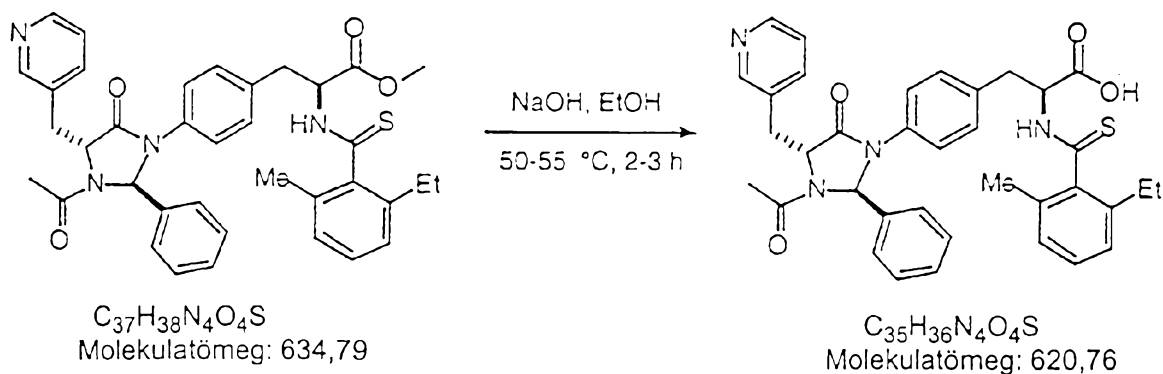
28. reakcióséma29. reakcióséma30. reakcióséma

P 0200155

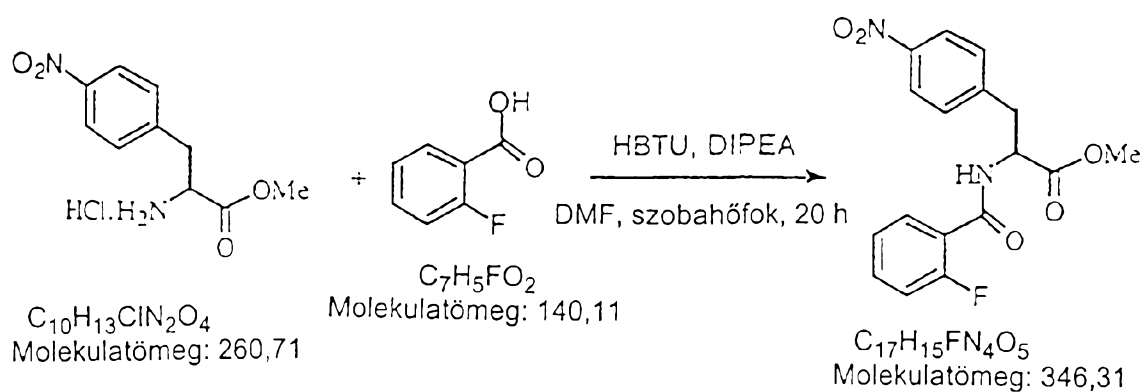
31. reakcióséma

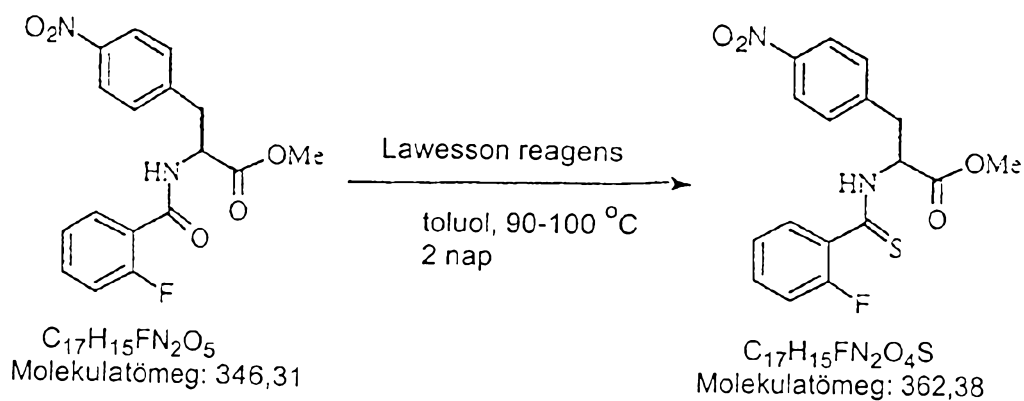
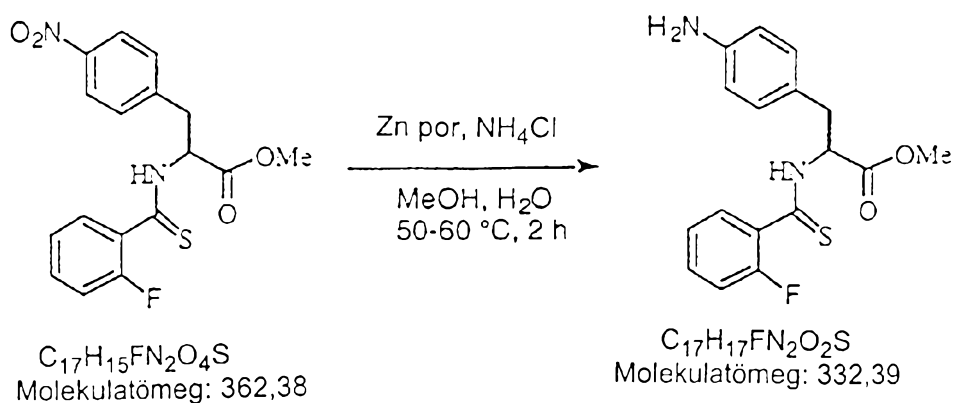
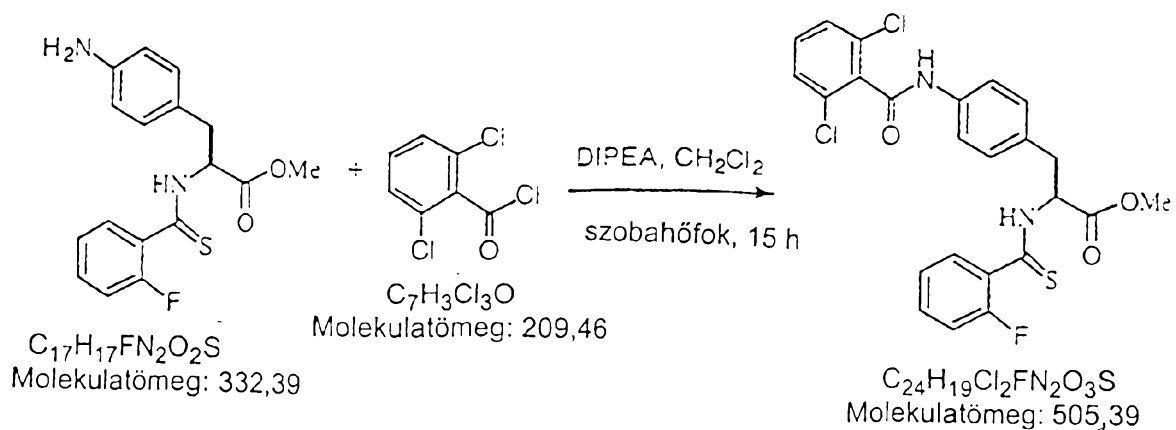


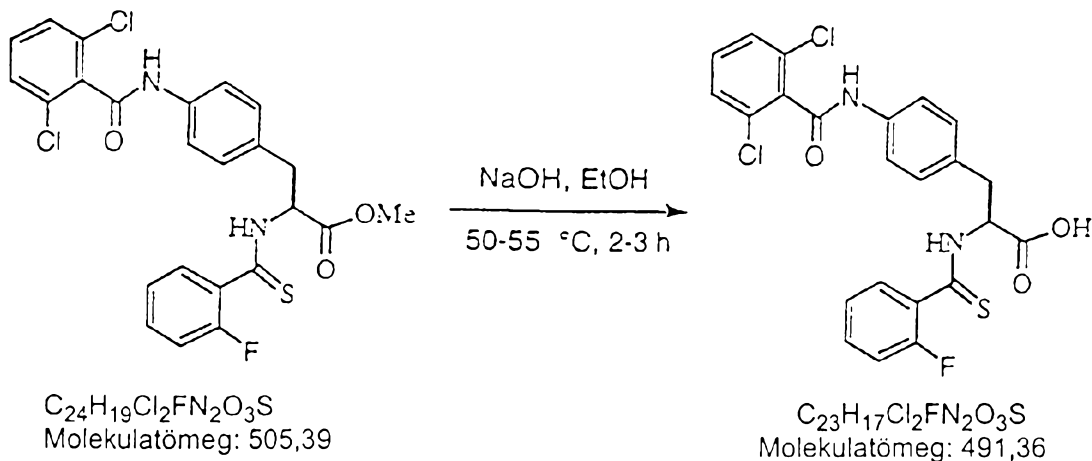
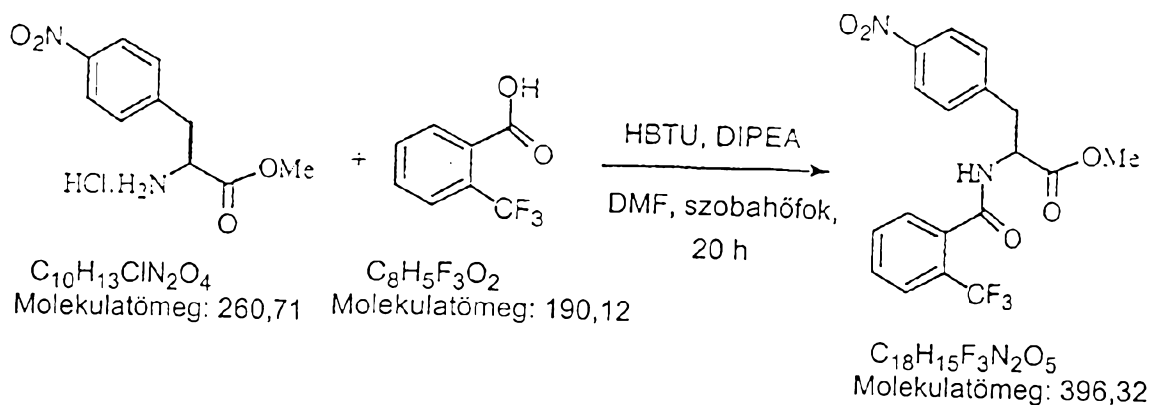
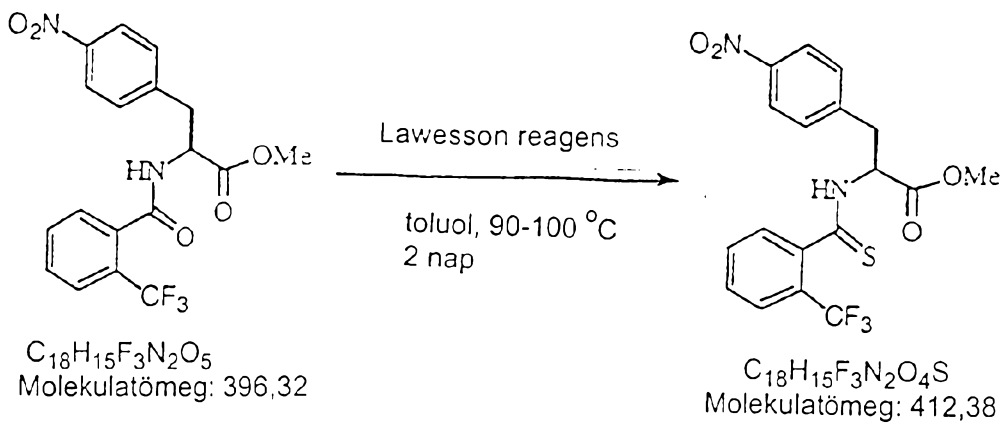
32. reakcióséma

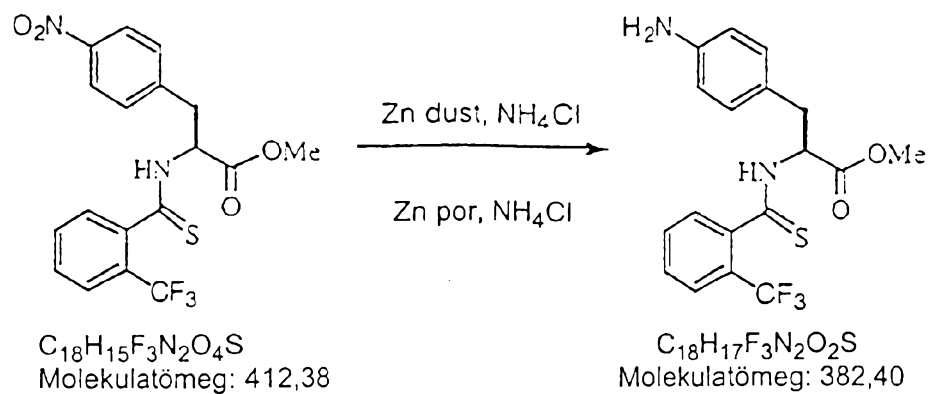
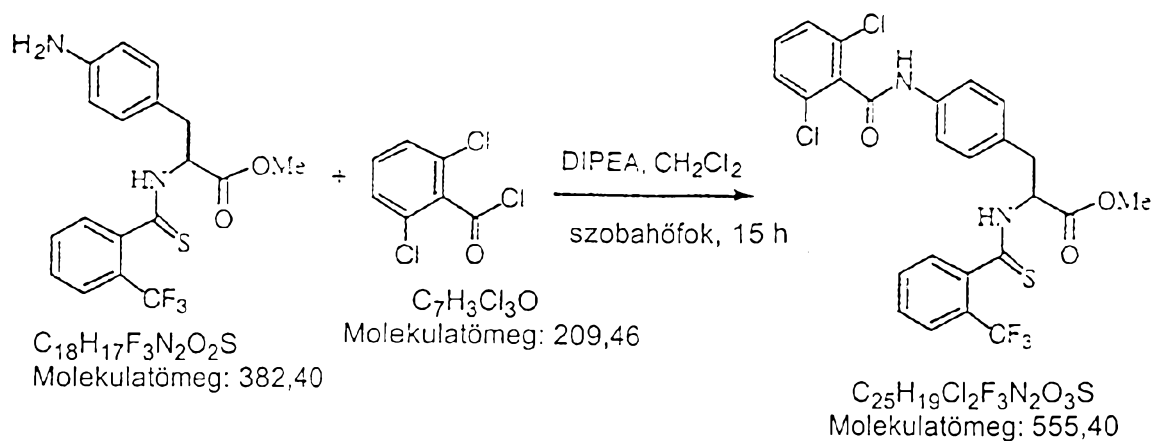
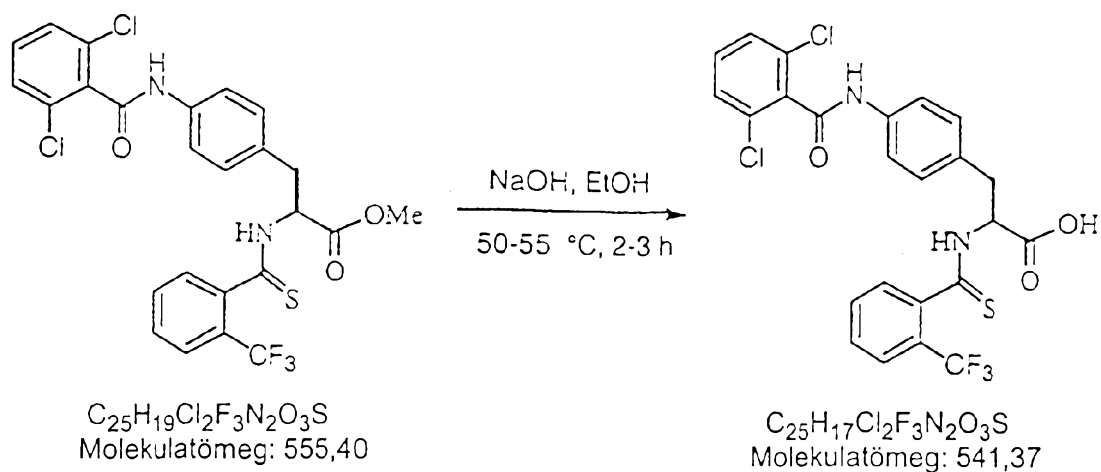


33. reakcióséma

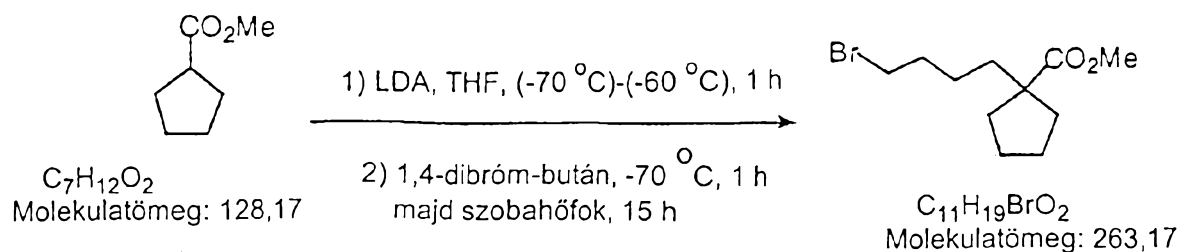


34. reakcióséma35. reakcióséma36. reakcióséma

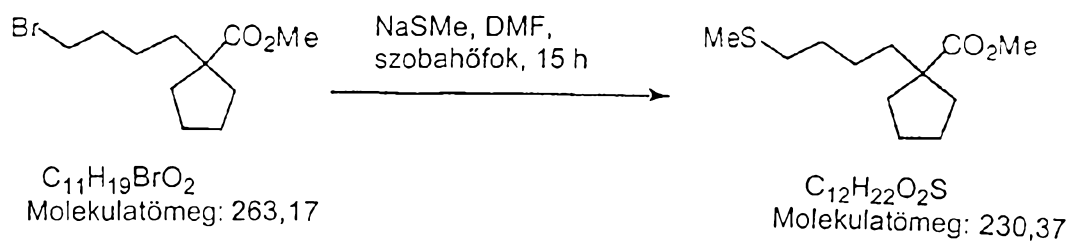
37. reakcióséma**38. reakcióséma****39. reakcióséma**

40. reakcióséma41. reakcióséma42. reakcióséma

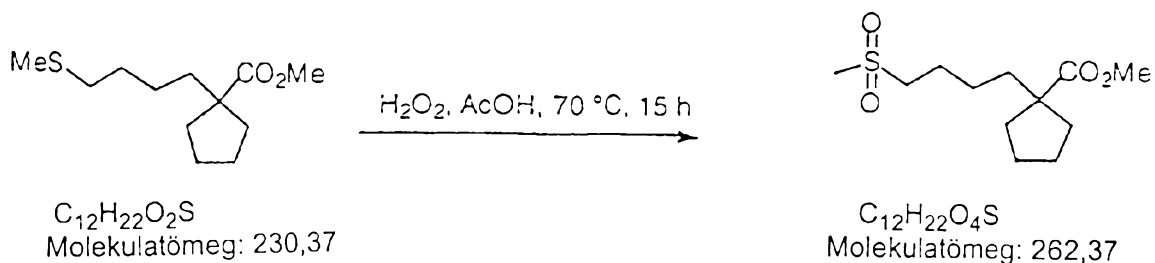
43. reakcióséma



44. reakcióséma

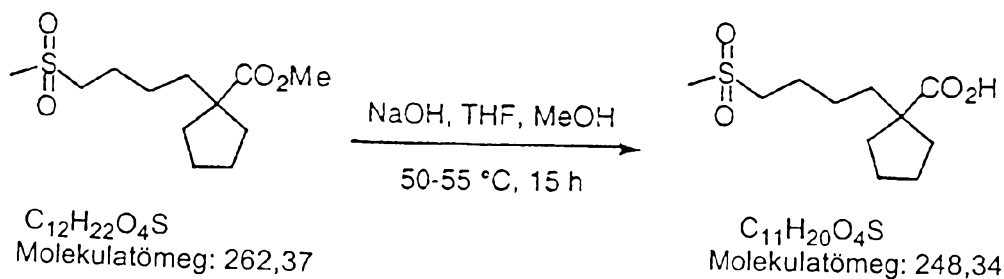


45. reakcióséma

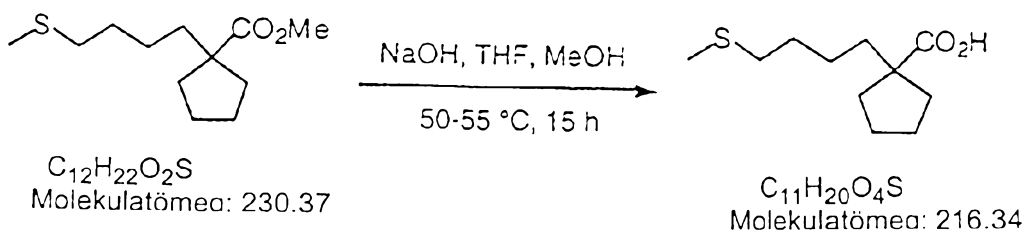


P 0200155

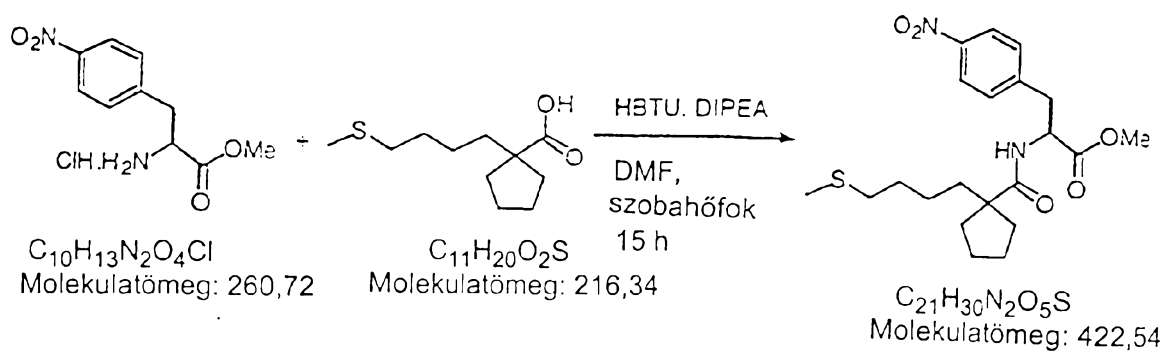
46. reakcióséma



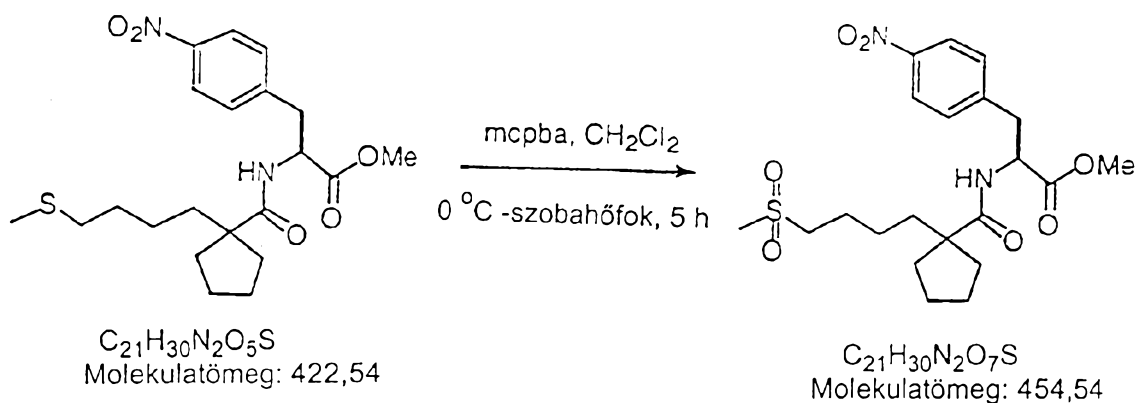
47. reakcióséma



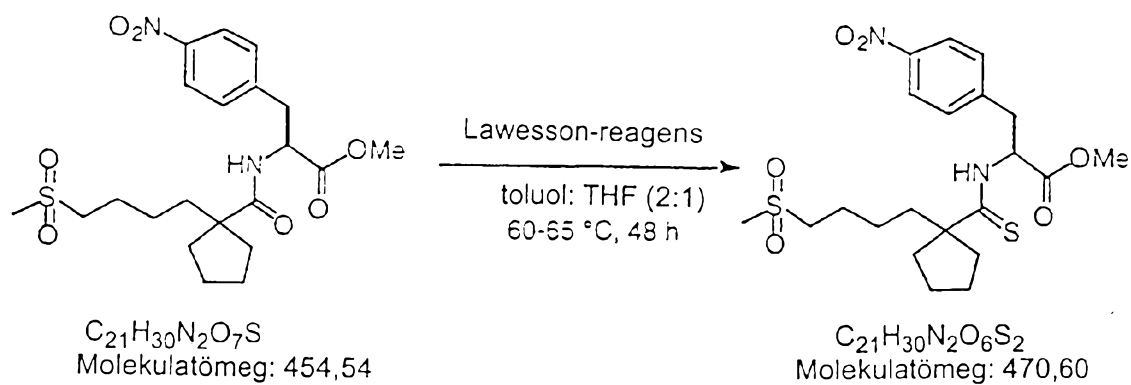
48. reakcióséma



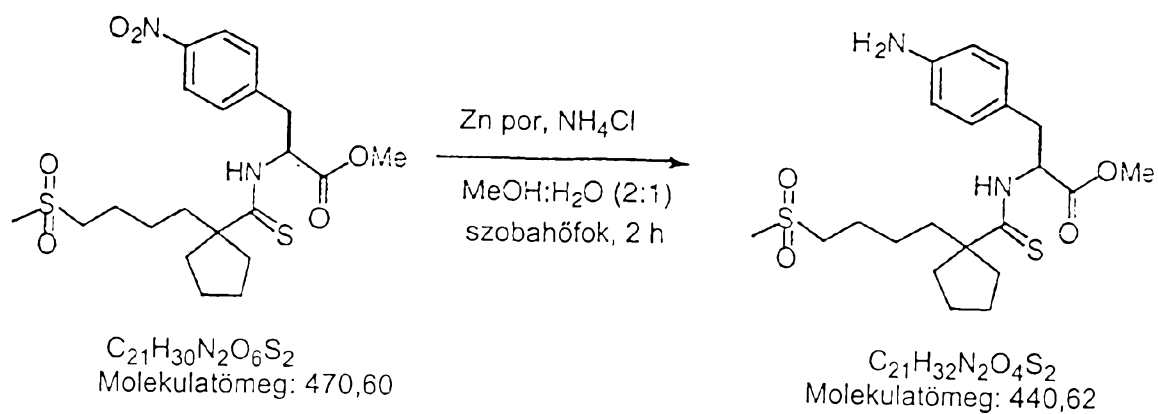
49. reakcióséma



50. reakcióséma

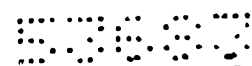


51. reakcióséma



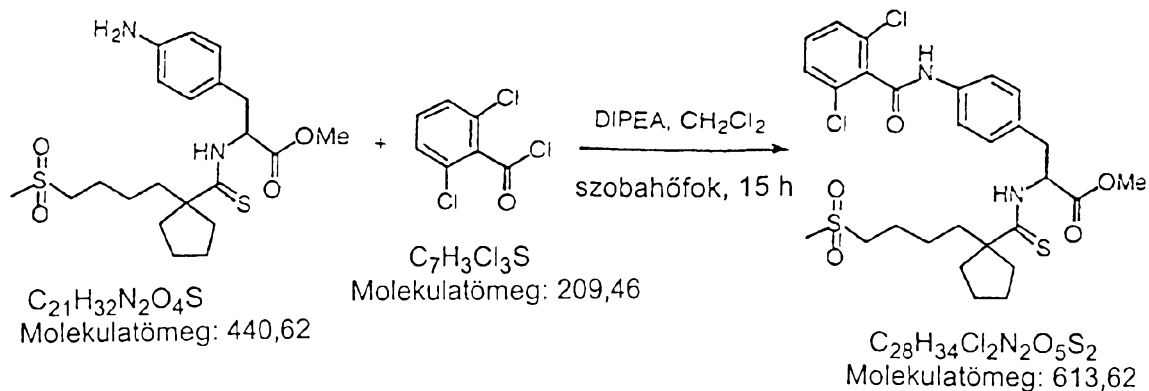
P 0200155

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

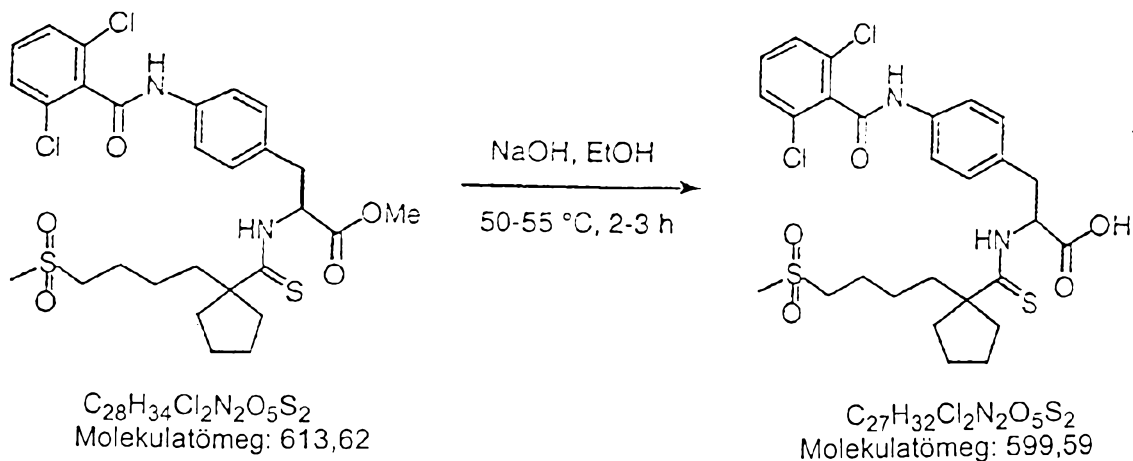


38/26

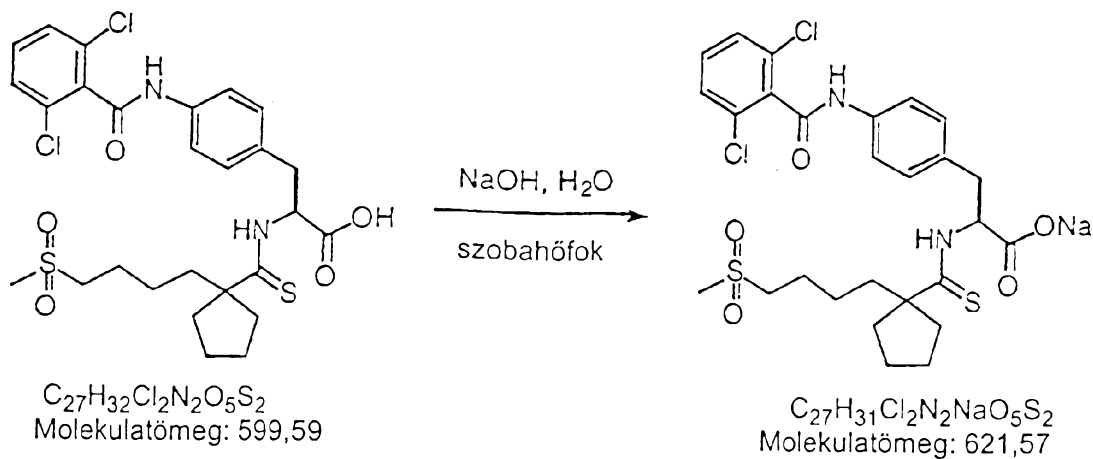
52. reakcióséma



53. reakcióséma

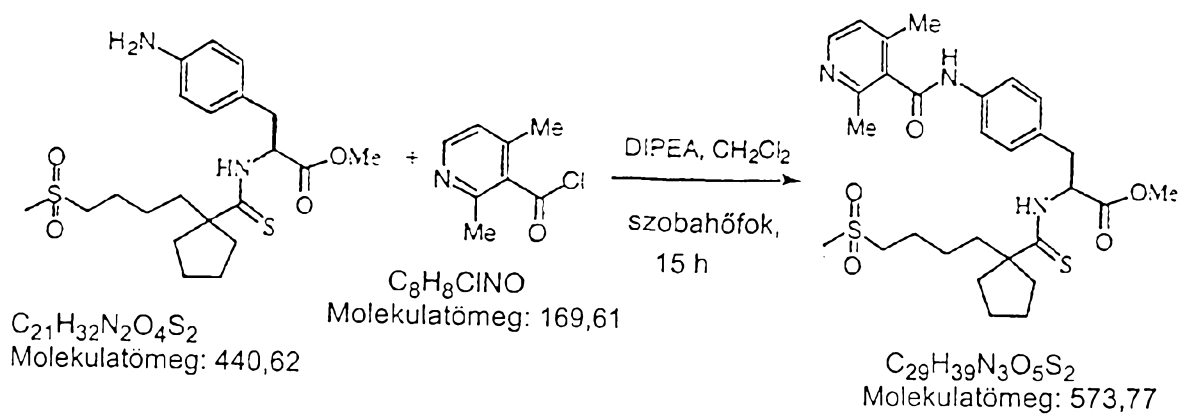


54. reakcióséma

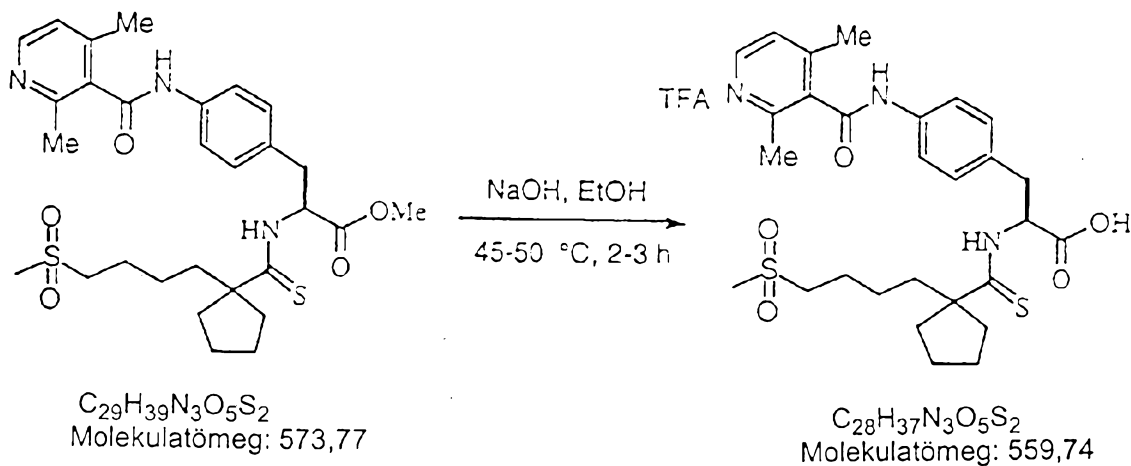


P0200155

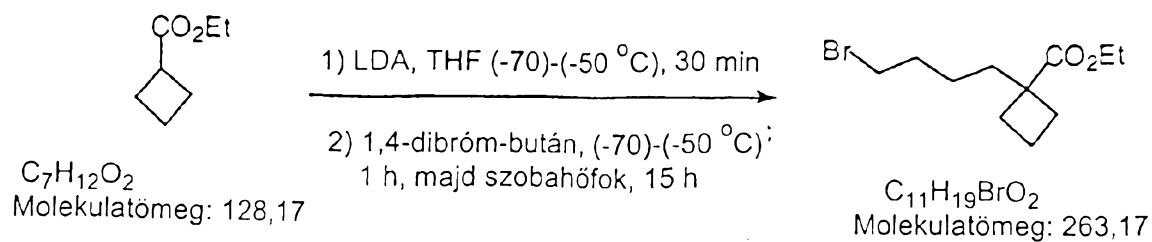
55. reakcióséma

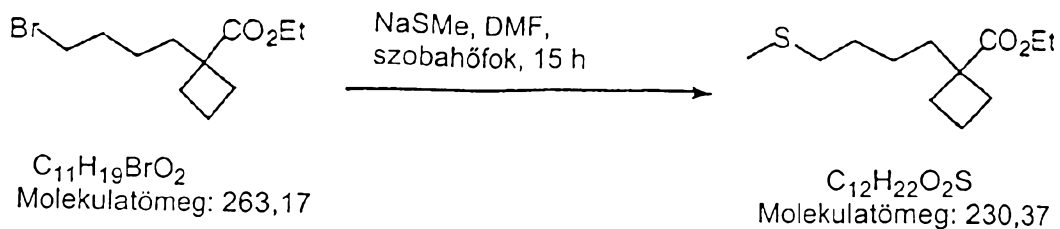
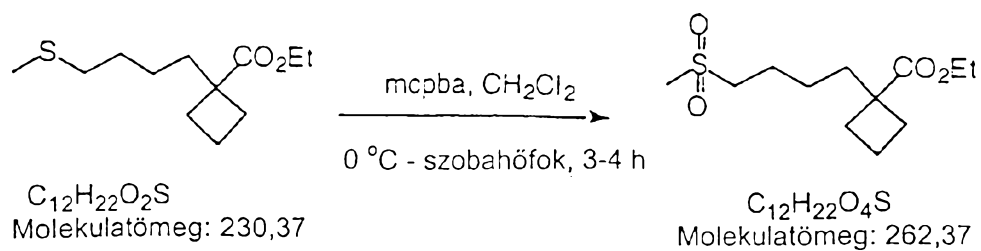
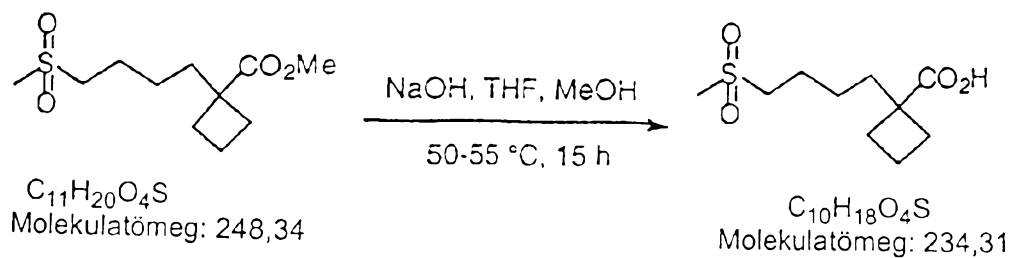


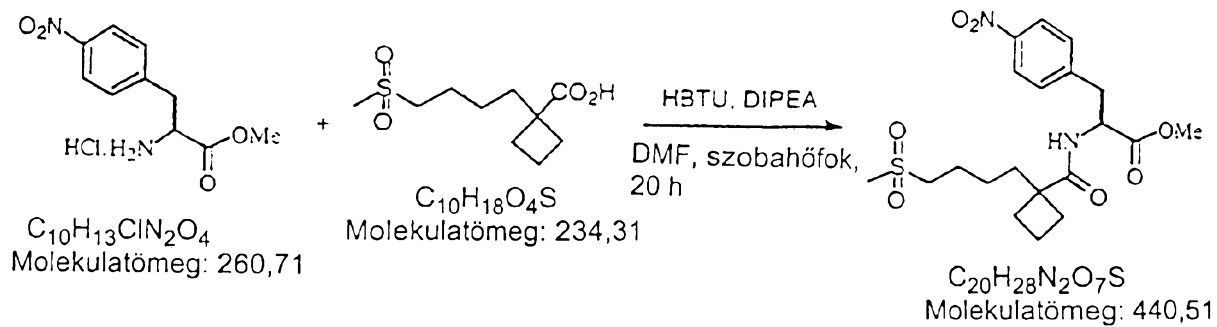
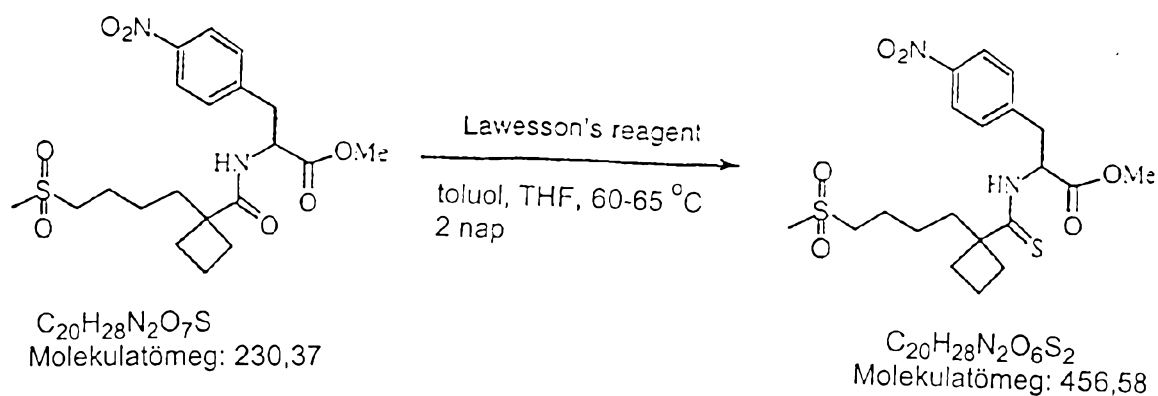
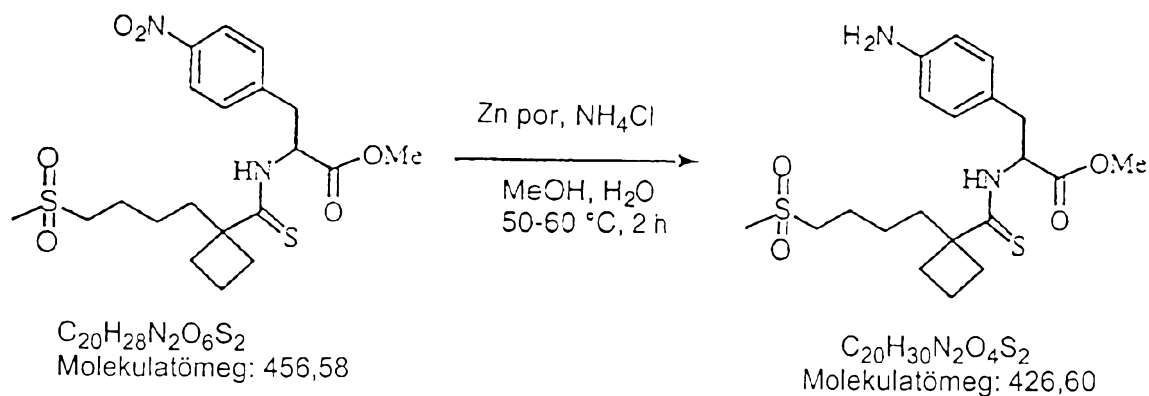
56. reakcióséma

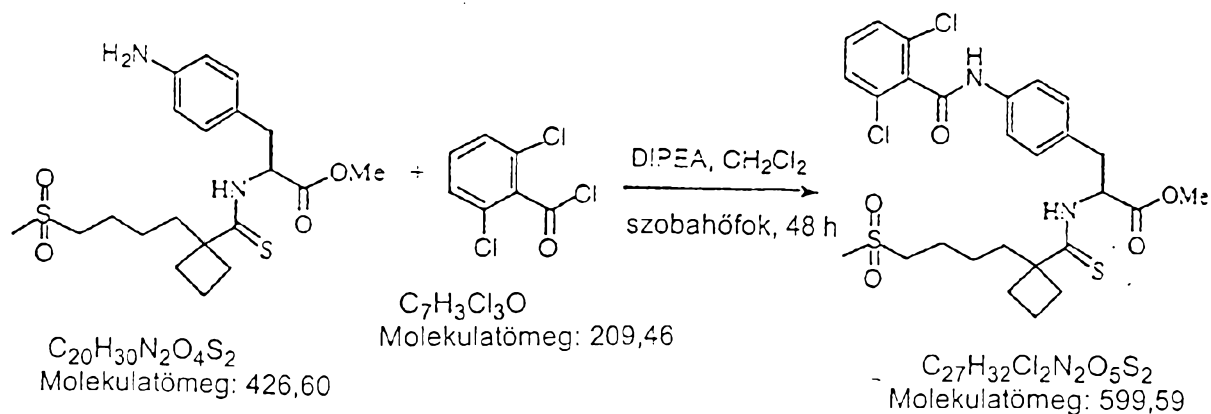
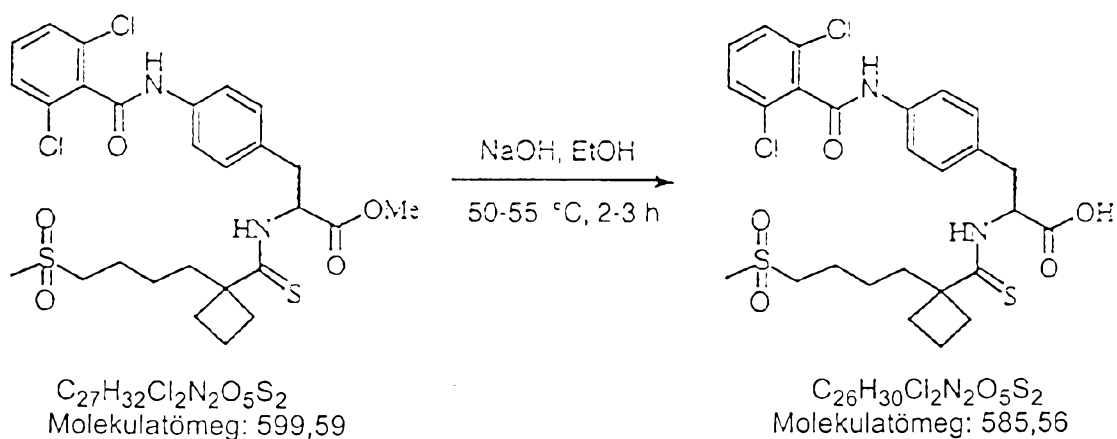
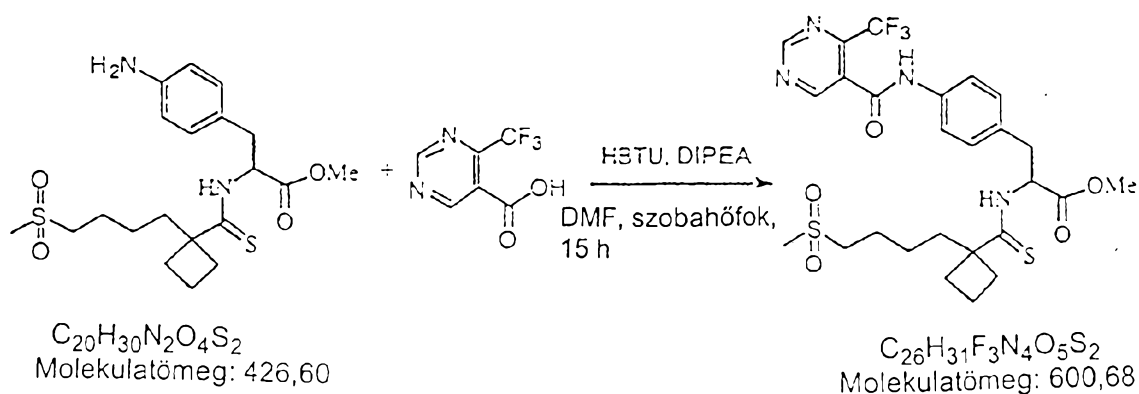


57. reakcióséma

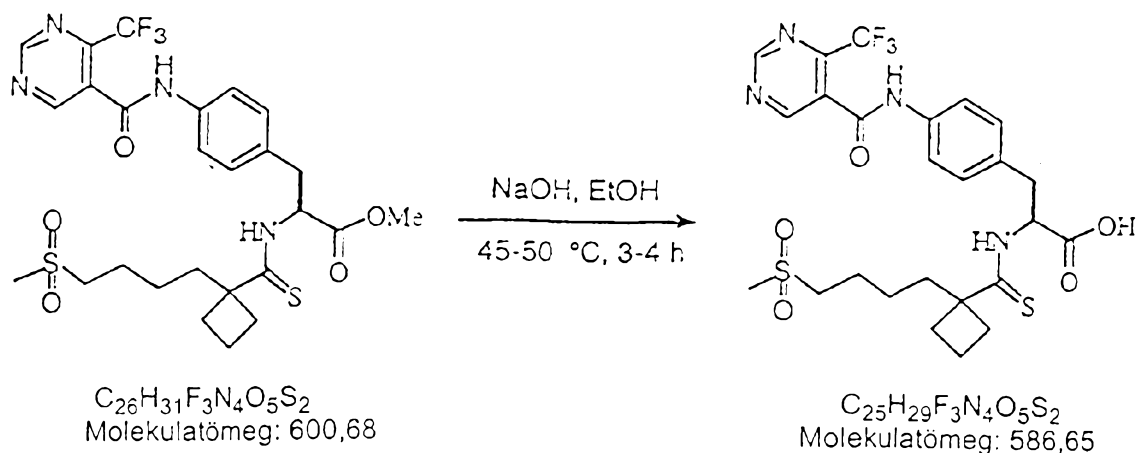


58. reakcióséma59. reakcióséma60. reakcióséma

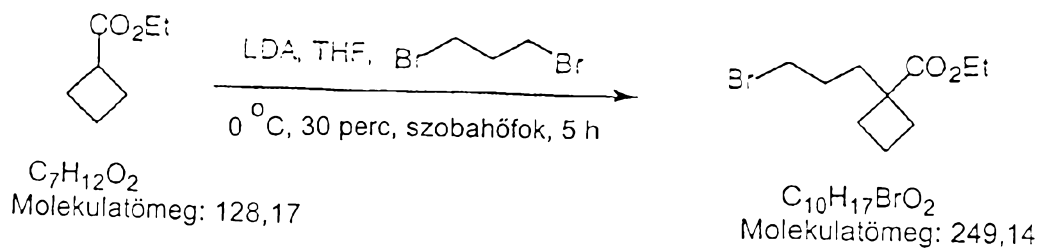
61. reakcióséma**62. reakcióséma****63. reakcióséma**

64. reakcióséma65. reakcióséma66. reakcióséma

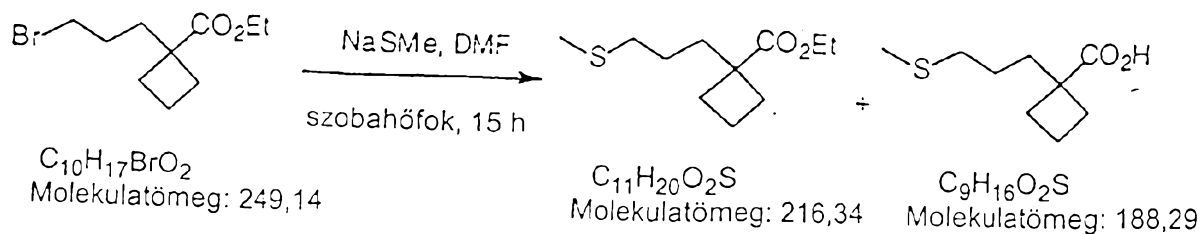
67. reakcióséma



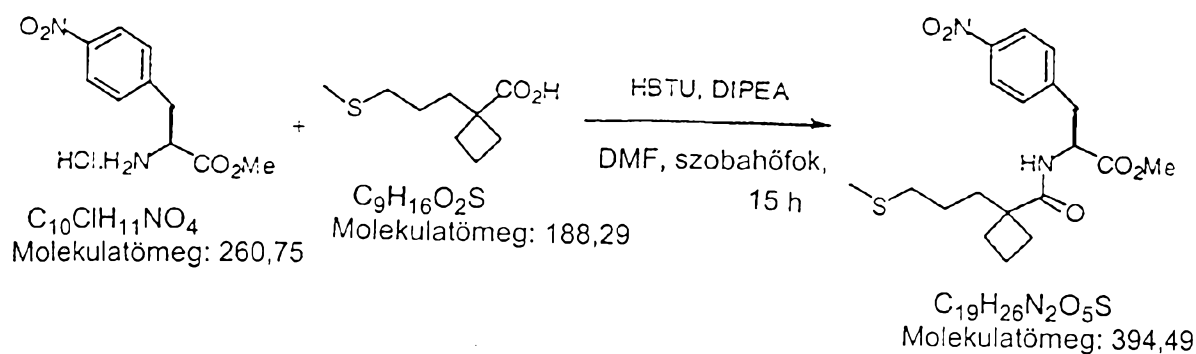
68. reakcióséma



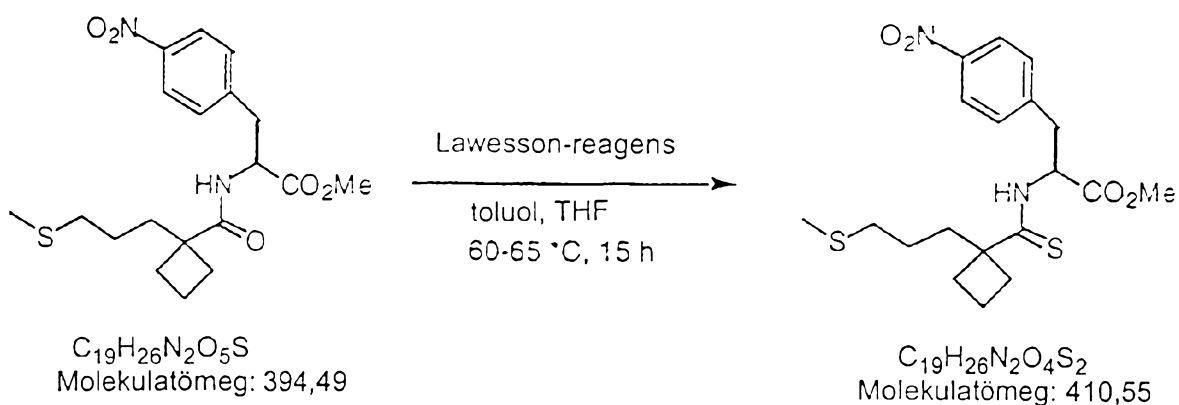
69. reakcióséma



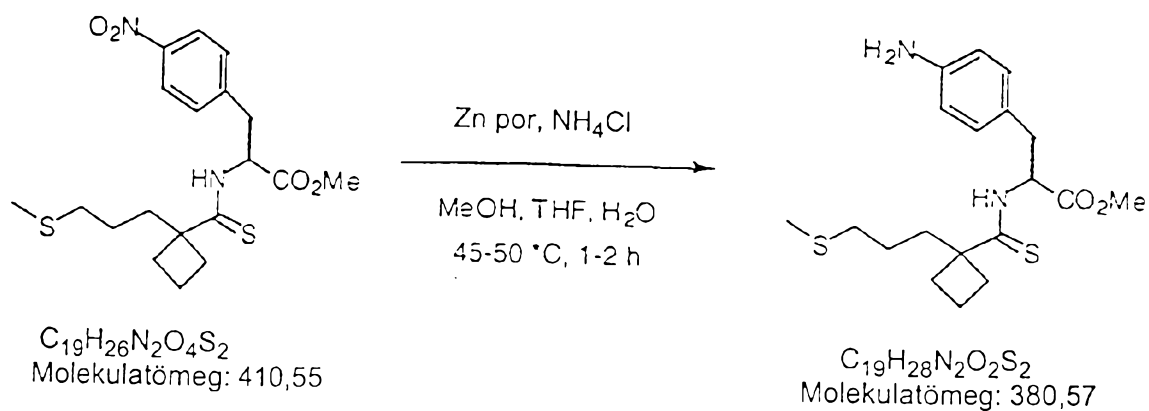
70. reakcióséma



71. reakcióséma

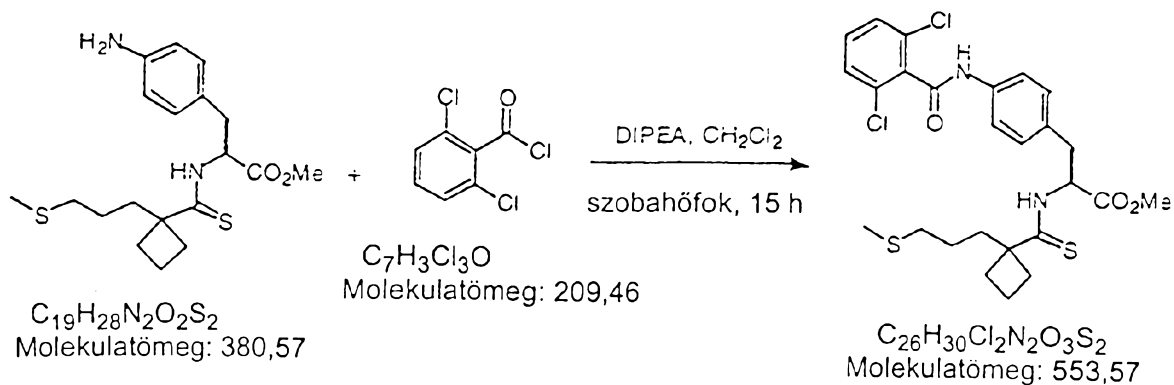


72. reakcióséma

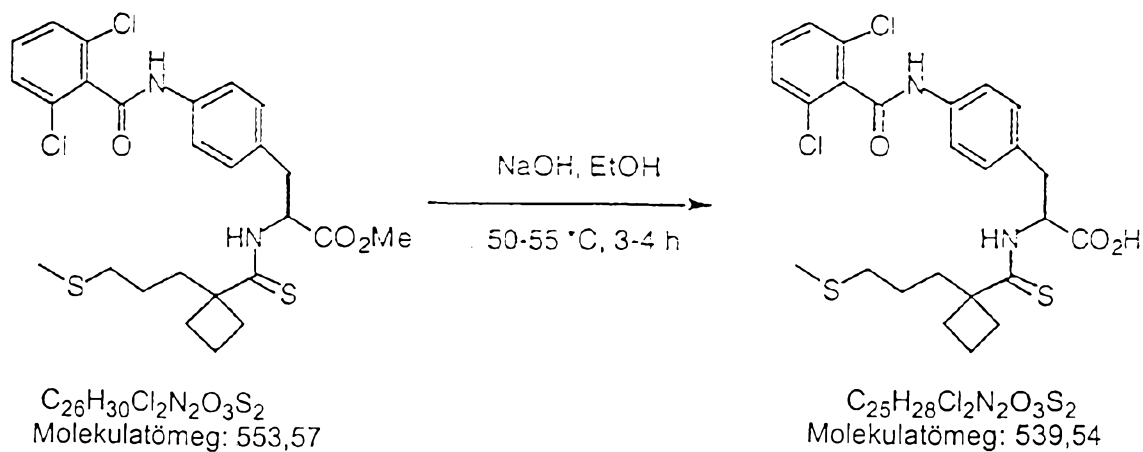


P0200155

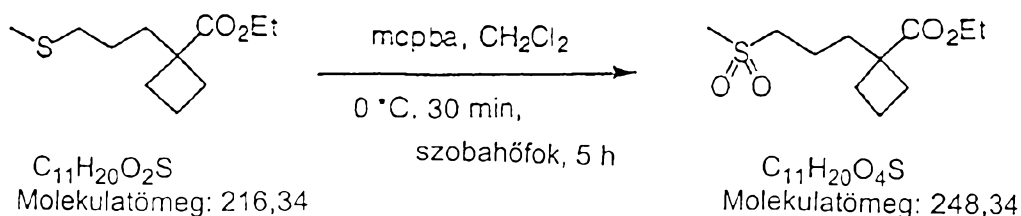
73. reakcióséma



74. reakcióséma



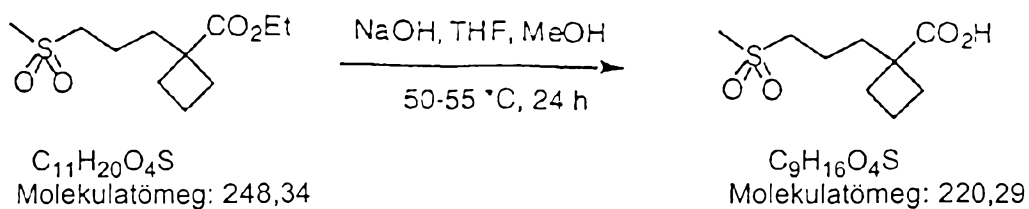
75. reakcióséma



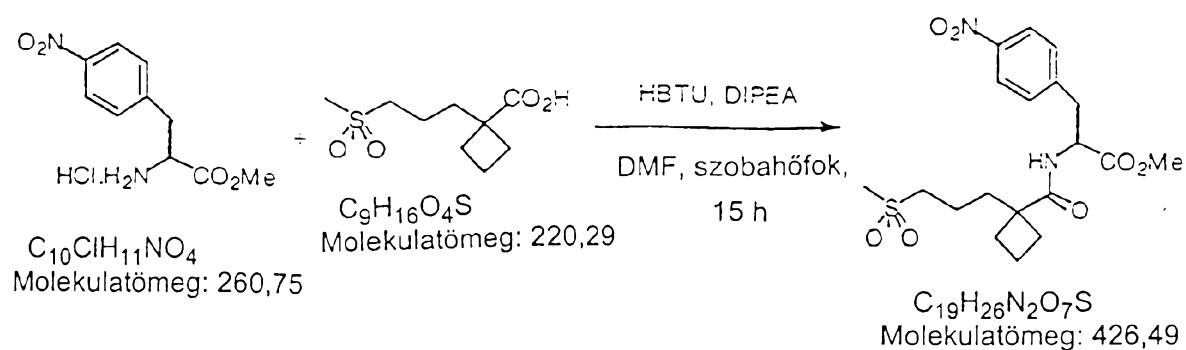
P0200155

38/34

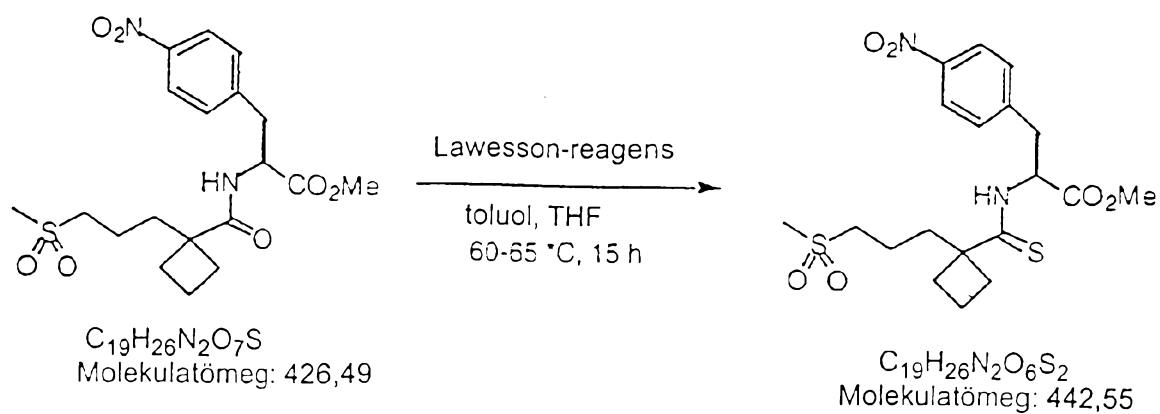
76. reakcióséma

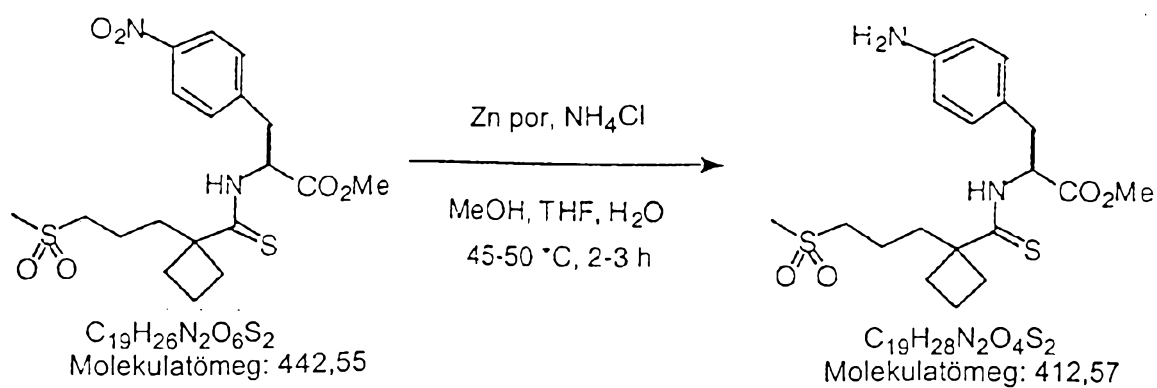
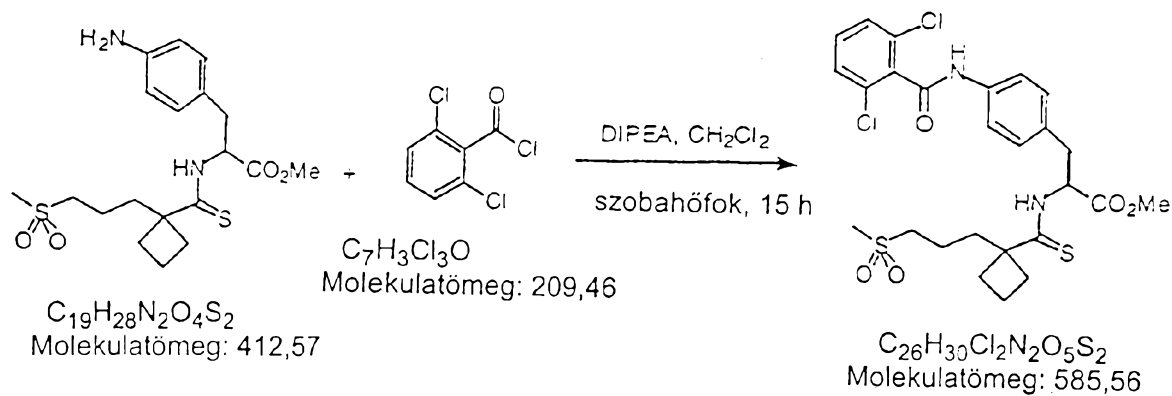
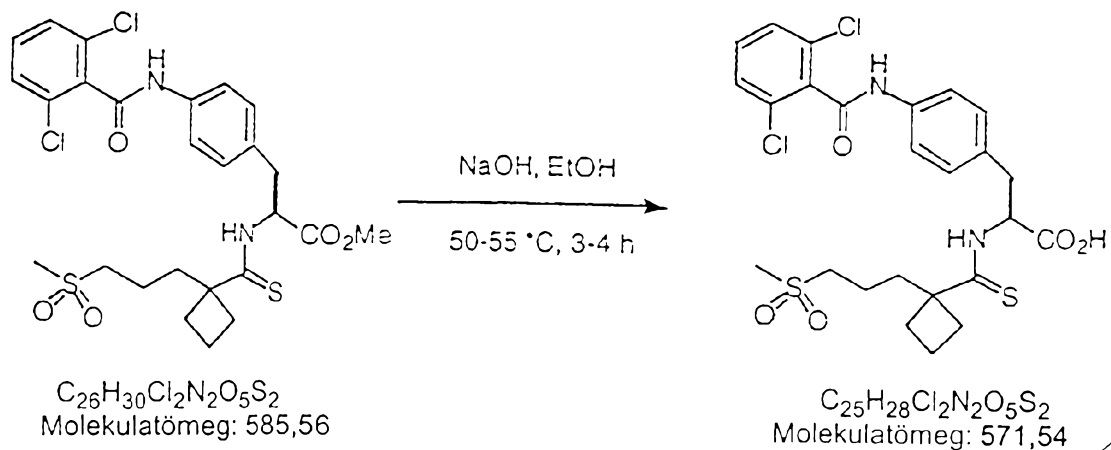


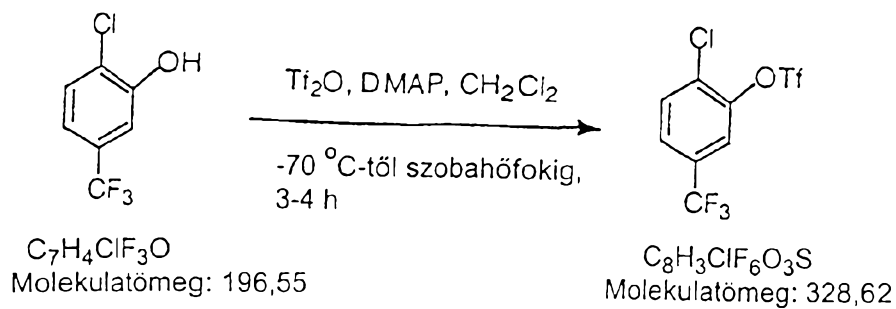
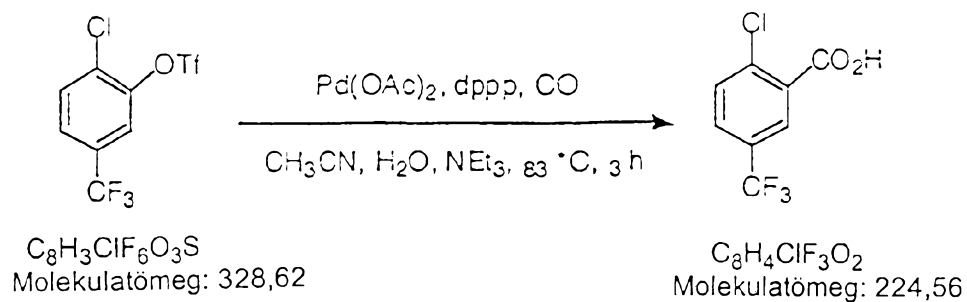
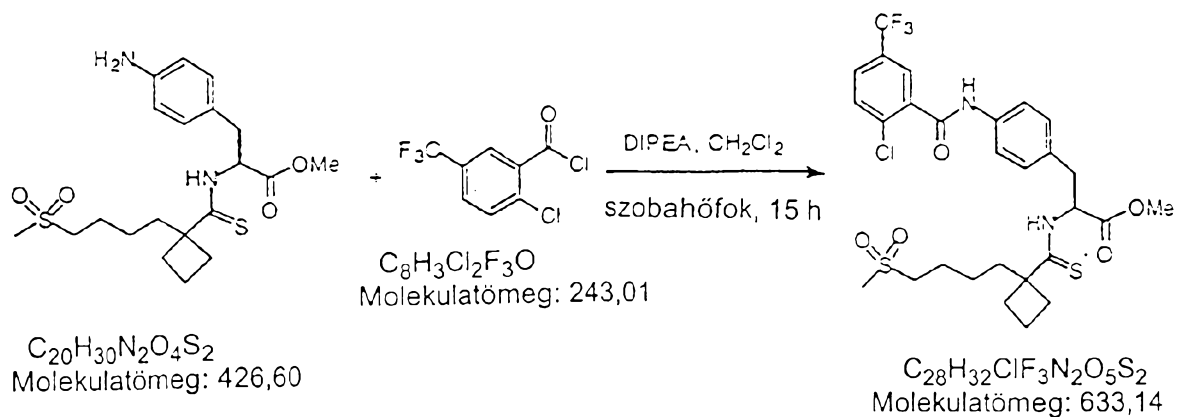
77. reakcióséma



78. reakcióséma

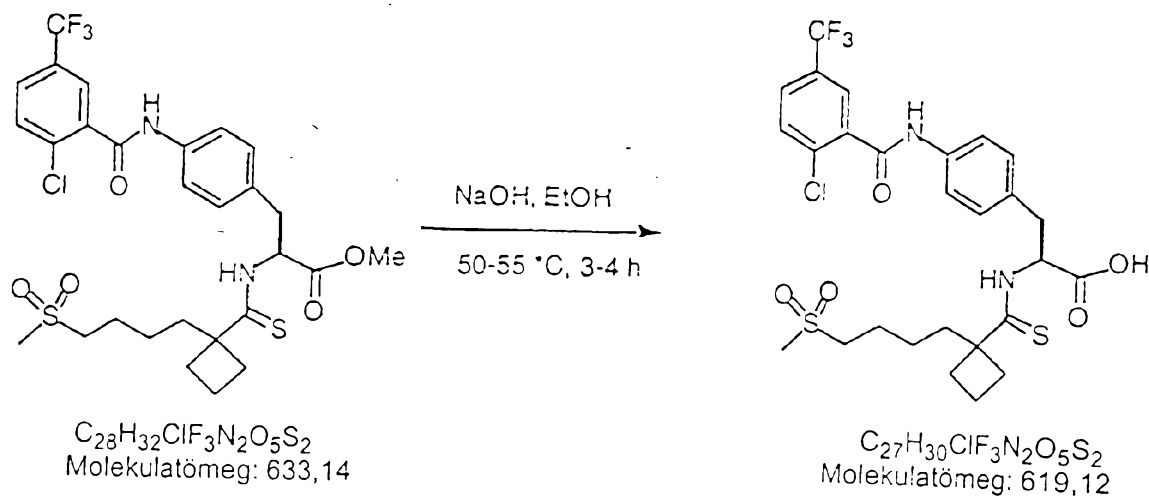


79. reakcióséma80. reakcióséma81. reakcióséma

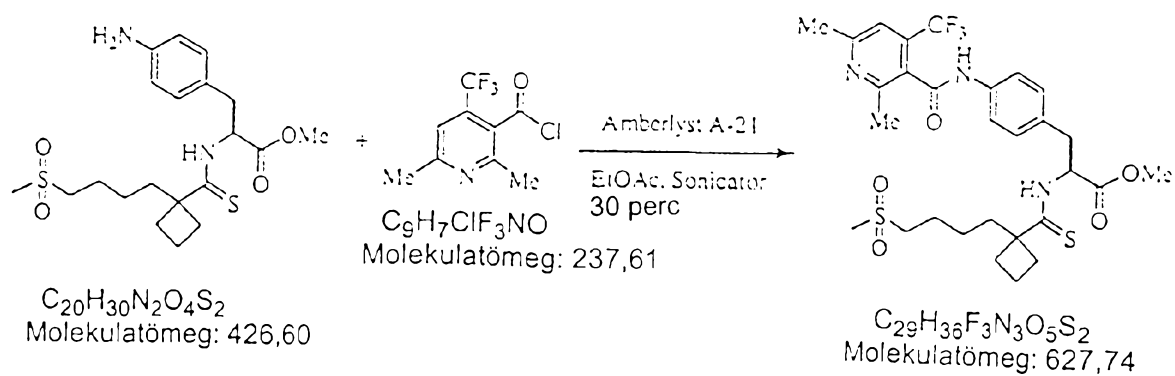
82. reakcióséma83. reakcióséma84. reakcióséma

P0200155

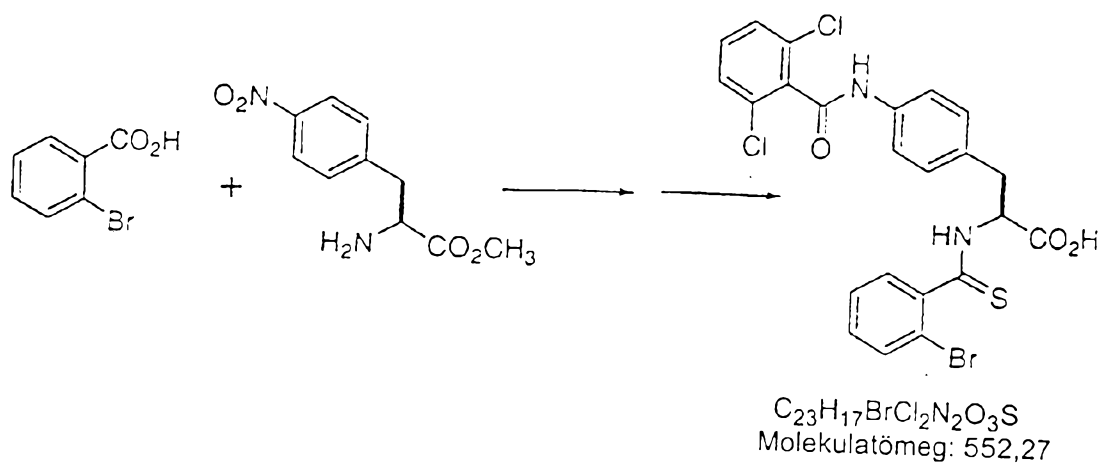
85. reakcióséma



86. reakcióséma



0200155

87. reakcióséma88. reakcióséma