

ezeket hatóanyagként

tartalmazó

gyógyszerek készítmények

AMINOSAV-SZÁRMAZÉKOK

Merck Patent GmbH, Darmstadt,

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1992. 02. 09.

Elsőbbsége: 1991. 02. 09. (P 41 04 024.4)

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

K I V O N A T

A találmány új (I) általános képletű aminosav-származékokra és sóira vonatkozik, ahol

X jelentése H, $R^5-O-C_mH_{2m}-CO-$, $R^5-C_mH_{2m}-O-CO-$,
 $R^5-C_mH_{2m}-CO-$, R^5-SO_2- , $R^6R^7N-C_mH_{2m}-CO-$,
 $R^6NH-C(=NH)-NH-C_mH_{2m}-CO-$, $R^6OOC-C_mH_{2m}-CO-$,
 $R^6O_3S-C_mH_{2m}-CO-$, $R^6O-(CH_2CH_2O)_n-C_mH_{2m}-CO-$,
 $A_3N^+-C_mH_{2m}-CO-AN^-$ vagy $R^6OOC-CH(NR^8R^9)-C_pH_{2p}-Y-CO-$,

W és Y jelentése CH_2 , O vagy NH,

R^1 , R^7 és R^8 jelentése hidrogénatom vagy A,

R^2 , R^3 és R^5 jelentése hidrogénatom, A, Ar, Ar-alkil-,

Het, Het-alkil-, szubsztituálatlan vagy egyszer vagy többször A, AO és/vagy Hal szubsztituált 3-7 szénatomos cikloalkil-, 4-11 szénatomos cikloalkil-alkil-, 7-14 szénatomos bicikloalkil- vagy tricikloalkil- vagy 8-18 szénatomos bicikloalkil-alkil- vagy tricikloalkil-alkilcsoport,

R^4 jelentése H, A, Ar-alkil, 3-7 szénatomos cikloalkil- vagy 4-11 szénatomos cikloalkil-alkilcsoport,

R^6 és R^9 jelentése H, A vagy $R^5-C_pH_{2p}-Y-CO-$,

R^6R^7N jelentése szubsztituálatlan vagy A, OH, NH_2 , NHA, NA_2 , NHAc, $NH-CO-C_xH_{2x}-O-R^{10}$, $NH-CO-O-C_xH_{2x}-O-R^{10}$, hidroxil-alkil-, COOH, COOA, $CONH_2$, amino-alkil-, HAN-alkil-, A_2N -alkil-, A_3N^+ alkil An^- , $NH-CO-NH_2$, $NH-CO-NHA$, guanidinil- vagy guanidinil-alkilcsoporttal szubsztituált pirrolidino-, piperidino-, morfolino- vagy piperazinocsoport,

R^{10} jelentése H, A, Ar-alkil vagy CN,

m, p és x jelentése 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 vagy 10
n értéke 0, 1, 2 vagy 3,

Ar jelentése szubsztituálatlan vagy egyszer vagy többször A, OA, Hal, CF_3 , OH, NO_2 , hidroxil-alkil-, NH_2 , NHA, NA_2 , NHAc, $NH-SO_2-A$, SA, SO-A, SO_2-A , SO_2NH_2 , SO_2NHA , COOH, COOA, $CONH_2$, CN, amino-alkil-, HAN-alkil-, A_2N -alkil-, A_3N^+ alkil An^- és/vagy guanidinil-alkilcsoporttal szubsztituált fenil- vagy szubsztituálatlan naftilcsoport,

Het jelentése telített vagy telítetlen 5- vagy 6-tagú, 1-4 nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot tartalmazó heterociklusos csoport, amely egy benzolgyűrűvel lehet kondenzálva és/vagy egyszer vagy többször A, OH, Hal, CF_3 , OH, NO_2 -csoporttal, karboniles oxigén-atommal, NH_2 , NHA, NA_2 , NHAc, $NH-COOA$, $NHCOOAr$, $NHCOOCH_2Ar$, $NH-SO_2-A$, SA, SO-A, SO_2-A , SO_2-NH_2 , SO_2NHA , COOH, COOA, $CONH_2$, CN, Ar, AR-alkil-, Ar-alkenil-, hidroxil-alkil-, amino-alkil-, HAN-alkil-, A_2N -alkil és/vagy A_3N^+ alkil An^- csoporttal lehet szubsztituálva és/vagy amelynek nitrogén- és/vagy kén

heteroatomjai oxidálva is lehetnek,
Hal jelentése fluor-, bróm- vagy jódatom,
Ac jelentése A-CO-, Ar-CO-, Ar-alkil-CO- vagy A-NH-CO-,
An⁻ lehet egy anion, amely hiányozhat is, ha ehelyett az
(I) általános képletű vegyületben lévő karboxilcso-
port karboxilát anion formájában fordul elő
-alkil 1-8 szénatomos alkilénecsoport, és
A jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport,
ahol egy vagy több -NH-CO-csoport helyett egy vagy több
-NA-CO-csoport is lehet,
valamint sói előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületeket gyógyszerké-
szítmények hatóanyagaként alkalmazzuk.

391/92

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

6075
62915

Képviselő:

A

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

B u d a p e s t

NS205 CO 7K 5/02
AG 1K 37/02

és ezeket hatóanyagként
tartalmazó
gyógyszerkészítmények

Egyenlő

AMINOSAV-SZÁRMAZÉKOK

előállításuk

Merck Patent GmbH, Darmstadt,

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

Feltalálók:

RADDATZ Peter, Seeheim,

SCHMITGES Claus J., Groß-Umstadt,

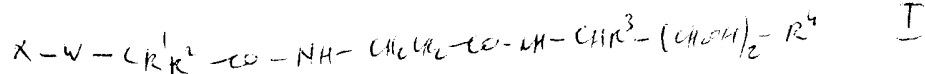
MINK Klaus-Otto, Ober-Ramstadt,

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1992. 02. 09. C7.

Elsőbbsége: 1991. 02. 09. (P 41 04 024.4)

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG



A találmány új (I) általános képletű aminosav-származékokra és sóira vonatkozik, ahol

- X jelentése H, $R^5-O-C_mH_{2m}-CO-$, $R^5-C_mH_{2m}-O-CO-$,
 $R^5-C_mH_{2m}-CO-$, R^5-SO_2- , $R^6R^7N-C_mH_{2m}-CO-$,
 $R^6NH-C(=NH)-NH-C_mH_{2m}-CO-$, $R^6OOC-C_mH_{2m}-CO-$,
 $R^6O_3S-C_mH_{2m}-CO-$, $R^6O-(CH_2CH_2O)_n-C_mH_{2m}-CO-$,
 $A_3N^+-C_mH_{2m}-CO-$ AN^- vagy $R^6OOC-CH(NR^8R^9)-C_pH_{2p}-Y-CO-$,
W és Y jelentése CH_2 , O vagy NH,
 R^1 , R^7 és R^8 jelentése hidrogénatom vagy A,
 R^2 , R^3 és R^5 jelentése hidrogénatom, A, Ar, Ar-alkil-,
Het, Het-alkil-, szubsztituálatlan vagy egyszer vagy
többször A, AO és/vagy Hal szubsztituált 3-7 szénato-
mos cikloalkil-, 4-11 szénatomos cikloalkil-alkil-,
7-14 szénatomos bicikloalkil- vagy tricikloalkil-
vagy 8-18 szénatomos bicikloalkil-alkil- vagy tricik-
loalkil-alkilcsoport,
 R^4 jelentése H, A, Ar-alkil, 3-7 szénatomos cikloalkil-
vagy 4-11 szénatomos cikloalkil-alkilcsoport,
 R^6 és R^9 jelentése H, A vagy $R^5-C_pH_{2p}-Y-CO-$,
 R^6R^7N jelentése szubsztituálatlan vagy A, OH, NH_2 , NHA,
 NA_2 , NHAc, $NH-CO-C_xH_{2x}-O-R^{10}$, $NH-CO-O-C_xH_{2x}-O-R^{10}$,
hidroxi-alkil, COOH, COOA, $CONH_2$, amino-alkil-, HAN-
-alkil-, A_2N -alkil-, A_3N^+ alkil An^- , $NH-CO-NH_2$, $NH-CO-$
NHA, guanidinil- vagy guanidinil-alkilcsoporttal
szubsztituált pirrolidino-, piperidino-, morfolino-
vagy piperazinocsoport,
 R^{10} jelentése H, A, Ar-alkil vagy CN,
m, p és x jelentése 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 vagy 10

n értéke 0, 1, 2 vagy 3,

Ar jelentése szubsztituálatlan vagy egyszer vagy többször A, OA, Hal, CF₃, OH, NO₂, hidroxil-alkil-, NH₂, NHA, NA₂, NHAc, NH-SO₂-A, SA, SO-A, SO₂-A, SO₂NH₂, SO₂NHA, COOH, COOA, CONH₂, CN, amino-alkil-, HAN-alkil-, A₂N-alkil-, A₃N⁺alkil An⁻ és/vagy guanidinil-alkilcsoporttal szubsztituált fenil- vagy szubsztituálatlan naftilcsoport,

Het jelentése telített vagy telítetlen 5- vagy 6-tagú, 1-4 nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot tartalmazó heterociklusos csoport, amely egy benzolgyűrűvel lehet kondenzálva és/vagy egyszer vagy többször A, OH, Hal, CF₃, OH, NO₂-csoporttal, karboniles oxigén-atommal, NH₂, NHA, NA₂, NHAc, NH-COOA, NHCOOAr, NHCOOCH₂Ar, NH-SO₂-A, SA, SO-A, SO₂-A, SO₂-NH₂, SO₂NHA, COOH, COOA, CONH₂, CN, Ar, AR-alkil-, Ar-alkenil-, hidroxil-alkil-, amino-alkil-, HAN-alkil-, A₂N-alkil és/vagy A₃N⁺alkil An⁻ csoporttal lehet szubsztituálva és/vagy amelynek nitrogén- és/vagy kén heteroatomjai oxidálva is lehetnek,

Hal jelentése fluor-, bróm- vagy jódatom,

Ac jelentése A-CO-, Ar-CO-, Ar-alkil-CO- vagy A-NH-CO-, An⁻ lehet egy anion, amely hiányozhat is, ha ehelyett az (I) általános képletű vegyületben lévő karboxilcsoport karboxilát anion formájában fordul elő

-alkil 1-8 szénatomos alkilénecsoport, és

A jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport,

ahol egy vagy több -NH-CO-csoport helyett egy vagy több

-NA-CO-csoport is lehet.

Hasonló vegyületek ismeretesek az EP-A-332008 számú európai bejelentésből.

A találmány célja az volt, hogy értékes tulajdonságú új vegyületeket találjunk, különösen olyanokat, amelyeket gyógyszerkészítéshez használhatunk.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek és sóik igen értékes tulajdonságokkal rendelkeznek, mindenek előtt a humán plazmarenin hatását gátolják. Ezt a hatást például Fyhrquist F. és munkatársai [Clin. Chem. 22, 250-256 (1976)] módszere szerint lehet kimutatni. Figyelemre méltó, hogy ezek a vegyületek igen specifikus reningátlók, és más aszpartil-proteinázok gátlására, például a pepszin és katepszin D gátlására 100-1000-szer akkora koncentrációban van szükség ezen vegyületekre, mint a reningátláshoz. Ezen vegyületek vérnyomásra és/vagy szívfrekvenciára gyakorolt, valamint az éber majmok vérplazmájában a reninhatásra gyakorolt gátlását például Macaca fascicularis nőstény majmokon lehet kimutatni, és eközben a vérnyomást és a szívfrekvenciát pedig M.J. Wood és munkatársai [J. Hypertension 4, 251-254 (1985)] módszerére támaszkodva mérhetjük.

A reninhatás fokozására az állatokat célszerűen előzetesen szaluretikummal előkezeljük. A plazma reninhatás meghatározásához a vérmintákat a Vena femoralis pungálásával nyerhetjük.

A vegyületeket a humán- és állatgyógyászatban gyógyászató hatóanyagként alkalmazhatjuk, különösen a szív,

vérkeringés és érrendszeri megbetegedések, mindennek előtt a magas vérnyomás, a szívelégtelenség és a hiperaldoszteronizmus kezelésére és ezek megelőzésére. Ezenkívül diagnosztikai célból is használhatjuk a vegyületeket abból a célból, hogy magas vérnyomásos és hiperaldoszteronizmusban szenvedő pácienseknél meghatározzuk a reninhatás hozzájárulását a patológiás állapot fenntartásához. Ezeket a diagnosztikai tesztekhez hasonlóan hajthatjuk végre, mint az EP-A-77 028 számú közzétételi iratban szerepel.

Az alábbi aminosavak rövidítései a következők (-NR'-R''-CO- rendszerint -NH-CHR-CO- aminosav csoportok, ahol R, R' és R'' az egyes aminosavaknál ismert jelentésű):

Ada	3-(1-adamantil)-alanin
Ala	alanin
β Ala	β -alanin
Bia	3-(2-benzimidazolil)-alanin
Cal	3-ciklohexil-alanin
Gly	glicin
His	hisztidin
Hph	homofenilalanin (2-amino-4-fenil-vajsav)
Ile	Izoleucin
Leu	leucin
Mal	3-(p-metoxi-fenil)-alanin
α Nal	3-(α -aftil)-alanin
β Nal	3-(β -aftil)-alanin
Nle	norleucin
Nva	norvalin
Phe	fenil-alanin

Tia	3-(tienil)-alanin [például 2-Tia = 3-(2-tienil)-alanin]
Tiz	3-(tiazolil)-alanin [például 2-Tiz = 3-(2- -tiazolil)-alanin]
Trp	triptofán
Tyr	tirozin

Továbbá:

BOC	terc-butoxi-karbonil
BOM	benziloxi-metil
imi-BOM	benziloxi-metil az imidazolgyűrű 1-es helyzetében;
CBZ	benziloxi-karbonil
DCCI	diciklohexil-karbodiimid
DMF	dimetil-formamid
DNP	2,4-dinitrofenil
imi-DNP	2,4-dinitrofenil az imidazolgyűrű 1-es helyzetében
ETOC	etoxi-karbonil
Fmoc	9-fluorenil-metoxi-karbonil
HOBt	1-hidroxi-benzotriazol
IPOC	izopropoxi-karbonil
Pla	feniltejsav csoport -O-CH(CH ₂ C ₆ H ₅)-CO- (S-forma)
POA	fenoxi-acetil
THF	tetrahidrofurán.

Amennyiben a fent megnevezett aminosavak több enan-

tiomer formában fordulhatnak elő, akkor beleértjük az (I) általános képletű vegyületek valamennyi formáját és elegy-
it, például a DL-formákat is. Előnyösek az L-formák. Amenny-
nyiben az alábbiakban egyes vegyületeket sorolunk fel, úgy
az aminosavak rövidítései mindig az L-formára vonatkoznak,
amennyiben kifejezetten másképp nem említjük.

A találmány szerinti (I) általános képletű aminosav-
-származékokat, valamint ezek sóit állítjuk elő oly módon,
hogy egy funkciós származékából szolvilizáló vagy hidroge-
nolizáló szerrel felszabadítjuk vagy egy (II) általános
képletű vegyületet,



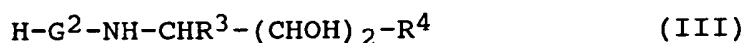
ahol G^1 (a) hiányzik,

(b) $-W-CR^1R^2-CO-$,

(c) $-W-CR^1R^2-CO-NH-CH_2CH_2-CO-$

jelentésű

vagy egy reakcióképes származékát egy (III) általános kép-
letű vegyülettel,



ahol G^2 (a) $-W-CR^1R^2-CO-NH-CH_2CH_2-CO-$,

(b) $-NH-CH_2CH_2-CO-$ jelentésű,

(c) hiányzik -

reagáltatunk és adott esetben egy (I) általános képletű ve-
gyületben egy funkciósan átalakított amino- és/vagy hidro-

xilcsoportot szolvilizáló vagy hidrogenolizáló szerrel felszabadítunk és/vagy egy szabad aminocsoportot acilezőszerrel kezelve acilezünk és/vagy egy (I) általános képletű vegyületet savval kezelve sóvá alakítunk.

R^1 - R^{10} , W, X, Y, m, n, p, x. Ar, Het, Hal, Ac, An, A, G^1 és G^2 jelentése az (I), (II) vagy (III) Általános képleteknél megadott, ha kifejezetten másképp nem adjuk meg.

A fenti képletekben A jelentése 1 - 8, előnyösen 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos. A jelentése előnyösen metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil- vagy terc-butil-csoport, valamint lehet még pentil-, 1-, 2- vagy 3-metil-butil-, 1,1-, 1,2- vagy 2,2-dimetil-propil-, 1-etil-propil-, hexil-, 1-, 2-, 3- vagy 4-metil-pentil-, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- vagy 3,3-dimetil-butil-csoport, 1- vagy 2--etil-butil-, 1-etil-1-metil-propil-, 1- -etil-2-metil-propil-, 1,1,2- vagy 1,2,2-trimetil-propil-, heptil- vagy oktilcsoport.

A cikloalkil jelentése előnyösen ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- vagy cikloheptil-csoport, de például 1-, 2- vagy 3-metil-ciklopentil-, 1-, 2-, 3- vagy 4-metil-ciklohexil-csoportot is jelenthet.

Ennek megfelelően a cikloalkil-alkil-csoport előnyösen a következő lehet: ciklopropil-metil-, 2-ciklopropil- -etil-, ciklobutil-metil-, 2-ciklobutil-etil-, ciklopentil- -metil-, 2-ciklopentil-etil-, ciklohexil-metil-, 2-ciklohe- xil-etil-csoport, de lehet például 1-, 2- vagy 3-metil-cik- lopentil-metil-, 1-, 2-, 3- vagy 4-metil-ciklohexil-metil-

csoport is.

A bicikloalkil jelentése előnyösen 1- vagy 2-dekalil-, 2-biciklo[2.2.1]heptil- vagy 6,6-dimetil-2-biciklo-[3.3.1]heptil-csoport.

A tricikloalkil jelentése előnyösen 1-adamantil-csoport.

Ac jelentése előnyösen A-CO-, például acetil-, propionil- vagy butiril-, Ar-CO- például benzoil-, o-, m- vagy p-metoxi-benzil- vagy 3,4-dimetoxi-benzoil-, A-NH-CO-, például N-metil- vagy N-etil-karbamoilcsoport.

Ar jelentése előnyösen fenil-, továbbá előnyösen o-, m- vagy p-tolil-, o-, m- vagy p-etil-fenil-, o-, m- vagy p-metoxi-fenil-, o-, m- vagy p-fluor-fenil-, o-, m- vagy p-klór-fenil-, o-, m- vagy p-bróm-fenil-, o-, m- vagy p-jód-fenil-, o-, m- vagy p-trifluor-metil-fenil-, o-, m- vagy p-hidroxifenil-, o-, m- vagy p-szulfamoil-fenil-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-dimetoxi-fenil-, 3,4,5-trimetoxi-fenil-csoport, o-, m- vagy p-amino-fenilcsoport, o-, m- vagy p-amino-metil-fenil-csoport, o-, m- vagy p-dimetil-amino-metil-fenil-csoport, o-, m- vagy p-guanidino-metil-fenil-csoport, 1- vagy 2-naftil-csoport.

Ennek megfelelően Ar-alkil jelentése előnyösen benzil-, 1- vagy 2-fenil-etil-csoport, o-, m- vagy p-metil-benzil-csoport, 1- vagy 2-o-, -m- vagy -p-tolil-etilcsoport, o-, m- vagy p-etil-benzil-csoport, 1- vagy 2-o-, -m- vagy -p-etil-fenil-etil-csoport, o-, m- vagy p-metoxi-benzilcsoport, 1- vagy 2-o-, -m- vagy -p-metoxi-fenil-etil-, o-, m- vagy p-fluor-benzil-, 1- vagy 2-o-, -m- vagy -p-flu-

or-fenil-etil-, o-, m- vagy p-klór-benzil-csoport, 1- vagy 2-o-, -m- vagy -p-klór-fenil-etil-csoport, o-, m- vagy p-bróm-benzil-csoport, 1- vagy 2-o-, -m- vagy -p-bróm-fenil-etil-csoport, o-, m- vagy p-jód-benzil-csoport, 1- vagy 2-o-, -m- vagy -p-jód-fenil-etil-csoport, m- vagy p-trifluor-metil-benzil-csoport, o-, m- vagy p-hidroxi-benzil-csoport, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-dimetoxi-benzil-, 3,4,5-trimetoxi-benzil-, o-, m- vagy p-amino-benzil-, o-, m- vagy p-amino-metil-benzil-, o-, m- vagy p-dimetil-amino-metil-benzil-csoport, o-, m- vagy p-guanidino-metil-benzil-csoport, 1- vagy 2-naftil-metil-csoport.

Het jelentése előnyösen 2- vagy 3-furil-, 2- vagy 3-tienil-, 1-, 2- vagy 3-pirrolil-, 1-, 2-, 4- vagy 5-imidazolil-, 1-, 3-, 4- vagy 5-pirazolil-, 2-, 4- vagy 5-oxazolil-, 3-, 4- vagy 5-izoxazolil-, 2-, 4- vagy 5-tiazolil-, 3-, 4- vagy 5-izotiazolil-, 2-, 3- vagy 4-piridil-, 2-, 4-, 5- vagy 6-pirimidinil-csoport, továbbá előnyösen 1,2,3-triazol-1-, -4- vagy -5-il-, 1,2,4-triazol-1-, -3- vagy -5-il-, 1- vagy 5-tetrazolil-, 1,2,3-oxadiazol-4- vagy -5-il-, 1,2,4-oxadiazol-3- vagy -5-il-, 1,3,4-tiadiazol-2- vagy -5-il-, 1,2,4-tiadiazol-3- vagy -5-il-, 2,1,5-tiadiazol-3- vagy -4-il-, 2-, 3-, 4-, 5- vagy 6-2H-tiopiranyl-, 2-, 3- vagy 4-4H-tiopiranyl-, 3- vagy 4-piridazinil-, pirazinil-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzofuril-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzotienil-, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-indolil-, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7--izoindolil-, 1-, 2-, 4- vagy 5-benzimidazolil-, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzopirazolil-, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzoxazolil-, 3-,

4-, 5-, 6- vagy 7-benzizoxazolil-, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzotiazolil-, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzizotiazolil-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benz-2,1,3-oxadiazolil-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinolil-, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-izokinolil-, 1-, 2-, 3-, 4- vagy 9-karbazolil-, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- vagy 9-akridinil-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinolil-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinazolil-csoport. A heterociklusos csoportok részben vagy egészen hidrogénezve is lehetnek. Het lehet tehát például 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- vagy -5-furil-csoport, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- vagy -5-furil-csoport, tetrahydro-2- vagy -3-furil-, tetrahydro-2- vagy -3-tienil-, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirrolil-, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirrolil-csoport, 1-, 2- vagy 3-pirrolidinil-, tetrahydro-1-, -2- vagy -4-imidazolil-, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirazolil-, tetrahydro-1-, -3- vagy -4-pirazolil-, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- vagy -4-piridil-, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- vagy -6-piridil-, 1,2,3,6-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- vagy -6-piridil-, 1-, 2-, 3- vagy 4-piperidinil-, 2-, 3- vagy 4-morfolinil-, tetrahydro-2-, -3- vagy -4-piranil-, 1,4-dioxanil-, 1,3-dioxán-2-, -4- vagy -5-il-, hexahidro-1-, -3- vagy -4-piridazinil-, hexahidro-1-, -2-, -4- vagy -5-pirimidinil-, 1-, 2- vagy 3-piperazinil-, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- vagy -8-kinolil-, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- vagy 8-izokinolil-csoport.

A heterociklusos csoportok a megadott módon szubsztituálva is lehetnek. Het tehát például a következő jelen-

tésű is lehet: 2-amino-4-tiazolil-, 4-karboxi-2-tiazolil-, 4-karbamoil-2-tiazolil-, 4-(2-amino-etil)-2-tiazolil-, 4-amino-2-metil-5-pirimidinil-, 2-amino-5,6-dimetil-3-pirazinil-, 4-karbamoil-piperidino-, és például 3-, 4- vagy 5-metil-2-furil-, 2-, 4- vagy 5-metil-3-furil-, 2,4-dimetil-3-furil-, 5-nitro-2-furil-, 5-sztiril-2-furil-, 3-, 4- vagy 5-metil-2-tienil-, 2-, 4- vagy 5-metil-3-tienil-, 3-metil-5-terc-butil-2-tienil-, 5-klór-2-tienil-, 5-fenil-2- vagy -3-tienil-, 1-, 3-, 4- vagy 5-metil-2-pirrolil-, 1-metil-4- vagy -5-nitro-2-pirrolil-, 3,5-dimetil-4-etil-2-pirrolil-, 4-metil-5-pirazolil-, 5-metil-3-izoxazolil-, 3,4-dimetil-5-izoxazolil-, 4- vagy 5-metil-2-tiazolil-, 2- vagy 5-metil-4-tiazolil-, 2- vagy 4-metil-5-tiazolil-, 2,4-dimetil-5-tiazolil-, 3-, 4-, 5- vagy 6-metil-2-piridil-, 2-, 4-, 5- vagy 6-metil-3-piridil-, 2- vagy 3-metil-4-piridil-, 3-, 4-, 5- vagy 6-klór-2-piridil-, 2-, 4-, 5- vagy 6-klór-3-piridil-, 2- vagy 3-klór-4-piridil-, 2,6-diklór-piridil-, 2-hidroxi-3-, -4-, -5- vagy -6-piridil (= 1H-2-piridon-3-, -4-, -6- vagy -6-il), 5-fenil-1H-2-piridon-3-il-, 5-p-metoxi-fenil-1H-2-piridon-3-il-, 2-metil-3-hidroxi-4-hidroxi-metil-5-piridil-, 2-hidroxi-4-amino-6-metil-3-piridil-, 3--N'-metil-ureido-1H-4-piridon-5-il-, 4-metil-2-pirimidinil-, 4,6-dimetil-2-pirimidinil-, 2-, 5- vagy 6-metil-4-pirimidinil-, 2,6-dimetil-4-pirimidinil-, 2,6-dihidroxi-4-pirimidinil-, 5-klór-2-metil-4-pirimidinil-, 3-metil-2-benzofuril-, 2-etil-3-benzofuril-, 7-metil-2-benzo-tienil-, 1-, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-metil-3-indolil-, 1-metil-5- vagy -6-benzimidazolil-, 1-etil-5- vagy -6-benz-

imidazolil-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8--hidroxi-2-kinolil-, 2-oxo-pirrolidino-, 2-oxo-piperidino-, 2,5-dioxo-pirrolidino-, 3-benzil-2,5-dioxo-pirrolidino-csoport.

X előnyösen hidrogénatom, $R^5-C_mH_{2m}-O-CO-$ például BOC, $R^5-C_mH_{2m}-O-CO-$ például formil- vagy acetyl-csoport, R^5-SO_2- , különösen $A-SO_2-$ például metilszulfonil-, $R^6R^7N-C_mH_{2m}-CO-$, különösen 4-BOC-amino-piperidinokarbonil-, 4-amino-piperidinilkarbonil-, 4-hidroxi-piperidinilkarbonil-, 4-dimetilamino-piperidino-karbonil-, 4-etoxikarbonil-amino-piperidino-karbonil-, morfolino-karbonil-, piperazino-karbonil- vagy 4-BOC-piperazino-karbonilcsoport.

A W és Y jelentése előnyösen NH.

R^1 , R^6 , R^7 , R^9 előnyösen hidrogénatom, továbbá előnyösen metilcsoport. R^6R^7N előnyösen pirrolidino-, piperidino-, morfolino-, amino-piperidino, például 4-amino-piperidino-, hidroxi-piperidino, például 4-hidroxi-piperidino-, alkil-amino-piperidino, például 4-metil-amino-piperidino-, dialkil-amino-piperidino-, például 4-dimetil-amino-piperidino-, etoxi-karbonil-amino-piperidino-, például 4-etoxi-karbonil-amino-piperidino-, BOC-amino-piperidino-, például 4-BOC-amino-piperidino-, morfolino- vagy 4-BOC-piperazino-csoport.

R^2 előnyösen Ar-alkil, különösen benzil- vagy parametoxi-benzilcsoport, továbbá előnyösen A, különösen n-butyl- vagy izobutyl-; cikloalkil-alkil-, különösen ciklohexil-metil-, Het-alkil-, különösen 2-tienil-metilcsoport. A $-W-CR^1R^2-CO-$ előnyösen Phe vagy Pla, továbbá Ada, Bia, Cal, His, Hph, Ile, Leu, Mal, α Nal, β Nal, Nle, Nva, Tia, Tiz,

Trp vagy Tyr.

R^3 előnyösen cikloalkil-alkil-, különösen ciklohexil-metil-, továbbá előnyösen alkil-, különösen n-butil- vagy izobutilcsoport. Ar-alkil különösen benzil- vagy p-metoxi-benzil-, Het-alkil például 2-tienil-metil-, cikloalkil-, különösen ciklohexil-csoport.

R^4 előnyösen A, például etil-, propil-, izopropil-, butil- vagy izobutil- vagy cikloalkil-, például ciklopropil-, továbbá ciklobutil- vagy ciklopentil-csoport.

R^{10} előnyösen H, metil- vagy nitrilcsoport.

m előnyösen 1, 2, 3, 4 vagy 5, p előnyösen 2 vagy 3, n előnyösen 1, x előnyösen 1 vagy 2.

C_mH_{2m} és C_xH_{2x} előnyösen egyenes láncú, előnyösen $-(CH_2)_m-$ vagy $-(CH_2)_x$.

Ennek megfelelően X előnyösen hidrogénatom, $R^7R^8N-(CH_2)_m-CO-$, mindenképp előtt $H_2N-C_mH_{2m}-CO-$, például amino-karbonil-, amino-acetil (H-Gly-), 3-amino-propionil- (H-βAla-), 4-amino-butiril-, 5-amino-pentanoil-, 6-amino-hexanoil-, 7-amino-heptanoil-, 8-amino-oktanoil-, 9-amino-nonanoil-, 10-amino-dekanoil-, 11-amino-undekanoil-, de lehet például 2-amino-propionil- (Ala), 2-amino-2-metil-propionil, 3-amino-3-metil-butiril-csoport; $ANH-C_mH_{2m}-CO-$, így metil-amino-karbonil-, etil-amino-karbonil-, metil-amino-acetil-(Sarcosyl), 3-metil-amino-propionil-, 4-metil-amino-butiril-, 5-metil-amino-pentanoil-, 6-metil-amino-hexanoil-, 6-etil-amino-hexanoil-, 7-metil-amino-heptanoil-, 8-metil-amino-oktanoil-, 9-metil-amino-nonanoil-, 10-metil-amino-dekanoil-, 11-metil-amino-undekanoil-csoport;

$A_2N-C_mH_{2m}-CO-$, például dimetil-amino-karbonil-, dimetil-amino-acetil-, 3-dimetil-amino-propionil-, 4-dimetil-amino-butiril-, 5-dimetil-amino-pentanoil-, 6-dimetil-amino-hexanoil-, 6-dietil-amino-hexanoil-, 7-dimetil-amino-heptanoil-, 8-dimetil-amino-oktanoil-, 9-dimetil-amino-nonanoil-, 10-dimetil-amino-dekanoil-, 11-dimetil-amino-undekanoil-, pirrolidino- $C_mH_{2m}-CO-$, így pirrolidino-karbonil-, pirrolidino-acetil-, 3-pirrolidino-propionil-, 4-pirrolidino-butiril-, 5-pirrolidino-pentanoil-, 6-pirrolidino-hexanoil-, 7-pirrolidino-heptanoil-, 8-pirrolidino-oktanoil-, 9-pirrolidino-nonanoil-, 10-pirrolidino-dekanoil-, piperidino- $C_mH_{2m}-CO-$, így piperidino-karbonil-, piperidino-acetil-, 3-piperidino-propionil-, 4-piperidino-butiril-, 5-piperidino-pentanoil-, 6-piperidino-hexanoil-, 7-piperidino-heptanoil-, 8-piperidino-oktanoil-, 9-piperidino-nonanoil-, 10-piperidino-dekanoil-, morfolino- $C_mH_{2m}-CO-$, például morfolino-karbonil-csoport.

morfolino-acetil-, 3-morfolino-propionil-, 4-morfolino-butiril-, 5-morfolino-pentanoil-, 6-morfolino-hexanoil-, 7-morfolino-heptanoil-, 8-morfolino-oktanoil-, 9-morfolino-nonanoil-, 10-morfolino-dekanoil-, 4-hidroxi-piperidino- $C_mH_{2m}-CO-$, például 4-hidroxi-piperidino-karbonil-, 4-hidroxi-piperidino-acetil-csoport; 4-amino-piperidino- $C_mH_{2m}-CO-$, például 4-amino-piperidino-karbonil-, 4-amino-piperidino-acetil-, 3-(4-amino-piperidino)-propionil-, 4-(4-amino-piperidino)-butiril-, 5-(4-amino-piperidino)-pentanoil-, 6-(4-amino-piperidino)-hexanoil-, 7-(4-amino-piperidino)-heptanoil-, 8-(4-amino-piperidino)-oktanoil-, 9-(4-

-amino-piperidino)-nonanoil-, 10-(4-amino-piperidino)-dekanoil-csoport; 4-BOC-amino-piperidino- $C_mH_{2m}-CO-$, például 4-BOC-amino-piperidino-karbonil-, 4-BOC-amino-piperidino-acetil-csoport; 4-dialkil-amino-piperidino- $C_mH_{2m}-CO-$, például 4-dimetil-amino-piperidino-karbonil-csoport, 4-dimetil-amino-piperidino-acetil-csoport; 4-alkoxi-karbonil-amino-piperidino- $C_mH_{2m}-CO-$, például 4-etoxi-karbonil-amino-piperidino-karbonil-csoport, 4-metoxi-karbonil-amino-piperidino-acetil-csoport; 4-guanidino-piperidino- $C_mH_{2m}-CO-$, például 4-guanidino-piperidino-karbonil-, 4-guanidino-piperidino-acetil-csoport; 4-karboxi-piperidino- $C_mH_{2m}-CO-$, például 4-karboxi-piperidino-karbonil-csoport, 4-karboxi-piperidino-acetil-csoport; 4-alkoxi-karbonil-piperidino- $C_mH_{2m}-CO-$, például 4-metoxi-karbonil-piperidino-karbonil-csoport, 4-etoxi-karbonil-piperidino-karbonil-, 4-metoxi-karbonil-piperidino-acetil-csoport, 4-etoxi-karbonil-piperidino-acetil-csoport; 4-AcNH-piperidino- $C_mH_{2m}-CO-$, például 4-acetamido-piperidino-karbonil-csoport, 4-acetamido-piperidino-acetil-csoport; morfolino- $C_mH_{2m}-CO-$, például morfolino-karbonil- vagy morfolino-acetil-csoport; 4-BOC-piperidino- $C_mH_{2m}-CO-$, például 4-BOC-piperazino-karbonil- vagy 4-BOC-piperazino-acetil-csoport; $H_2N-C(=NH)-NH-C_mH_{2m}-CO-$, például guanidino-acetil-csoport.

3-guanidino-propionil-, 4-guanidino-butiril-, 5-guanidino-pentanoil-, 6-guanidino-hexanoil-, 7-guanidino-heptanoil-, 8-guanidino-oktanoil-csoport; $HOOC-C_mH_{2m}-CO-$, például malonil-, szukcinil-, glutaril-, adipil-, 6-karboxi-hexanoil-, 7-karboxi-heptanoil-, 8-karboxi-oktanoil-,

9-karboxi-nonanoil-, 10-karboxi-dekanoil-, 11-karboxi-undekanoil-csoport; $\text{AOC-C}_m\text{H}_{2m}\text{-CO-}$, például metoxi-karbonil-acetil-, 3-metoxi-karbonil-propionil-, 4-metoxi-karbonil-butiril-, 5-metoxi-karbonil-pentanoil-, 6-metoxi-karbonil-hexanoil-, 7-metoxi-karbonil-heptanoil-, 8-metoxi-karbonil-oktanoil-, 9-metoxi-karbonil-nonanoil-, 10-metoxi-karbonil-dekanoil-, etoxi-karbonil-acetil-, 3-etoxi-karbonil-propionil-, 4-etoxi-karbonil-butiril-, 5-etoxi-karbonil-pentanoil-, 6-etoxi-karbonil-hexanoil-, 7-etoxi-karbonil-heptanoil-, 8-etoxi-karbonil-oktanoil-, 9-etoxi-karbonil-nonanoil-, 10-etoxi-karbonil-dekanoil-csoport, $\text{H-SO}_3\text{-C}_m\text{H}_{2m}\text{-CO-}$, például szulfo-acetil-, 3-szulfo-propionil-, 4-szulfo-butiril-, 5-szulfo-pentanoil-, 6-szulfo-hexanoil-, 7-szulfo-heptanoil-, 8-szulfo-oktanoil-, 9-szulfo-nonanoil-, 10-szulfo-dekanoil-csoport; $\text{A-SO}_3\text{-C}_m\text{H}_{2m}\text{-CO-}$, például metoxi-szulfonil-acetil-, 3-metoxi-szulfonil-propionil-, 4-metoxi-szulfonil-butiril-, 5-metoxi-szulfonil-pentanoil-, 6-metoxi-szulfonil-hexanoil-, 7-metoxi-szulfonil-heptanoil-, 8-metoxi-szulfonil-oktanoil-, 9-metoxi-szulfonil-nonanoil-, 10-metoxi-szulfonil-dekanoil-, etoxi-szulfonil-acetil-csoport, 3-etoxi-szulfonil-propionil-, 4-etoxi-szulfonil-butiril-, 5-etoxi-szulfonil-pentanoil-, 6-etoxi-szulfonil-hexanoil-, 7-etoxi-szulfonil-heptanoil-, 8-etoxi-szulfonil-oktanoil-, 9-etoxi-szulfonil-nonanoil-, 10-etoxi-szulfonil-dekanoil-csoport; $\text{R}^5\text{-C}_m\text{H}_{2m}\text{-O-CO-}$, mindenek előtt A-O-CO- , például ETOC, IPOC, BOC, valamint $\text{Ar-C}_m\text{H}_{2m}\text{-O-CO-}$, így például CBZ; $\text{R}^5\text{-C}_m\text{H}_{2m}\text{-CO-}$, mindenek előtt A-CO- , például acetil-, trimetil-acetil-, vagy 3,3-dimetil-butiril-

vagy formilcsoport, de lehet még R^5-SO_2- például $A-SO_2-$, előnyösen metil-szulfonil-csoport vagy izopropil-szulfonil- vagy terc-butil-szulfonil-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több királis centrummal rendelkeznek, és ezért különböző, optikailag aktív vagy optikailag nem aktív formákban fordulhatnak elő. Az (I) általános képlet valamennyi formát magába öleli. Az 1S-, 2R- és/vagy 3S-konfigurációjú vegyületek előnyösek, ahol az R^4 csoportot hordozó szénatomhoz az 1-es helyzet és az $X-W-CR^1R^2-CO-CH_2CH_2-CO-NH$ csoportot és az R^3 csoportot hordozó szénatomhoz a 3-as helyzet tartozik.

A fent említett cikloalkil- és fenilcsoportok előnyösen szubsztituálatlanok vagy előnyösen 1 - 3, különösen 1 vagy 2 szubsztituenst hordoznak.

Ennek megfelelően a találmány tárgyát különösen azok az (I) általános képletű vegyületek képezik, amelyekben legalább egy fent megadott csoport a fenti előnyös jelentésű. Néhány előnyös vegyületből álló csoportot az Ia - Ik részképlettel fejezhetünk ki:

- Ia $H-W-CR^1R^2-CO-NH-CH_2CH_2-CO-NH-CHR^3-(CHOH)_2-R^4$;
- Ib $R^6-O-C_mH_{2m}-CO-W-CR^1R^2-CO-NH-CH_2CH_2-CO-NH-CHR^3-(CHOH)_2-R^4$;
- Ic $R^6-C_mH_{2m}-O-CO-W-CR^1R^2-CO-NH-CH_2CH_2-CO-NH-CHR^3-(CHOH)_2-R^4$;
- Id $R^6-C_mH_{2m}-CO-W-CR^1R^2-CO-NH-CH_2CH_2-CO-NH-CHR^3-(CHOH)_2-R^4$;
- Ie $R^7R^8N-C_mH_{2m}-CO-W-CR^1R^2-CO-NH-CH_2CH_2-CO-NH-CHR^3-(CHOH)_2-R^4$;
- If $R^9-NH-C(=NH)-NH-C_mH_{2m}-CO-NH-CH_2CH_2-CO-NH-CHR^3-(CHOH)_2-R^4$;
- Ig $R^7OOC-C_mH_{2m}-CO-W-CR^1R^2-NH-CH_2CH_2-CO-NH-CHR^3-(CHOH)_2-R^4$;
- Ih $R^7O_3S-C_mH_{2m}-CO-W-CR^1R^2-NH-CH_2CH_2-CO-NH-CHR^3-(CHOH)_2-R^4$;
- Ii $R^7-O-(CH_2CH_2O)-C_mH_{2m}-CO-NH-CH_2CH_2-CO-NH-CHR^3-(CHOH)_2-R^4$;

Ij $R^7R^8N-CO-W-CR^1R^2-CO-NH-CH_2CH_2-CO-NH-CHR^3-(CHOH)_2-R^4$;

Ik 4-amino-piperidino-karbonil- $W-CR^1R^2-CO-NH-CH_2CH_2-CO-NH-CHR^3-(CHOH)_2-R^4$.

Különösen előnyösek a következő részképletű vegyületek:

(a) Iaa-Ika, mely vegyületek megfelelnek az Ia-I-képletűeknek, ahol azonban $-W-CR^1R^2-CO-$ jelentése Phe, Pla, Mal vagy $-CH_2-CH(CH_2C_6H_5)-CO-$.

(b) az Iab-Ikb, valamint az Iaab-Ikab részképletű vegyületek, melyek megfelelnek az Ia-Ik és az Iaa-Ika képletű vegyületeknek, ahol R^3 ciklohexil-metilcsoport.

(c) Iac-Ikc, Iaac-Ikac, valamint Iabc-Ikbc részképletű vegyületek, melyek az Ia-Ik, az Iaa-Ika, valamint az Iab-Ikb képletű vegyületeknek felelnek meg, ahol R^4 jelentése A vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport.

Különösen előnyösek az I^* , valamint az Ia^*-Ik^* részképletű vegyületek, melyek megfelelnek az Ia, valamint az Ia-Ik képletű vegyületeknek és olyan vegyületek, amelyek a többi fent megadott részképleteknek felelnek meg, ahol azonban R^4 ciklopropil-csoport.

I' , valamint $Ia'-Ik'$ részképletű vegyületek, melyek megfelelnek az I, valamint az Ia-Ik képletű vegyületeknek, és azon vegyületek, melyek a többi fenti részképleteknek felelnek meg, ahol R^4 izobutilcsoport.

Különösen előnyös (I) általános képletű vegyületek, ahol

X jelentése 4-BOC-amino-piperidino-karbonil- vagy

4-amino-piperidino-karbonil-csoport,
-W-CR¹R²-CO- jelentése Phe,
R³ jelentése ciklohexil-metil-csoport és
R⁴ jelentése izobutil- vagy ciklopropil-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületeket és kiindulási anyagait rendszerint önmagában ismert módon állítjuk elő, például a Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart irodalom szerint, továbbá megtalálhatók a módszerek a 45 665, 77 028, 77 029, 81 783 és 249 096 számú európai szabadalmi leírásokban, és olyan reakciókörülmények között hajtjuk végre a reakciót, melyek az ilyen reakcióknál ismereteseek és megfelelők.

Önmagában ismert, közelebbről nem említett változatokat is alkalmazhatunk.

A kiindulási anyagokat kívánt esetben in situ is képezhetjük úgy, hogy nem izoláljuk a reakcióelegyből, hanem azonnal tovább alakítjuk (I) általános képletű vegyületekké.

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy reakcióképes származékaikból felszabadítjuk a vegyületeket szolvólízissel, különösen hidrolízissel vagy hidrogenolízissel.

A szolvólízishez illetve a hidrogenolízishez olyan (I) általános képletű vegyületeknek megfelelő kiindulási anyagokat használunk, amelyek egy vagy több szabad amino- és/vagy hidroxilcsoport helyén megfelelő védett amino- és/vagy hidroxilcsoportot tartalmaznak, előnyösen olyanokat, amelyek egy nitrogénatommal kapcsolódó hidrogén helyén

egy amino védőcsoportot hordoznak, például olyan (I) általános képletű vegyületeknek megfelelő vegyületeket használunk, amelyek egy His-csoport helyett $N(im)-R'-His$ -csoportot tartalmaznak, ahol R' jelentése amino védőcsoport, például BOM vagy DNP.

Előnyösek továbbá olyan kiindulási anyagok, amelyek a hidrogénatom helyén egy hidroxil- vagy hidroxil védőcsoportot tartalmaznak, például az $-X-W-CR^1R^2-CO-NH-CH_2CH_2-CO-NH-CHR^3-(CHOR'')_2-R^4$ képletű vegyületek, ahol R'' hidroxil védőcsoportot jelent.

A kiindulási anyag molekulájában több azonos vagy különböző védett amino- és/vagy hidroxilcsoport is lehet. Ha különbözők a védőcsoportok, akkor sok esetben szelektív lehasíthatók.

Az amino védőcsoport általában ismert, és olyan csoportokra vonatkozik, amely képes megvédeni a kémiai reakcióktól egy aminocsoportot, de könnyen eltávolítható, miután végbement a molekula más részén a kívánt kémiai reakció. Ilyen tipikus csoportok különösen a szubsztituálatlan vagy szubsztituált acil-, aril- (például DNP), aralkoxi-metil- (például BOM) vagy aralkilcsoportok (például benzil-, 4-nitro-benzil- vagy trifenil-metil-csoport). Mivel az amino védőcsoportok a kívánt reakció után vagy reakció-sor után eltávolíthatók, ezért fajtájuk és nagyságuk rendszerint nem döntő. Előnyösen 1-20, különösen 1-8 szénatomo-sak. Az acilcsoport kifejezés a találmány szerinti eljárás-sal kapcsolatban a legtágabb értelemben fogható fel. Magába foglalja az alifás, aralifás, aromás vagy heterociklusos

karbonsavakból vagy szulfonsavakból levezetett acilcsoportokat, például különösen az alkoxi-karbonil-, ariloxi-karbonil- és aralkoxi-karbonil-csoportot. Ilyen acilcsoportokra például az alkanoil-, például acetil-, propionil-, butiril-csoport; aralkanoil-, például fenil-acetil-csoport; aroil-, például benzoil- vagy toluil-csoport; ariloxi-alkanoil-csoport, például POA; alkoxi-karbonil-, például metoxi-karbonil-csoport, ETOC, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-csoport, IPOC, BOC vagy 2-jód-etoxi-karbonil-csoport.

Az aralkoxi-karbonil-csoport például CBZ, 4-metoxi-benziloxi-karbonil- vagy FMOC. Előnyös amino védőcsoportok a BOC, DNP és BOM, továbbá a CBZ, FMOC, benzil- és acetilcsoport.

A "hidroxil védőcsoport" kifejezés is ismert általában és olyan csoportokra vonatkozik, melyek alkalmasak kémiai reakcióktól megóvni egy hidroxilcsoportot, de könnyen eltávolíthatók, miután a kívánt kémiai reakció a molekula egy másik helyén végbement. Ilyen csoportok például a szubsztituálatlan vagy szubsztituált aril-, aralkil- vagy acilcsoportok, továbbá alkilcsoportok. A hidroxil védőcsoportok természete és nagysága nem döntő, mivel ezeket a kívánt kémiai reakció vagy reakciósor után ismét eltávolítjuk. Előnyösek az 1-20, különösen 1-10 szénatomos csoportok. A hidroxil-védőcsoportokra példa a terc-butil-, benzil-, para-nitro-benzil-, para-toluol-szulfonil- és acetilcsoport, különösen a benzil- és acetilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek reakcióképes származékaként használt kiindulási anyagokat ismert módszer-

rekkel az aminosav és peptid-szintézis módozataival állíthatjuk elő. Ilyenek megtalálhatók a szabvány művekben és szabadalmi bejelentésekben, például a Merrifield-féle szilárdfázisú módszerrel is előállíthatók.

Az (I) általános képletű vegyületeket reakcióképes származékaikból a használt védőcsoport típusa szerint például erős savval, célszerűen trifluor-ecetsavval vagy perklórsavval, vagy más erős szerves savval, például sósavval vagy kénsavval, erős szerves karbonsavval, például triklór-ecetsavval vagy szulfonsavval, például benzol- vagy para-toluol-szulfonsavval szabadíthatjuk fel. Egy további inert oldószer jelenléte is szükséges lehet, de nem mindig.

Inert oldószerként szerves savakat használhatunk, például karbonsavakat, például ecetsavat, étereket, például tetrahidrofuránt vagy dioxánt, amidokat, például dimetilformamidot, halogénezett szénhidrogéneket, például diklórmetánt, továbbá alkoholokat, például metanolt, etanolt vagy izopropanolt, valamint vizet. A fenti oldószerek elegye is szóba jöhet. A trifluor-ecetsavat előnyösen feleslegben, további oldószer hozzáadása nélkül használjuk. A perklórsavat ecetsav és 70 %-os perklórsav 9:1 arányú elegye formájában alkalmazzuk. A reakció hőmérséklete a hasításnál célszerűen 0-50, előnyösen 15-30 °C (szobahőmérséklet).

A BOC csoportot például 40 %-os trifluor-ecetsavval hasíthatjuk le diklór-metánban, vagy 3-5 n sósavval dioxánban 15-30 °C hőmérsékleten. Az FMOC-csoportot dimetil-amin, dietil-amin vagy piperidin dimetil-formamiddal készített 5-20 %-os oldatával hasíthatjuk le 15-30 °C hőmér-

sékleten. A DNP csoport lehasítását például egy 3-10 %-os 2-merkaptó-etil dimetil-formamiddal és vízzel készített oldatával végezzük 15-30 °C hőmérsékleten.

A hidrogenolitikusan eltávolítható védőcsoportokat (például BOM, CBZ vagy vagy benzil) hidrogénnel kezelve katalizátor, például nemesfém katalizátor, például palládium, célszerűen palládium csontszén katalizátor jelenlétében hasíthatjuk le. Oldószerként a fent megadottak jöhetnek szóba, különösen az alkoholok, például metanol vagy etanol, vagy amidok, például dimetil-formamid. A hidrogenolízist rendszerint 0-100 °C hőmérsékleten, 1-200 bar nyomáson, előnyösen 20-30 °C-on, 1-10 bar nyomáson hajtjuk végre. A CBZ-csoport hidrogenolízisét például jól elvégezhetjük 5-10 %-os palládium csontszén katalizátoron metanolban 20-30 °C hőmérsékleten.

Az (I) általános képletű vegyületeket a peptidszintézis módszerével egy (II) képletű karbonsav és (III) képletű hidroxil- illetve amino-komponens közvetlen kondenzálásával állíthatjuk elő. Karbonsav komponensként például a következő részképletű vegyületek jöhetnek szóba:

- (a) $X-OH$,
- (b) $-X-W-CR^1R^2-COOH$ vagy
- (c) $-X-W-CR^1R^2-CO-NH-CH_2CH_2-CO-OH$,

és hidroxil-, illetve amino komponensként a következő részképletű vegyületek:

- (a) $HW-CR^1R^2-CO-NH-CH_2CH_2-CO-NH-CHR^3-(CHOH)_2-R^4$,
- (b) $H-NH-CH_2CH_2-CO-NH-CHR^3-(CHOH)_2-R^4$ vagy
- (c) $H_2N-CHR^3-(CHOH)_2-R^4$.

Eközben célszerűen ismert módszerekkel a peptid szintézis alapján járunk el, például a Houben-Weyl 1.c. 15/II. kötet, 1-806. oldal (1974) alapul vételével; ha W jelentése oxigénatom, akkor ezeket a módszereket az (e) pont szerinti kondenzációra is átvihetjük, miközben egy észter kötés keletkezik.

A reakciót előnyösen dehidratálószer, például karbo-diimid, például DCCI vagy DAPECI jelenlétében, továbbá propán-foszfonsav-anhidridben végezhetjük [Angew. chem. 92, 129 (1980)].

A difenil-foszforil-azidot vagy 2-etoxi-N-etoxi-karbonil-1,2-dihidro-kinolint inert oldószerben, például halogénezett szénhidrogénben, például diklór-metánban vagy éterben, például tetrahidrofuránban vagy dioxánban, amidban, például dimetil-formamidban vagy dimetil-acetamidban, nitrilben, például acetonitrilben -10 és 40 °C, előnyösen 0-30 °C közötti hőmérsékleten alkalmazzuk.

A (II) illetve (III) képletű vegyületek helyett megfelelő reakcióképes származékaikat is használhatjuk a reakció során, például olyanokat, amelyekben a reakcióképes csoportokat átmenetileg védőcsoportokkal blokkoljuk. A (II) képletű savszármazékokat például aktivált észterek formájában használhatjuk, melyeket célszerűen in situ képezünk, például HOBt vagy N-hidroxiszukcinimid hozzáadásával.

A (II) és (III) képletű kiindulási anyagok nagyrészt ismertek, amennyiben nem, úgy ismert módon, például a fent megadott kondenzálással és a védőcsoportok lehasításával állíthatók elő.

Kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyületben egy reakcióképesen átalakított amino- és/vagy hidroxilcsoportot ismert módon felszabadíthatunk szolvólízissel vagy hidrogenolízissel.

Így például egy $R^9-C_XH_2X-O-CO-NH-$, egy $AcNH-$ vagy egy $AOOC-$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet H_2N- vagy $HOOC-$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakíthatunk, célszerűen a fent megadott módon, szelektív szolvólízissel. Az $AOOC-$ csoportokat például nátrium-hidroxiddal vagy kálium-hidroxiddal szappanosíthatjuk el, víz-dioxán elegyében, 0-40, előnyösen 10-30 °C hőmérsékleten.

Egy (I) általános képletű vegyületet, mely szabad primer vagy szekunder aminocsoportot tartalmaz, acilezhetünk is. Így különösen olyan (I) általános képletű vegyületeket, melyekben X jelentése H, X-Cl vagy X-Br képletű acilezőszerrel reagáltathatunk, ahol X jelentése hidrogéntől eltérő, célszerűen inert oldószerben, például tetrahidrofuranban és/vagy egy bázisban, például piridinben vagy trietil-aminban -10 és 30 °C hőmérséklet között.

Egy (I) általános képletű bázist savval alakíthatunk a megfelelő savaddíciós sóvá. Ehhez a reakcióhoz különösen olyan savakat használhatunk, melyek fiziológiásan elfogadható sókat adnak, ilyen szervetlen savak például a kénsav, salétromsav, hidrogén-halogenid, például sósav vagy hidrogén-bromid, foszforsav, például orto-foszforsav, szulfaminsav, továbbá szerves savak, különösen alifás, aliciklusos, aralifás, aromás vagy heterociklusos egy vagy többértékű

karbon-, szulfon- vagy kénsavak, például hangyasav, ecetsav, trifluor-ecetsav, propionsav, pivalinsav, dietil-ecetsav, malonsav, borostyánkősav, pimelinsav, fumársav, maleinsav, tejsav, borkősav, almasav, citromsav, glükonsav, aszkorbinsav, nikotinsav, izonikotinsav, metán- vagy etán-szulfonsav, etán-diszulfonsav, 2-hidroxi-etán-szulfonsav, benzolszulfonsav, para-toluol-szulfonsav, naftalin mono- és diszulfonsavak, lauril-kénsav. Fiziológián nem elfogadható savakkal képezett sókat, például pikrátokat használhatunk az (I) általános képletű vegyületek izolálásához és/vagy tisztításához.

Az (I) általános képletű új vegyületek és fiziológián elfogadható sóik alkalmazhatók gyógyászati készítmények előállításához oly módon, hogy legalább egy hordozóval vagy segédanyaggal és kívánt esetben egy vagy több további hatóanyaggal megfelelő dózis formává alakítjuk. Az így kapott készítményeket a humán- és állatgyógyászatban használhatjuk gyógyszerként. Hordozóként szerves vagy szervetlen anyagokat használhatunk, melyeket enterális, például orális vagy rektális, vagy parenterális alkalmazásra használhatunk, vagy ha inhaláló spray formájában alkalmazzuk, továbbá fontos, hogy ezek ne reagáljanak az új vegyületekkel, ilyenek például a víz, növényi olajok, benzil-alkoholok, polietilén-glikolok, glicerín-triacetát és más zsírsav-gliceridek, zselatin, szója-lecitin, szénhidrátok, például laktóz vagy keményítő, magnézium-sztearát, talkum, cellulóz. Az orális adagoláshoz különösen megfelelők a tabletták, drázsé, kapszula, szirup, levek vagy cseppek, érdekesek to-

vábbá a lakk tabletták és a gyomornedvnek ellenálló bevontokkal ellátott kapszulák, illetve kapszula burkok. A rektális adagoláshoz megfelelők a kúpok, a parenterális adagoláshoz az oldatok, előnyösen olajos vagy vizes oldatok, továbbá szuszpenziók, emulziók vagy implantátumok. Az inhalálási spray-hez olyan spray-ket használhatunk, melyek oldott vagy szuszpendált állapotban egy hajtógáz elegyben, például fluor-klór-szénhidrogénben tartalmazzák a hatóanyagot. Célszerűen a hatóanyagot mikronizált formában használjuk, miközben egy vagy több további fiziológiásan elfogadható oldószert adhatunk hozzá, például etanolt. Az inhalálható oldatokat a szokásos inhalátorok segítségével adagolhatjuk. Az új vegyületeket liofilizálhatjuk is, és a kapott liofilizátumokat például injekciós készítmények előállításához használjuk. A megadott készítmények sterilizálhatók és/vagy tartalmazhatnak még további segédanyagokat, mint például konzerválószer, stabilizálószer, és/vagy nedvesítőszer, emulgeátort, az ozmotikus nyomás befolyásolására szolgáló sókat, puffereket, színezékeket és/vagy aroma anyagokat. Kívánt esetben egy vagy több további hatóanyagot is tartalmazhatnak, például egy vagy több vitamint.

A találmány szerinti anyagokat rendszerint más kereskedelmi forgalomban lévő peptidek analógiájára adagolhatjuk, előnyösen 10 mg és 1 g, különösen 50 és 500 mg/dózisegység dózisban. A napi dózis előnyösen 0,2-20 mg/testtömeg kg, különösen 1 és 10 mg/testtömeg kg között van. A meghatározott paciensekre kiszabott speciális dózis különböző tényezők függvénye, ilyenek az alkalmazott vegyület

hatékonysága, a beteg kora, testtömege, általános egészségi állapota, neme, táplálkozása, az adagolás időpontja és útja, a kiválasztás sebessége, a gyógyszer kombináció és a betegség súlyossága. A parenterális alkalmazás az előnyös. A renin-függő magas vérnyomást és hiperaldoszteronizmust hatásosan kezelhetjük 0,2-20, különösen 1-10 mg/testtömeg kg dózissal. Diagnosztikai célból az új vegyületeket célszerűen 0,1-10 mg/testtömeg kg közötti egyszeri dózisban adagoljuk.

A hőmérsékleteket °C-ban adjuk meg, és az alábbi példákban a szokásos feldolgozás a következő jelenti: kívánt esetben vizet adunk hozzá, a végtermék szerkezete szerint a pH-t 2-8-ra állítjuk, etil-acetáttal vagy diklór-metánnal extraháljuk, elválasztjuk, a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk, és kovasavgélen és/vagy kristályosítással tisztítjuk.

1. példa

1 g 3S-[terc-butoxi-karbonil-L-(N-imi-benziloxi-metil-hisztidil)- β -alanil-amino]-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diolt, amely megfelel a "3S-BOC-(imi-BOM-His)- β Ala-amino-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol"-nak feloldunk 30 ml etanolban. 0,3 g 10 %-os palládium csontszénen 20 °C-on hidrogénezzük, 1 bar nyomáson a hidrogénfelvétel megszűnéséig, majd lehűtjük, bepároljuk és kromatográfiásan kovasavgélen tisztítva 3S-BOC-His- β Ala-amino-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diolt kapunk. A kiindulási anyagot úgy állítjuk elő, hogy N-BOC-3-ciklohexil-L-alaninált trimetil-szilil-cianid/KCN/18-korona-6-tal re-

agáltatunk 3S-3S-BOC-amino-4-ciklohexil-2-hidroxi-butiro-nitrillé (diasztereomer elegy), majd sósav és ecetsav eleggyével hidrolizáljuk 3S-amino-4-ciklohexil-2-hidroxi-vajsav eleggyé, észterezzük, majd (BOC)₂O-val reagáltatjuk 3S-BOC-amino-4-ciklohexil-2-hidroxi-vajsav-metil-észterré, ezt 2,2-dimetoxi-propánnal reagáltatjuk 3-BOC-4S-ciklohexil-metil-2,2-dimetil-oxazolidin-5R-karbonsav-metil-észterré (FAB: M+1 = 356), diizobutil-alumínium-hidriddel toluolban redukáljuk 3-BOC-4S-ciklohexil-metil-5-formil-2,2-dimetil-oxazolidinné. Ciklopropil-magnézium-bromiddal reagáltatjuk, majd 3-BOC-4S-ciklohexil-metil-5R-(1-ciklopropil-1-hidroxi-metil)-2,2-dimetil-oxazolidinné hidrolizáljuk (elegy; FAB: M+1 = 368), 4n sósav és dioxán eleggyével a gyűrűt felhasítjuk 3S-amino-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diollá ("IIIa" képlet) és BOC-(imi-BOM-His)-βAla-OH-val kondenzáljuk.

2. példa

Az 1. példa analógiájára 3S-(4-benziloxi-karbonil-4-CBZ-amino-butiril-Phe-βAla-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol hidrogenolízisével kapjuk a 3S-(4-amino-4-karboxi-butiril-Phe-βAla-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diolt. A kiindulási anyagot 4-benziloxi-karbonil-4-CBZ-amino-butiril-Phe-βAla-OH és (IIIa) képletű vegyület kondenzációjával kapjuk.

A megfelelő benziloxi-karbonil-CBZ-amino-származékok hidrogenolízisével kapjuk a következő vegyületeket:

3S-(3-amino-3-karboxi-propionil-Phe-βAla-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol;

3S-[N-(3-amino-3-karboxi-propil)-karbamoil-Phe-βAla-amino]-
 -4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol;
 3S-[N-(4-amino-4-karboxi-butil)-karbamoil-Phe-βAla-amino]-
 -4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol;

3. példa

1 mmól 3S-BOC-(imi-DNP-His)-βAla-amino-4-ciklohexil-
 -1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol, 2 g 2-merkapto-etanol, 20
 ml dimetil-formamid és 20 ml víz elegyét keverés közben vi-
 zes nátrium-karbonát-oldattal pH = 8-ra állítjuk, és még 2
 órán keresztül keverjük 20 °C-on. A kiindulási anyagot BOC-
 -(imi-DNP-His)-βAla-OH és (IIIa) képletű vegyület kondenzá-
 ciójával kapjuk. A szokásos feldolgozás után 3S-BOC-His-
 -βAla-amino-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diolt
 kapunk.

4. példa

2,27 g (IIIa) képletű vegyület 60 ml diklór-metánnal
 készített oldatát 1,01 g N-metil-morfolinnal elegyítjük.
 Keverés közben hozzáadunk 4,5 g 4-BOC-amino-piperidino-kar-
 bonil-Phe-βAla-OH-t, 1,35 g HOBT-t és 2,06 g DCCI 50 ml di-
 klór-metánnal készített oldatát, 12 órán át 0 °C-on kever-
 jük, majd a kivált diklór-hexil-karbamidot leszűrjük és a
 szűrletet bepároljuk. A szokott módon feldolgozva 3S-(4-
 -BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-βAla-amino)-4-ciklohe-
 xil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diolt kapunk, amely 107-108
 °C-on olvad, FAB: M+1 = 672.

5. példa

A 4. példa analógiájára a (IIIa) képletű vegyület
 és BOC-Phe-βAla-OH reakciójából kapjuk a 3S-(BOC-Phe-βAla-

-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diolt;

4-hidroxi-piperidino-karbonil-Phe- β Ala-OH-val kapjuk a 3S-(4-hidroxi-hidroxi-piperidino-karbonil-Phe- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diolt;

4-dimetil-amino-piperidino-karbonil-Phe- β Ala-OH-val reagáltatva kapjuk a 3S-(4-dimetil-amino-piperidino-karbonil-Phe- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diolt;

morfolino-karbonil-Phe- β Ala-OH-val reagáltatva kapjuk a 3S-(morfolino-karbonil-Phe- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diolt;

4-etoxi-karbonil-piperidino-karbonil-Phe- β Ala-OH-val reagáltatva kapjuk a 3S-(4-etoxi-karbonil-piperidino-karbonil-Phe- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diolt;

metil-szulfonil-Phe- β Ala-OH-val reagáltatva kapjuk a 3S-(metil-szulfonil-Phe- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diolt;

izopropil-szulfonil-Phe- β Ala-OH-val reagáltatva kapjuk a 3S-(izopropil-szulfonil-Phe- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diolt;

3-BOC-amino-3-metil-butiril-Phe- β Ala-OH-val reagáltatva kapjuk a 3S-(3-BOC-amino-3-metil-butiril-Phe- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diolt;

6-BOC-amino-hexanoil-Phe- β Ala-OH-val reagáltatva kapjuk a 3S-(6-BOC-amino-hexanoil-Phe- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diolt;

3,6,8-trioxa-nonanoil-Phe- β Ala-OH-val reagáltatva kapjuk a

- 3S-(3,6,8-trioxa-nonanoil-Phe- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diolt;
- 6-metoxi-karbonil-hexanoil-Phe- β Ala-OH-val reagáltatva kapjuk a 3S-(6-metoxi-karbonil-hexanoil-Phe- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diolt;
- N-etil-karbamoil-Phe- β Ala-OH-val reagáltatva kapjuk a 3S-(N-etil-karbamoil-Phe- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diolt;
- N-BOC-karbamoil-Phe- β Ala-OH-val reagáltatva kapjuk a 3S-(N-BOC-karbamoil-Phe- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diolt;
- N-(5-dimetil-amino-pentil)karbamoil-Phe- β Ala-OH-val reagáltatva kapjuk a 3S-[(N-(5-dimetil-amino-pentil)-karbamoil-Phe- β Ala-amino)]-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diolt;
- morfolino-karbonil-Pla- β Ala-OH-val reagáltatva kapjuk a 3S-(morfolino-karbonil-Pla- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diolt;
- 4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla- β Ala-OH-val reagáltatva kapjuk a 3S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diolt;
- 2-benzil-3-terc-butil-szulfonil-propionil- β Ala-OH-val reagáltatva kapjuk a 3S-(2-benzil-3-terc-butil-szulfonil-propionil- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diolt;
- 4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Z- β Ala-OH-val reagáltatva (ahol Z = Ada, Cal, Leu, Mal, α Nal, β Nal, Nle, NVA, 2-Tia, 2-Tiz vagy Trp) a következő vegyületeket kapjuk:

3S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Ada- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol;

3S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Cal- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol;

3S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Leu- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol;

3S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Mal- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol;

3S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil- α Nal- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol;

3S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil- β Nal- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol;

3S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Nle- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol;

3S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Nva- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol;

3S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-(2-Tia)- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol;

3S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-(2-Tiz)- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol;

3S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Trp- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol.

H-Pla- β Ala-OH-val reagáltatva kapjuk a 3S-(H-Pla- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diolt.

6. példa

A 4. példa analógiájára 4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe- β Ala-OH-ból vagy 4-hidroxi-piperidino-karbonil-Phe- β Ala-OH-ból

2S-amino-1-ciklohexil-6-metil-heptán-3R,4S-diollal kapjuk:

2S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-βAla-amino)-1-ciklohexil-6-metil-heptán-3R,4S-diol, Op.: 91-92 °C,

FAB: M+1 = 688,

2S-(4-hidroxi-piperidino-karbonil-Phe-βAla-amino)-1-ciklohexil-6-metil-heptán-3R,4S-diol;

2S-amino-1-ciklohexil-oktán-3R,4S-diollal kapjuk a következő vegyületeket:

2S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-βAla-amino)-1-ciklohexil-oktán-3R,4S-diol,

2S-(4-hidroxi-piperidino-karbonil-Phe-βAla-amino)-1-ciklohexil-oktán-3R,4S-diol;

2S-amino-1-ciklohexil-hexán-3R,4S-diollal kapjuk a következő vegyületeket:

2S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-βAla-amino)-1-ciklohexil-hexán-3R,4S-diol,

2S-(4-hidroxi-piperidino-karbonil-Phe-βAla-amino)-1-ciklohexil-hexán-3R,4S-diol;

3S-amino-4-ciklohexil-1-ciklopentil-bután-1S,2R-diollal kapjuk a következő vegyületeket:

3S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-βAla-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopentil-bután-1S,2R-diol,

3S-(4-hidroxi-piperidino-karbonil-Phe-βAla-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopentil-bután-1S,2R-diol.

7. példa

A 4. példa analógiájára 4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-OH-ból és 3S-(H- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diolból kapjuk a 3S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diolt. Op. 107-108 °.

8. példa

A 4. példa analógiájára 6-etoxi-szulfonil-hexánsavból és 3S-(H- β Ala-amino)-1,4-bisz-ciklohexil-bután-1S,2R-diolból kapjuk a 3S-(6-etoxi-szulfonil-hexanoil-Phe- β Ala-amino)-1,4-bisz-ciklohexil-bután-1S,2R-diolt.

9. példa

1 g 2S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe- β Ala-amino)-1-ciklohexil-6-metil-heptán-3R,4S-diol 20 ml diklór-metánnal és 20 ml trifluorecetsavval készített oldatát 1 órán át keverjük 20 °C-on, majd bepároljuk. 2S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe- β Ala-amino)-1-ciklohexil-6-metil-heptán-3R,4S-diolt kapunk trifluoracetát formájában, amely 140-141 °C-on olvad. Az 1/3 citrát olvadáspontja 183-184 °C, FAB: M+1 = 588.

A megfelelő BOC-amino-származékokat trifluor-ecetsavval hasítva analóg módon kapjuk a következő vegyületeket:

3S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol - trifluoracetát, FAB:

M+1 = 572;

3S-(H-Phe- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-

-1S,2R-diol;

3S-(3-amino-3-metil-butiril-Phe- β Ala-amino)-4-ciklohexil-
-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol;

3S-(6-amino-hexanoil-Phe- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklo-
propil-bután-1S,2R-diol;

3S-(karbamoil-Phe- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-
-bután-1S,2R-diol;

3S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe- β Ala-amino)-4-ciklohe-
xil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol;

3S-(4-amino-piperidino-karbonil-Ada- β Ala-amino)-4-ciklohe-
xil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol;

3S-(4-amino-piperidino-karbonil-Cal- β Ala-amino)-4-ciklohe-
xil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol;

3S-(4-amino-piperidino-karbonil-Leu- β Ala-amino)-4-ciklohe-
xil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol;

3S-(4-amino-piperidino-karbonil-Mal- β Ala-amino)-4-ciklohe-
xil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol;

3S-(4-amino-piperidino-karbonil- α Nal- β Ala-amino)-4-ciklohe-
xil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol;

3S-(4-amino-piperidino-karbonil- β Nal- β Ala-amino)-4-ciklohe-
xil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol;

3S-(4-amino-piperidino-karbonil-Nle- β Ala-amino)-4-ciklohe-
xil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol;

3S-(4-amino-piperidino-karbonil-Nva- β Ala-amino)-4-ciklohe-
xil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol;

3S-(4-amino-piperidino-karbonil-(2-Tia)- β Ala-amino)-4-ciklo-
hexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol;

3S-(4-amino-piperidino-karbonil-(2-Tiz)- β Ala-amino)-4-ciklo-

hexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol;
3S-(4-amino-piperidino-karbonil-Trp-βAla-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol;
3S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-βAla-amino)-1-ciklohexil-oktán-3R,4S-diol;
3S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-βAla-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopentil-bután-1S,2R-diol;
2S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-βAla-amino)-1-ciklohexil-hexán-3R,4S-diol.

10. példa

1 g 3S-(4-etoxi-karbonil-piperidino-karbonil-Phe-βAla-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol, 50 ml dioxán és 20 ml 2n vizes nátrium-hidroxid-oldat elegyét 3 órán át keverjük 20 °C-on. Szokott módon feldolgozva 3S-(4-karboxi-piperidino-karbonil-Phe-βAla-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diolt kapunk.

A megfelelő metil- vagy etil-észter hidrolízisével kapjuk analóg a következő vegyületet:

3S-(6-karboxi-hexanoil-Phe-βAla-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol.

11. példa

Az 1. példa analógiájára a 3S-(CBZ-Phe-βAla-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol hidrogenolízisével kapjuk a 3S-(H-Phe-βAla-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diolt.

12. példa

(a) 455 mg 3S-(H-Phe-βAla-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diolt feloldunk 25 ml tetrahidrofurán-

ban. Keverés közben hozzácepegtetjük 117 g metil-szulfonil-klorid 3 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. 3 órán át 20 °C-on keverjük, majd ismert módon feldolgozzuk és 3S-(metán-szulfonil-Phe-βAla-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diolt kapunk.

(b) Analóg acetyl-kloriddal kapjuk a 3S-(acetyl-Phe-βAla-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diolt.

Az alábbi példák gyógyászati készítményekre vonatkoznak.

A példa - Tabletta

1 kg 3S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-βAla-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol-trifluoracetát, 4 kg laktóz, 1,2 kg kukoricakeményítő, 200 g talkum és 100 g magnézium-sztearát elegyét a szokott módon tablettákká préseljük úgy, hogy mindent tablettára 100 mg hatóanyagot tartalmaz.

B példa - Drazsé

Az A példa analógiájára tablettákat préselünk, melyeket azután ismert módon szacharózból, kukoricakeményítőből, talkumból, tragant mézgából és színezékből álló bevonnattal vonunk be.

C példa - Kapszula

500 g 2S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-βAla-amino)-1-ciklohexil-6-metil-heptán-3R,4S-diol-1/3-citrátot ismert módon kemény zselatin kapszulákba töltünk úgy, hogy minden kapszula 500 mg hatóanyagot tartalmaz.

D példa - Injekciós üvegek

100 g 3S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol-trifluor-acetát 4 liter kétszeresen desztillált vízzel készített oldatát 2 n sósavval pH = 6,5-re állítjuk, sterilen leszűrjük és injekciós üvegekbe töltjük. Steril körülmények között liofilizáljuk és sterilen lezárjuk. Minden injekciós üveg 100 mg hatóanyagot tartalmaz.

E példa - Kúp

50 g 3S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe- β Ala-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol 10 g szójalecitinnel és 100 g kakaóvajjal készített elegyét megdagasztjuk, formákba öntjük és hagyjuk lehűlni. Minden kúp 250 mg hatóanyagot tartalmaz.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű aminosav-származékok, ahol
- X jelentése H, $R^5-O-C_mH_{2m}-CO-$, $R^5-C_mH_{2m}-O-CO-$,
 $R^5-C_mH_{2m}-CO-$, R^5-SO_2- , $R^6R^7N-C_mH_{2m}-CO-$,
 $R^6NH-C(=NH)-NH-C_mH_{2m}-CO-$, $R^6OOC-C_mH_{2m}-CO-$,
 $R^6O_3S-C_mH_{2m}-CO-$, $R^6O-(CH_2CH_2O)_n-C_mH_{2m}-CO-$,
 $A_3N^+-C_mH_{2m}-CO-AN^-$ vagy $R^6OOC-CH(NR^8R^9)-C_pH_{2p}-Y-CO-$,
- W és Y jelentése CH_2 , O vagy NH,
- R^1 , R^7 és R^8 jelentése hidrogénatom vagy A,
- R^2 , R^3 és R^5 jelentése hidrogénatom, A, Ar, Ar-alkil-,
 Het, Het-alkil-, szubsztituálatlan vagy egyszer vagy
 többször A, AO és/vagy Hal szubsztituált 3-7 szénato-
 mos cikloalkil-, 4-11 szénatomos cikloalkil-alkil-,
 7-14 szénatomos bicikloalkil- vagy tricikloalkil-
 vagy 8-18 szénatomos bicikloalkil-alkil- vagy tricik-
 loalkil-alkilcsoport,
- R^4 jelentése H, A, Ar-alkil, 3-7 szénatomos cikloalkil-
 vagy 4-11 szénatomos cikloalkil-alkilcsoport,
- R^6 és R^9 jelentése H, A vagy $R^5-C_pH_{2p}-Y-CO-$,
- R^6R^7N jelentése szubsztituálatlan vagy A, OH, NH_2 , NHA,
 NA_2 , NHAc, $NH-CO-C_XH_{2X}-O-R^{10}$, $NH-CO-O-C_XH_{2X}-O-R^{10}$,
 hidroxi-alkil, COOH, COOA, $CONH_2$, amino-alkil-, HAN-
 -alkil-, A_2N -alkil-, A_3N^+ alkil An^- , $NH-CO-NH_2$, $NH-CO-$
 NHA, guanidinil- vagy guanidinil-alkilcsoporttal
 szubsztituált pirrolidino-, piperidino-, morfolino-
 vagy piperazinocsoport,

R^{10} jelentése H, A, Ar-alkil vagy CN,

m, p és x jelentése 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 vagy 10

n értéke 0, 1, 2 vagy 3,

Ar jelentése szubsztituátlan vagy egyszer vagy többször A, OA, Hal, CF_3 , OH, NO_2 , hidroxil-alkil-, NH_2 , NHA, NA_2 , NHAc, $NH-SO_2-A$, SA, SO-A, SO_2-A , SO_2NH_2 , SO_2NHA , COOH, COOA, $CONH_2$, CN, amino-alkil-, HAN-alkil-, A_2N -alkil-, A_3N^+ alkil An^- és/vagy guanidinil-alkilcsoporttal szubsztituált fenil- vagy szubsztituátlan naftilcsoport,

Het jelentése telített vagy telítetlen 5- vagy 6-tagú, 1-4 nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot tartalmazó heterociklusos csoport, amely egy benzolgyűrűvel lehet kondenzálva és/vagy egyszer vagy többször A, OH, Hal, CF_3 , OH, NO_2 -csoporttal, karboniles oxigén-atommal, NH_2 , NHA, NA_2 , NHAc, $NH-COOA$, $NHCOOAr$, $NHCOOCH_2Ar$, $NH-SO_2-A$, SA, SO-A, SO_2-A , SO_2-NH_2 , SO_2NHA , COOH, COOA, $CONH_2$, CN, Ar, AR-alkil-, Ar-alkenil-, hidroxil-alkil-, amino-alkil-, HAN-alkil-, A_2N -alkil és/vagy A_3N^+ -alkil An^- csoporttal lehet szubsztituálva és/vagy amelynek nitrogén- és/vagy kén heteroatomjai oxidálva is lehetnek,

Hal jelentése fluor-, bróm- vagy jódatom,

Ac jelentése A-CO-, Ar-CO-, Ar-alkil-CO- vagy A-NH-CO-,

An^- lehet egy anion, amely hiányozhat is, ha ehelyett az

(I) általános képletű vegyületben lévő karboxilcsoport karboxilát anion formájában fordul elő

-alkil 1-8 szénatomos alkilénecsoporthoz, és

A jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport,
 ahol egy vagy több -NH-CO-csoport helyett egy vagy több
 -NA-CO-csoport is lehet, valamint ezen vegyületek sói.

2. a) 2S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-βAla-amino)-1-ciklohexil-6-metil-heptán-3R,4S-diol;

b) 3S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-βAla-amino)-4-ciklohexil-1-ciklopropil-bután-1S,2R-diol.

3. Eljárás (I) általános képletű aminosav-származékok, ahol

X jelentése H, $R^5-O-C_mH_{2m}-CO-$, $R^5-C_mH_{2m}-O-CO-$,
 $R^5-C_mH_{2m}-CO-$, R^5-SO_2- , $R^6R^7N-C_mH_{2m}-CO-$,
 $R^6NH-C(=NH)-NH-C_mH_{2m}-CO-$, $R^6OOC-C_mH_{2m}-CO-$,
 $R^6O_3S-C_mH_{2m}-CO-$, $R^6O-(CH_2CH_2O)_n-C_mH_{2m}-CO-$,
 $A_3N^+-C_mH_{2m}-CO-$ AN⁻ vagy $R^6OOC-CH(NR^8R^9)-C_pH_{2p}-Y-CO-$,

W és Y jelentése CH₂, O vagy NH,

R¹, R⁷ és R⁸ jelentése hidrogénatom vagy A,

R², R³ és R⁵ jelentése hidrogénatom, A, Ar, Ar-alkil-,
 Het, Het-alkil-, szubsztituálatlan vagy egyszer vagy
 többször A, AO és/vagy Hal szubsztituált 3-7 szénatomos
 cikloalkil-, 4-11 szénatomos cikloalkil-alkil-,
 7-14 szénatomos bicikloalkil- vagy tricikloalkil-
 vagy 8-18 szénatomos bicikloalkil-alkil- vagy tricikloalkil-alkilcsoport,

R⁴ jelentése H, A, Ar-alkil, 3-7 szénatomos cikloalkil-
 vagy 4-11 szénatomos cikloalkil-alkilcsoport,

R^6 és R^9 jelentése H, A vagy $R^5-C_pH_2p-Y-CO-$,

R^6R^7N jelentése szubsztituálatlan vagy A, OH, NH_2 , NHA, NA_2 , NHAc, $NH-CO-C_xH_2x-O-R^{10}$, $NH-CO-O-C_xH_2x-O-R^{10}$, hidroxil-alkil-, COOH, COOA, $CONH_2$, amino-alkil-, HAN-alkil-, A_2N -alkil-, A_3N^+ alkil An^- , $NH-CO-NH_2$, $NH-CO-NHA$, guanidinil- vagy guanidinil-alkilcsoporttal szubsztituált pirrolidino-, piperidino-, morfolino- vagy piperazinocsoport,

R^{10} jelentése H, A, Ar-alkil vagy CN,

m, p és x jelentése 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 vagy 10
n értéke 0, 1, 2 vagy 3,

Ar jelentése szubsztituálatlan vagy egyszer vagy többször A, OA, Hal, CF_3 , OH, NO_2 , hidroxil-alkil-, NH_2 , NHA, NA_2 , NHAc, $NH-SO_2-A$, SA, SO-A, SO_2-A , SO_2NH_2 , SO_2NHA , COOH, COOA, $CONH_2$, CN, amino-alkil-, HAN-alkil-, A_2N -alkil-, A_3N^+ alkil An^- és/vagy guanidinil-alkilcsoporttal szubsztituált fenil- vagy szubsztituálatlan naftilcsoport,

Het jelentése telített vagy telítetlen 5- vagy 6-tagú, 1-4 nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot tartalmazó heterociklusos csoport, amely egy benzolgyűrűvel lehet kondenzálva és/vagy egyszer vagy többször A, OH, Hal, CF_3 , OH, NO_2 -csoporttal, karboniles oxigén-atommal, NH_2 , NHA, NA_2 , NHAc, $NH-COOA$, $NHCOOAr$, $NHCOOCH_2Ar$, $NH-SO_2-A$, SA, SO-A, SO_2-A , SO_2-NH_2 , SO_2NHA , COOH, COOA, $CONH_2$, CN, Ar, AR-alkil-, Ar-alkenil-, hidroxil-alkil-, amino-alkil-, HAN-alkil-, A_2N -alkil és/vagy A_3N^+ alkil An^- csoporttal lehet

szubsztituálva és/vagy amelynek nitrogén- és/vagy kén heteroatomjai oxidálva is lehetnek,

Hal jelentése fluor-, bróm- vagy jódatom,

Ac jelentése A-CO-, Ar-CO-, Ar-alkil-CO- vagy A-NH-CO-,

An⁻ lehet egy anion, amely hiányozhat is, ha ehelyett az

(I) általános képletű vegyületben lévő karboxilcsoport karboxilát anion formájában fordul elő

-alkil 1-8 szénatomos alkilénecsoport, és

A jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport,

ahol egy vagy több -NH-CO-csoport helyett egy vagy több

-NA-CO-csoport is lehet,

valamint sói előállítására, **a z z a l j e l l e m e z - v e**, hogy egy funkciós származékból szolvilizáló vagy hidrogenolizáló szerrel kezelve felszabadítjuk egy egy (II) általános képletű karbonsavat, ahol ahol G¹ (a) hiányzik,

(b) -W-CR¹R²-CO-,

(c) -W-CR¹R²-CO-NH-CH₂CH₂-CO-

jelentésű

vagy reakcióképes származékát egy (III) általános képletű vegyülettel, ahol

ahol G² (a) -W-CR¹R²-CO-NH-CH₂CH₂-CO-,

(b) -NH-CH₂CH₂-CO- jelentésű,

(c) hiányzik -

reagáltatunk és adott esetben egy (I) általános képletű vegyületben egy funkciósan átalakított amino- és/vagy hidroxilcsoportot szolvilizáló vagy hidrogenolizáló szerrel felszabadítunk és/vagy egy szabad aminocsoportot acilezőszerrel kezelve acilezünk és/vagy egy (I) általános képletű ve-

gyületet savval kezelve sójává alakítjuk.

4. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy a 3. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet és/vagy gyógyászatilag elfogadható sóját, ahol a szubsztituensek jelentése a 3. igénypontban megadott, legalább egy szilárd, folyékony vagy félfolyékony hordozóval vagy segédanyaggal összekeverünk és megfelelő gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

vegyület
BZ

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegyi Iroda Kft.
9.