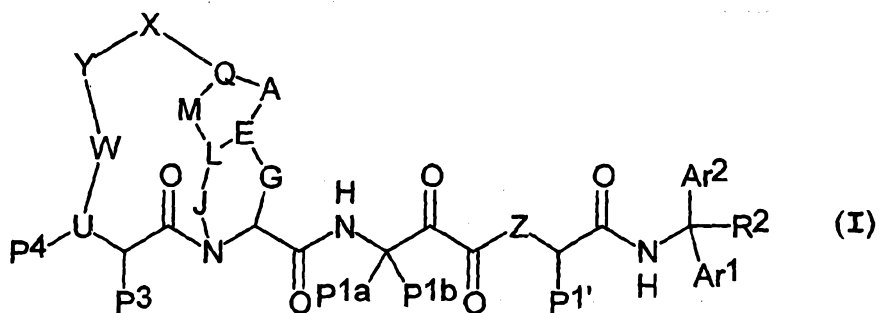


KIVONAT KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Diaril-peptidek mint a hepatitis C vírus NS3-szerin proteáz inhibitorai, *ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények és alkalmazásuk*

A találmány tárgyát új



általános képletű vegyületek – ahol

X és Y adott esetben szubsztituált alkil-, aril-, heteroalkil-, heteroaril- vagy cikloalkilcsoport;

W karbonil-, tiokarbonil- vagy szulfonilcsoport;

Q metilidércsoport, nitrogén-, foszfor- oxigén-, kénatom, szulfonil-, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, (CRR') _p vagy RNR általános képletű csoport;

A oxigén- kénatom, metilén-, $(CHR)_p$, $(CHR-CHR')$ _p, (CRR') _p, NR általános képletű csoport vagy egy kötés;

U oxigén-, nitrogénatom vagy metilércsoport;

E metilércsoport, nitrogénatom, =CR- általános képletű csoport vagy kettős kötés;

G $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$ vagy (CRR') _p általános képletű csoport;

J szulfonil-, imino-, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, NR vagy (CRR') _p általános képletű csoport vagy oxigénatom;

- L metilidén-, CR vagy NR általános képletű csoport, oxigén- vagy kénatom;
- M oxigén-, kénatom, szulfonil-, NR, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CHR-CHR')_p$ vagy $(CRR')_p$ általános képletű csoport;
- P^{1a} , P^{1b} , $P^{1'}$ és P^3 hidrogénatom, adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril-, heteroarilcsoport, vagy P^{1a} és P^{1b} együtt egy adott esetben szubsztituált spiro- vagy spiroheterogyűrűt képez;
- Z oxigénatom, imino- vagy NR'' általános képletű csoport;
- Ar^1 és Ar^2 adott esetben szubsztituált heterogyűrű;
- P^4 hidrogénatom, alkil-, aralkil- vagy arilcsoport; és
- $R^{2'}$ hidrogénatom, ciano-, adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, aril-, heteroaril- vagy karboxilcsoport –
- és az előállításukra szolgáló eljárások, a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik és alkalmazásuk például hepatitis C kezelésére.

PK

P 03 03436

A2

76.860/BE

Diaryl-peptidek mint a hepatitis C vírus NS3-szerin proteáz inhibitorai és

ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények és alkalmazásuk
KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát új hepatitis C vírus ("HCV") proteáz inhibitorok, egy vagy több ilyen inhibitort tartalmazó gyógyszerkészítmények, az inhibitorok előállítására szolgáló eljárások valamint az inhibitorok hepatitis C és hasonló betegségek kezelésére történő alkalmazásának módszerei képezik. A találmány tárgyát közelebbről diaryl-peptidek képezik mint a HCV NS3/NS4a szerin proteáz inhibitorai.

A hepatitis C vírus (HCV) egy (+)-szenz egyszálas RNS vírus, mely a non-A, non-B hepatitis (NANBH), különösen a vérrel kapcsolatos NANBH (BB-NANBH, leírása megtalálható a WO 89/04669 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben és az EP 381 216 számon közzétett európai szabadalmi bejelentésben) legfőbb kórokozója. Az NANBH megkülönböztetendő a másféle vírusok – például a hepatitis A vírus (HAV), hepatitis B vírus (HBV), delta hepatitis vírus (HDV), cytomegalovírus (CMV) és Epstein-Barr vírus (EBV) – által indukált májbetegségektől, valamint a májbetegségek egyéb formáitól, mint például az alkoholizmus által okozott májbetegség vagy a primer biliaris cirrhosis.

Nemrégiben történt meg egy, a polipeptid-feldolgozáshoz és vírusreplikációhoz szükséges HCV proteáz azonosítása, klónozása és expresszálása – ennek ismertetése megtalálható például az 5,712,145 számú amerikai egyesült államok-beli szabadalmi leírásban. Ez a körülbelül 3000 aminosavból álló poliprotein az aminoterminálistól a karboxiterminális felé haladva tartalmaz egy nukleokapszid fehérjét (C), burkolófehérjéket (E1 és E2) va-

lamint különböző nem-strukturális fehérjéket (NS1, 2, 3, 4a, 5a és 5b). Az NS3 egy körülbelül 68 kD hosszúságú protein, amelyet a HCV genomnak körülbelül 1893 nukleotidja kódol, és két különálló doménje van: (a) egy körülbelül 200 N-terminális aminosavból álló szerin proteáz domén és (b) egy RNS-függő ATP-áz domén a fehérje C-terminális végén. Az NS3 proteázt a chymotrypsin család tagjának tartják a fehérjeszekvenciában, a teljes háromdimenziós szerkezetben és a katalízis mechanizmusában mutatkozó hasonlóságok miatt. Egyéb chymotrypsin-szerű enzimek az elasztáz, Xa faktor, trombin, tripszin, plazmin, urokináz, tPA és PSA. Ez tette a szerin proteázt vonzó célponttá a vírusellenes kemoterápia számára.

Megállapították, hogy az NS4a fehérje, egy körülbelül 6 kD-os polipeptid az NS3 szerin proteáz aktivitás egyik kofaktora. Az NS3/NS4a szerin proteáz junkció (kapcsolódás) automatikus hasítása a molekulán belül (cisz) megy végbe, míg a többi hasítási helyek feldolgozása intermolekulárisan (transz) történik.

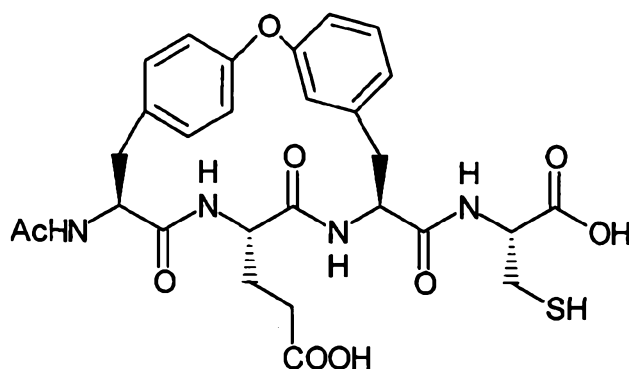
A HCV proteáz természetes hasítási helyeinek elemzése azt mutatta, hogy a P1 helyen cisztein, a P1' helyen pedig szerin van jelen, és ezek a savmaradékok az NS4a/NS4b, NS4b/NS5a és NS5a/NS5b junkcióknál szigorúan megőrződnek. Az NS4a/NS4b junkció a P1 helyen egy treonint, a P1' helyen pedig egy szerint tartalmaz. Többek között Pizzi és munkatársai [Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 91, 888-892 (1994)] valamint Failla és munkatársai [Folding & Design 1, 35-42 (1996)] feltételezik, hogy az NS3/NS4a-nál a Cys → Thr szubsztitúció miatt szükséges transz helyett inkább cisz feldolgozás. Például Kollykhalov és munkatár-

sai [J. Virol. 68, 7525-7533 (1994)] szerint az NS3/NS4a hasítási hely toleránsabb is a mutagenézissel szemben, mint más hasítási helyek. Többek között Komoda és munkatársai [J. Virol. 68, 7351-7357 (1994)] azt találták, hogy ezek a hasítási hely előtti szakaszon jelenlévő savmaradékok szükségesek a hatékony hasításhoz.

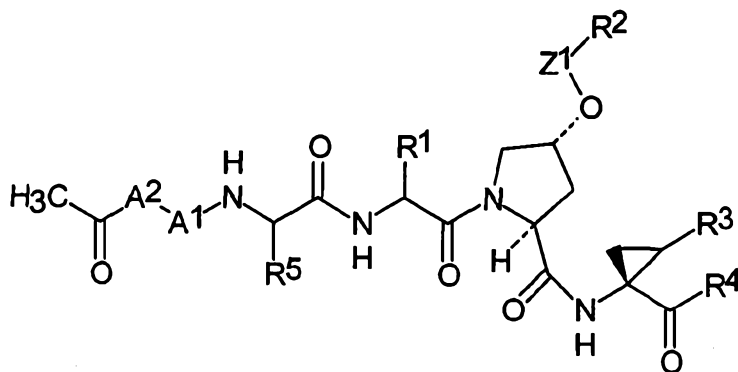
A HCV proteáz inhibitorok közé tartoznak a WO 98/14181 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett antioxidánsok, bizonyos peptidek és peptid-analógok, melyeket a WO 98/17679 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés továbbá Landro és munkatársai [Biochem. 36, 9340-9348 (1997)], Ingallinella és munkatársai [Biochem. 37, 8906-8914 (1998)] valamint Linás-Brunet és munkatársai [Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 1713-1718 (1998)] ismertetnek, a Martin és munkatársai [Biochem. 37, 11459-11468 (1998) által leírt inhibitorok, melyek alapját a 70 aminosavból álló eglin c polipeptid képezi, a Dimasi és munkatársai [J. Virol. 71, 7461-7469 (1997)] által az emberi hasnyálmirigy-váladék tripszin-inhibitorából (hPSTI-C3) és minibody-repertoárjaiból (MBip) szelektált inhibitorok, a Martin és munkatársai [Protein Eng. 10, 607-614 (1997) által leírt CV_HE2 (egy „camelizált” variábilis domén antitest-fragmentum) és az Elzouki és munkatársai [J. Hepat. 27, 42-28 (1997)] által ismertetett α -antikimotripszin (ACT). A közelmúltban jelent meg egy közlemény [BioWorld Today 9(217), 4 (November 10, 1998)] egy ribozimról, melyet a hepatitis C vírus RNS-ének roncsolására szántak. Hivatkozunk itt továbbá az 1998. április 30-án WO 98/17679 számon, az 1998. május 28-án WO 98/22496 számon és az 1999. február 18-án WO 99/07734 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésekre.

A HCV szerepet játszik a májcirrózisban és a hepatocelluláris karcinóma indukciójában. A HCV fertőzésben szenvedő betegek prognózisa jelenleg rossz. Ez a fertőzés az immunitás illetve a HCV-fertőzés gyógyulásának hiánya miatt nehezebben kezelhető, mint a hepatitis egyéb formái. A jelenlegi adatok a cirrhosis diagnosztizálását követő négy éven belül 50 %-nál kisebb túlélést mutatnak. Lokalizált eltávolítható hepatocelluláris karcinómában az ötéves túlélési arány 10-30 %, míg a lokalizált, nem eltávolítható hepatocelluláris karcinómában az ötéves túlélési arány az 1 %-ot sem éri el.

Marchetti és munkatársai [Synlett, S1, 1000-1002 (1999)] egy HCV NS3 proteáz inhibitor biciklusos analógjainak szintézisét írják le. Az ott ismertetettek egyike a



képletű vegyület.



általános képletű vegyületeket ismertet a 2000. február 24-én WO 00/09558 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés – a

COC1=CC=C2C(=C1)N(C(=C2)OC3C(C(=O)N3C4C(C)(C)C(=O)N(C4)C(=O)N(C5C(=O)C(=O)N(C5)C6CCCCC6)C(=O)N(C7C(=O)C(=O)N(C7)C8=CC=CC=C8)OC9C=CC=C9)C9=CC=C9)C9=CC=C9COc1ccc2nc(c3ccccc3c2O1)C1CC[C@H]1C(=O)N[C@@H](C(C)(C)OC(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H]2C[C@H](C=C)C(=O)O2)C(=O)N1C

képletű vegyület.

Többek között Beremguer és munkatársai [Proc. Assoc. Am. Physicians 110(2), 98-112 (1998)] leírják, hogy a hepatitis C kezelésére jelenleg az interferon- α -t (INF α) valamint a ribavirin és interferon kombinációját alkalmazzák. Ezen terápiák hátránya a tartós válasz alacsony mértéke és a gyakran fellépő mellékhatások, amint azt például Hoofnagle és munkatársai [N. Engl. J. Med. 336, 347 (1997)] leírják. A HCV-fertőzésre vakcina jelenleg nem áll rendelkezésre.

A 2000. április 5-én 60/194,607 számon és a 2000. április 19-én 60/198,204 számon nyilvántartásba vett függő szabadalmi bejelentés – mindkettőnek tulajdonosa azonos a jelen bejelentésével – a hepatitis C vírus bizonyos makrociklusos NS-3 szerin proteáz inhibitorait írja le.

A hepatitis C fertőzés kezelésében szükség van új eljárásokra és terápiákra. Ezért a találmány tárgyát a hepatitis C egy vagy több tünetének kezelésére, megelőzésére vagy enyhítésére alkalmazható vegyületek képezik.

A találmány további tárgyát képezik a hepatitis C egy vagy több tünetének kezelésére, megelőzésére vagy enyhítésére szolgáló eljárások képezik.

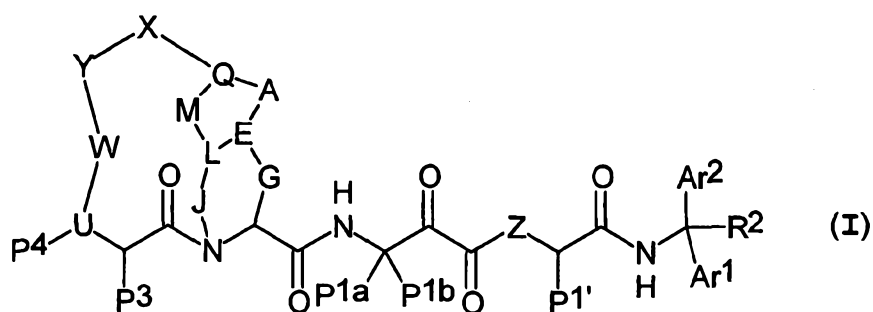
A találmány még további tárgyát képezik olyan módszerek, melyekkel a szerin proteázok, különösen a NS3/NS4a szerin proteáz aktivitása a találmány szerinti vegyületek alkalmazásával változtatható.

A találmány még további tárgyát képezik olyan módszerek, melyek a HCV polipeptid feldolgozását modulálják a találmány sze-

rinti vegyületek alkalmazásával.

A találmány tárgyát sokféle megvalósításban a HCV proteáz inhibitoroknak egy új csoportja, egy vagy több ilyen vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmények, eljárások egy vagy több ilyen vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, valamint a hepatitis C egy vagy több tünetének kezelésére, megelőzésére vagy enyhítésére szolgáló módszerek képezik. A találmány további tárgyát képezik a HCV polipeptid és a HCV proteáz közötti kölcsönhatás modulálására szolgáló módszerek. A találmány szerinti vegyületek közül előnyösek azok, amelyek a HCV NS3/NS4a szerin proteáz aktivitást inhibiálják. A vegyületek általában körülbelül négy vagy több és körülbelül 12-nél kevesebb aminosav-maradékot tartalmaznak. A találmány közelebbről az alábbi (I), (II) és (III) általános képletű peptidekkel foglalkozik.

Az alábbiakban a részletesen ismertetjük a találmány előnyös megvalósításait. Az első megvalósításban a találmány tárgyát az



általános képletű vegyületek képezik, amelyekben

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkil-, alkil-aril-, heteroalkil-, heteroaril-, aril-heteroaril-, alkil-heteroaril-, cikloalkil-, alkil-éter-, alkil-aril-éter-, aril-éter-, alkil-amino-, aril-amino-, alkil-aril-amino-, alkil-tio-, alkil-aril-tio-, aril-tio-, alkil-szulfon-, alkil-

-aril-szulfon-, aril-szulfon-, alkil-alkil-szulfoxid-, alkil-aril-szulfoxid-, alkilamid-, alkil-aril-amid-, aril-amid-, alkil-szulfonamid-, alkil-aril-szulfonamid-, aril-szulfonamid-, alkil-karbamid-, alkil-aril-karbamid-, aril-karbamid-, alkil-karbamát-, alkil-aril-karbamát-, aril-karbamát-, alkil-hidrazid-, alkil-aril-hidrazid-, alkil-hidroxamid-, alkil-aril-hidroxamid-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil-, heteroalkil-szulfonil-, heteroaril-szulfonil-, alkil-karbonil-, aril-karbonil-, heteroalkil-karbonil-, heteroaril-karbonil-, alkoxi-karbonil-, aril-oxi-karbonil-, heteroaril-oxi-karbonil-, alkil-amino-karbonil-, aril-amino-karbonil-, heteroaril-amino-karbonil- vagy ezek kombinációi, azzal a feltétellel, hogy X és Y adott esetben további X^{11} vagy X^{12} szubsztituenseket hordozhat;

X^{11} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterociklusos, heterociklo-alkil-, aril-, alkil-aril-, aril-alkil-, heteroaril-, alkil-heteroaril- vagy heteroaril-alkil-csoport, azzal a feltétellel, hogy adott esetben további szubsztituensként egy X^{12} csoportot is hordozhat;

X^{12} jelentése hidroxil-, alkoxi-, aril-oxi-, tio-, alkil-tio-, aril-tio-, amino-, alkil-amino-, aril-amino-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil-, alkil-szulfonamido-, aril-szulfonamido-, karboxil-, alkoxi-karbonil-, karboxamido-, alkoxi-karbonil-amino-, alkoxi-karbonil-oxi-, alkil-ureido-, aril-ureido-csoport, halogénatom, ciano- vagy nitrocsoport, azzal a feltétellel, hogy az alkil-, alkoxi- és arilcsoport

- további szubsztituensként az X^{12} jelentései közül egymástól függetlenül választott csoportokat is hordozhat;
- az adott esetben jelenlévő W jelentése karbonil-, tiokarbonil- vagy szulfonilcsoport;
- az adott esetben jelenlévő Q jelentése metilidéncsoport, nitrogén- vagy foszforatom, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CRR')_p$ általános képletű csoport, oxigénatom, RNR általános képletű csoport, kénatom vagy szulfonilcsoport; és ha sem Q, sem M nincs jelen, akkor A közvetlenül X-hez kapcsolódik;
- A jelentése oxigénatom, metiléncsoport, $(CHR)_p$, $(CHR-CHR')_p$, $(CRR')_p$, NR általános képletű csoport, kénatom, szulfonilcsoport vagy egy kötés;
- U jelentése oxigén-, nitrogénatom vagy metiléncsoport;
- E jelentése metiléncsoport, nitrogénatom, CR általános képletű csoport vagy egy A-hoz, L-hez vagy G-hez kapcsolódó kettős kötés;
- az adott esetben jelenlévő G jelentése $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$ vagy $(CRR')_p$ általános képletű csoport; és ha G nincs jelen, akkor J jelen van, és E közvetlenül azon szénatomhoz kapcsolódik, amelyhez G kapcsolódna;
- az adott esetben jelenlévő J jelentése $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$ vagy $(CRR')_p$ általános képletű csoport, szulfonil-, iminocsoport, NR általános képletű csoport vagy oxigénatom; és ha J nincs jelen, akkor G van jelen, és L közvetlenül a nitrogénatomhoz kapcsolódik;
- az adott esetben jelenlévő L jelentése metilidéncsoport, CR általános képletű csoport, oxigén-, kénatom vagy NR általános

képletű csoport; és ha L nincs jelen, akkor M vagy jelen van, vagy nincs, és ha M jelen van, L pedig nincs jelen, akkor M közvetlenül és a többi szubsztituenstől függetlenül E-hez kapcsolódik, és J közvetlenül és a többi szubsztituenstől függetlenül E-hez kapcsolódik;

az adott esetben jelenlévő M jelentése oxigénatom, NR általános képletű csoport, kénatom, szulfonilcsoport, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CHR-CHR')_p$ vagy $(CRR')_p$ általános képletű csoport, amelyekben p értéke 0 és 6 közötti szám;

R és R' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 3-8 szénatomos heterocikloalkil-, alkoxi-, aril-oxi-, alkil-tio-, aril-tio-, amino-, amido-, ciano-, nitrocsoport; cikloalkil-alkil- vagy heterocikloalkil-alkilcsoport, amelyekben a cikloalkilcsoport 3-8 szénatomot és az oxigén-, nitrogén-, kén- és foszforatom közül választott 0-6 atomot, az alkilcsoport pedig 1-6 szénatomot tartalmaz; aril-, heteroaril-, alkil-aril- vagy alkil-heteroaril-csoport; a fenti alkil-, heteroalkil-, alkenil-, heteroalkenil-, heteroaril-, cikloalkil- és heterocikloalkilcsoportok adott esetben szubsztituáltak, ami azt jelenti, hogy az alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, aralkil-, cikloalkil-, heterogyűrűs csoportok, halogénatomok, hidroxil-, tio-, alkoxi-, aril-oxi-, alkil-tio-, aril-tio-, amino-, ciano-, nitro- és szulfonamidocsoportok közül alkalmasan választott egy vagy több szubsztituenst hordoznak;

P^{1a} , P^{1b} , $P^{1'}$ és P^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,

- 1-10 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil-, 2-10 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkenil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 3-8 szénatomos heterogyűrűs csoport; olyan cikloalkil-alkil- vagy heterociklusos-alkil-csoport, amelynek cikloalkil-része 3-8 szénatomból és 0-6 oxigén-, kén-, nitrogén- vagy foszforatomból áll, alkil-része pedig 1-6 szénatomos; aril-, heteroaril-, aril-alkil- vagy heteroaril-alkil-csoport, amelynek alkil-része 1-6 szénatomos; és a fenti alkil-, alkenil-, cikloalkil-, heterogyűrűs, cikloalkil-alkil- és heterociklusos-alkil-csoportok adott esetben R"-vel szubsztituáltak; P^{1a} és P^{1b} adott esetben egymással összekapcsolódva egy spiro- vagy spiroheterogyűrűt képez, amely 0-6 oxigén-, nitrogén-, kén- vagy foszforatomot tartalmaz, és adott esetben R"-vel szubsztituált;
- R" jelentése hidroxil-, alkoxil-, aril-oxil-, tio-, alkil-tio-, aril-tio-, amino-, alkil-amino-, aril-amino-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil-, alkil-szulfonamido-, aril-szulfonamido-, karboxil-, alkoxi-karbonil-, karboxamido-, alkoxi-karbonil-amino, alkoxi-karbonil-oxil-, alkil-ureido-, aril-ureido-csoport, halogénatom, ciano- vagy nitrocsoport, azal a feltétellel, hogy az alkil-, alkoxi- és arilcsoport adott esetben az R" jelentései közül egymástól függetlenül választott további szubsztituenseket hordoz;
- Z jelentése oxigénatom, iminocsoport vagy NR'" általános képzetű csoport;
- R'" jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterociklusos, heterociklusos-alkil-, aril-,

alkil-aril-, aril-alkil-, heteroaril-, alkil-heteroaril- vagy heteroaril-alkil-csoport, azzal a feltétellel, hogy R'" adott esetben egy további R'' szubsztituenst hordoz;

Ar¹ és Ar² jelentése egymástól függetlenül fenilcsoport; 2-piridil-, 3-piridil-, 4-piridil-csoport vagy az ezeknek megfelelő N-oxidok; 2-tiofenil-, 3-tiofenil-, 2-furanil-, 3-furanil-, 2-pirrolil-, 3-pirrolil-, 2-imidazolil-, 3(4)-imidazolil-, 3-(1,2,4-triazolil)-, 5-tetrazolil-; 2-tiazolil-, 4-tiazolil-, 2-oxazolil- vagy 4-oxazolil-csoport, és bármelyikük vagy mindkettő adott esetben R¹-gyel szubsztituált;

R¹ jelentése hidrogénatom, halogénatom, ciano-, nitro-, trifluor-metil-, trialkil-szilil-, egyenes vagy elágazó láncú kis szénatomszámú alkil-, alkenil- vagy alkinil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, aril-, alkil-aril-, aril-alkil-, heteroaril-, hidroxil-, alkoxil-, aril-oxil-, alkoxil-karbonil-oxil-, (alkil-amino)-karbonil-oxil-, merkaptó-, alkil-tio-, aril-tio-, alkil-szulfinil-, heterociklusos-szulfinil-, aril-szulfinil-, heteroaril-szulfinil-, alkil-szulfonil-, heterociklusos-szulfonil-, aril-szulfonil-, heteroaril-szulfonil-, alkil-karbonil-, aril-karbonil-, karboxil-, alkoxil-karbonil-, aril-oxil-karbonil-, heteroaril-oxil-karbonil-, alkil-amino-karbonil-, aril-amino-karbonil-, amino-, alkil-amino-, aril-amino-, alkil-szulfonamido-, aril-szulfonamido-, alkoxil-karbonil-amino-, alkil-ureido- vagy aril-ureido-csoport;

P⁴ jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú alkil-, aril-alkil- vagy arilcsoport; és

$R^{2'}$ jelentése hidrogénatom, ciano-, trifluor-metil-, egyenes vagy elágazó láncú, kis szénatomszámú alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, aril-, alkil-aril-, aril-alkil-, heteroaril-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil-, karboxil-, alkoxi-karbonil-, aril-oxi-karbonil-, alkil-amino-karbonil-, (allil-amino)-karbonil- vagy aril-amino-karbonil-csoport.

R^2 jelentése előnyösen hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkoxi-karbonil- vagy (allil-amino)-karbonil-csoport, és ha $R^{2'}$ jelentése hidrogénatom, akkor U jelentése nitrogénatom, és P^4 jelentése hidrogénatom.

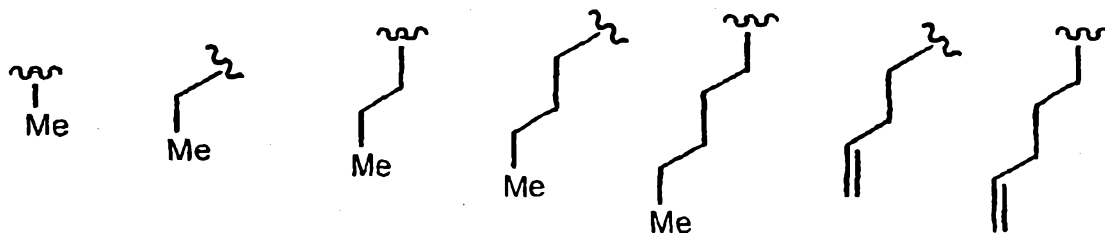
Ar^1 és Ar^2 jelentése előnyösen egymástól függetlenül fenil-, 2-tiofenil-, 2-furanil-, 3(4)-imidazolil-, 3-(1,2,4-triazolil)-, 5-tetrazolil- vagy 2-tiazolil-, még előnyösebben 3-(1,2,4-triazolil)-, 5-tetrazolil- vagy 2-tiazolil-csoport, U jelentése nitrogénatom, és P^4 jelentése hidrogénatom.

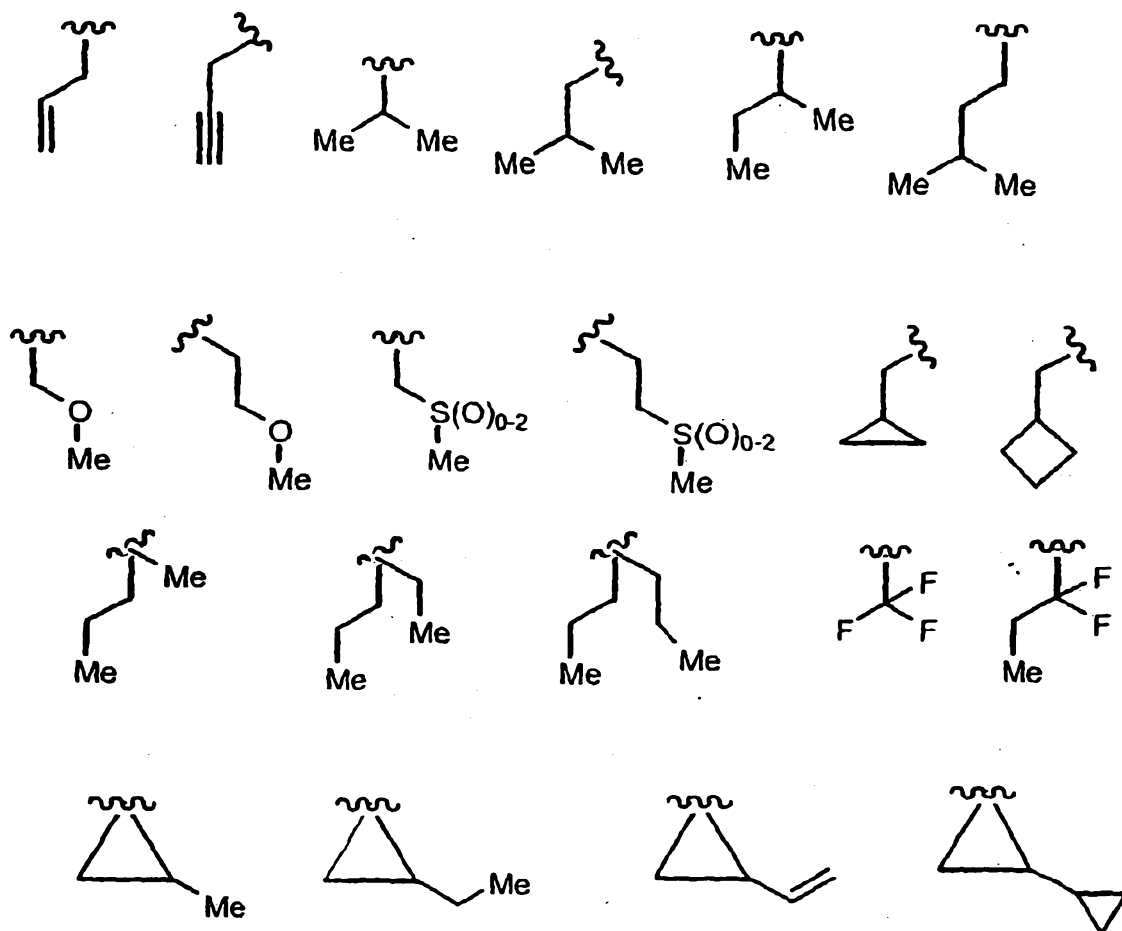
R^1 jelentése előnyösen hidrogénatom, trifluor-metil-, metil-, alkil- vagy alkenilcsoport.

$P^{1'}$ jelentése rendszerint hidrogénatom vagy metilcsoport.

Ha $P^{1'}$ jelentése hidrogénatom, akkor $P^{1'}$ és a szomszédos nitrogénatom és karbonilcsoport előnyösen egy glicin-egység maradékának felel meg.

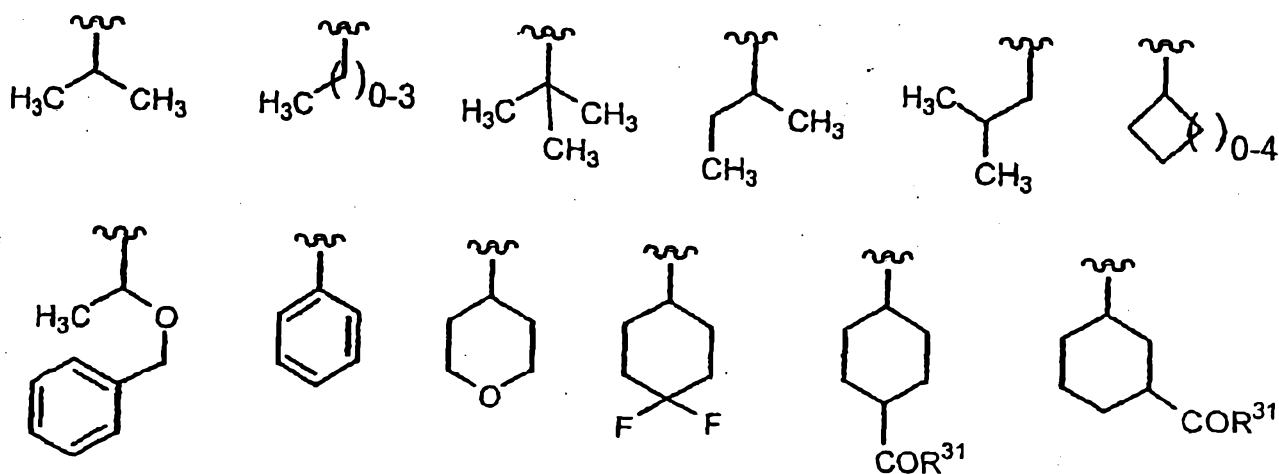
P^{1a} és P^{1b} jelentése előnyösen egymástól függetlenül az alábbi csoportok valamelyike:

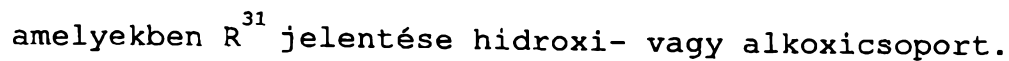




Előnyösen U jelentése nitrogénatom, P^4 jelentése hidrogénatom, és Z jelentése iminocsoport.

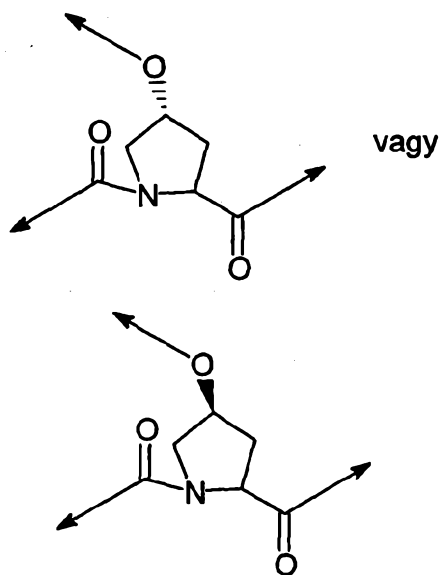
P^3 jelentése előnyösen az alábbi csoportok valamelyike:





Előnyösen Z jelentése iminocsoport, U jelentése nitrogén-atom, és P³ jelentése a fent megadott.

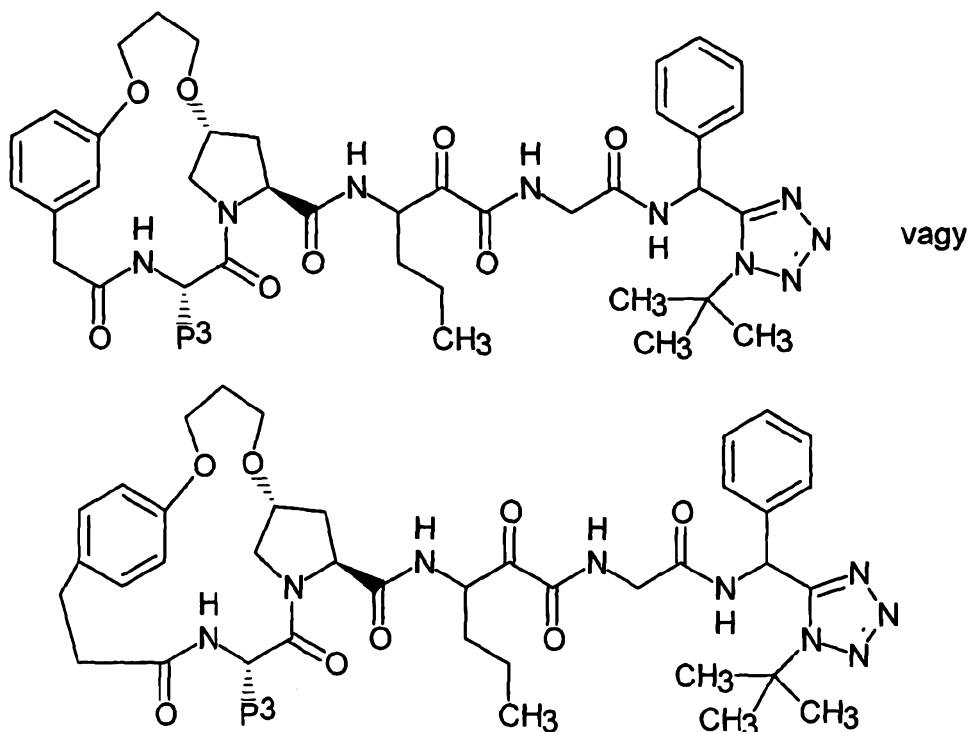
76.860/BE



általános képlettel adható meg.

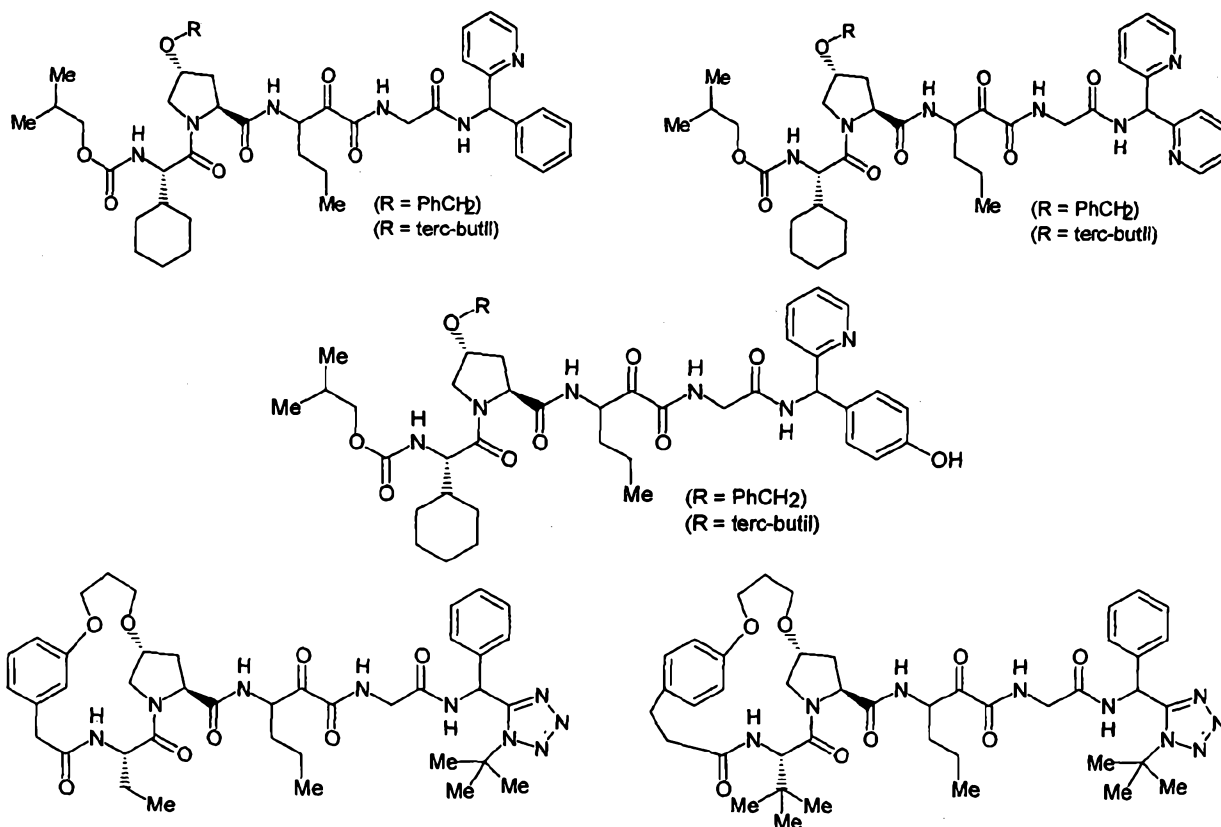
Előnyösen Z jelentése iminocsoport, és U jelentése nitrogén-atom.

A találmány egyik megvalósítását képezik az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó



általános képletű vegyületek, amelyekben P^3 jelentése izopropil-, terc-butil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport.

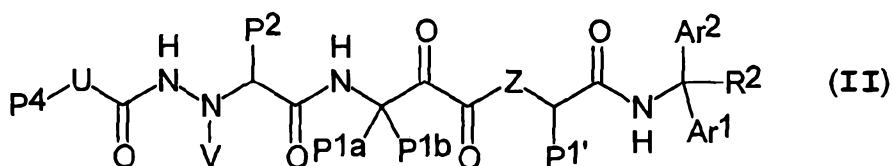
HCV proteáz aktivitást mutató előnyös (I) általános képletű vegyületek az alábbiak:



és valamint enantiomereik, sztereoizomerjeik, tautomer formáik, gyógyászatilag elfogadható sóik vagy szolvátjaik.

A találmány tárgyát az egyik megvalósításban (I) általános képletű vegyületek – mint a HCV proteáz, különösen a HCV NS3/NS4a szerin proteáz inhibitorai – és gyógyászatilag elfogadható származékaik képezik, melyekre a különböző definíciók a fent megadottak.

Egy másik megvalósításában a találmány tárgyát a



általános képletű vegyületek – amelyekben

- P^{1a} , P^{1b} , $P^{1'}$, P^2 és P^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-atom, 1-10 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil-, 2-10 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkenil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 3-8 szénatomos heterogyűrűs csoport; olyan cikloalkil-alkil- vagy heterociklusos-alkil-csoport, amelynek cikloalkil-része 3-8 szénatomból és 0-6 oxigén-, nitrogén-, kén- vagy foszforatomból áll, alkil-része pedig 1-6 szénatomos; aril-, heteroaril-, aril-alkil- vagy heteroaril-alkil-csoport, amelynek alkil-része 1-6 szénatomos; és a fenti alkil-, alkenil-, cikloalkil-, heterogyűrűs, cikloalkil-alkil- és heterociklusos-alkil-csoportok adott esetben R'' -vel szubsztituáltak; P^{1a} és P^{1b} adott esetben egymással összekapcsolódva egy spiro- vagy spiroheterogyűrűt képez, amely 0-6 oxigén-, nitrogén-, kén- vagy foszforatomot tartalmaz, és adott esetben R'' -vel szubsztituált;
- R'' jelentése hidroxil-, alkoxil-, aril-oxil-, tio-, alkil-tio-, aril-tio-, amino-, alkil-amino-, aril-amino-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil-, alkil-szulfonamido-, aril-szulfonamido-, karboxil-, alkoxil-karbonil-, karboxamido-, alkoxil-karbonil-amino-, alkoxil-karbonil-oxil-, alkil-ureido-, aril-ureido-csoport, halogénatom, ciano- vagy nitrocsoport, azal a feltétellel, hogy az alkil-, alkoxil- és arilcsoport adott esetben az R'' jelentései közül egymástól függetlenül választott további szubsztituenseket hordoz;
- Z jelentése oxigénatom, iminocsoport vagy NR''' általános képletű csoport;
- R''' jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, ciklo-

alkil-alkil-, heterociklusos, heterociklusos-alkil-, aril-, alkil-aril-, aril-alkil-, heteroaril-, alkil-heteroaril- vagy heteroaril-alkil-csoport, azzal a feltétellel, hogy R'" adott esetben egy további R" szubsztituenst hordoz;

Ar¹ és Ar² jelentése egymástól függetlenül fenilcsoport; 2-piridil-, 3-piridil-, 4-piridil-csoport vagy az ezeknek megfelelő N-oxidok; 2-tiofenil-, 3-tiofenil-, 2-furanil-, 3-furanil-, 2-pirrolil-, 3-pirrolil-, 2-imidazolil-, 3(4)-imidazolil-, 3-(1,2,4-triazolil)-, 5-tetrazolil-; 2-tiazolil-, 4-tiazolil-, 2-oxazolil- vagy 4-oxazolil-csoport, és bármelyikük vagy mindkettő adott esetben R¹-gyel szubsztituált;

R¹ jelentése hidrogénatom, halogénatom, ciano-, nitro-, trifluor-metil-, trialkil-szilil-, egyenes vagy elágazó láncú kis szénatomszámú alkil-, alkenil- vagy alkinil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, aril-, alkil-aril-, aril-alkil-, heteroaril-, hidroxil-, alkoxil-, aril-oxil-, alkoxil-karbonil-oxil-, (alkil-amino)-karbonil-oxil-, merkaptó-, alkil-tio-, aril-tio-, alkil-szulfinil-, heterociklusos-szulfinil-, aril-szulfinil-, heteroaril-szulfinil-, alkil-szulfonil-, heterociklusos-szulfonil-, aril-szulfonil-, heteroaril-szulfonil-, alkil-karbonil-, aril-karbonil-, karboxil-, alkoxil-karbonil-, aril-oxil-karbonil-, heteroaril-oxil-karbonil-, alkil-amino-karbonil-, aril-amino-karbonil-, amino-, alkil-amino-, aril-amino-, alkil-szulfonamido-, aril-szulfonamido-, alkoxil-karbonil-amino-, alkil-ureido- vagy aril-ureido-csoport;

P⁴ jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú alkil-, aril-alkil- vagy arilcsoport; és

$R^{2'}$ jelentése hidrogénatom, ciano-, trifluor-metil-, egyenes vagy elágazó láncú, kis szénatomszámú alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, aril-, alkil-aril-, aril-alkil-, heteroaril-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil-, karboxil-, alkoxi-karbonil-, aril-oxi-karbonil-, alkil-amino-karbonil- vagy aril-amino-karbonil-csoport;

U jelentése oxigénatom, imino-, metilénecsoport vagy CHR'' általános képletű csoport; és

V jelentése hidrogénatom, metil- vagy kis szénatomszámú alkilcsoport -

és enantiomereik, sztereoizomereik, rotomereik, tautomer formáik, gyógyászatiilag elfogadható sóik, szolvátjaik és származékaik képezik.

Alkalmasak az olyan (II) általános képletű vegyületek, amelyekben $R^{2'}$ jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkoxi-karbonil- vagy (allil-amino)-karbonil-csoport.

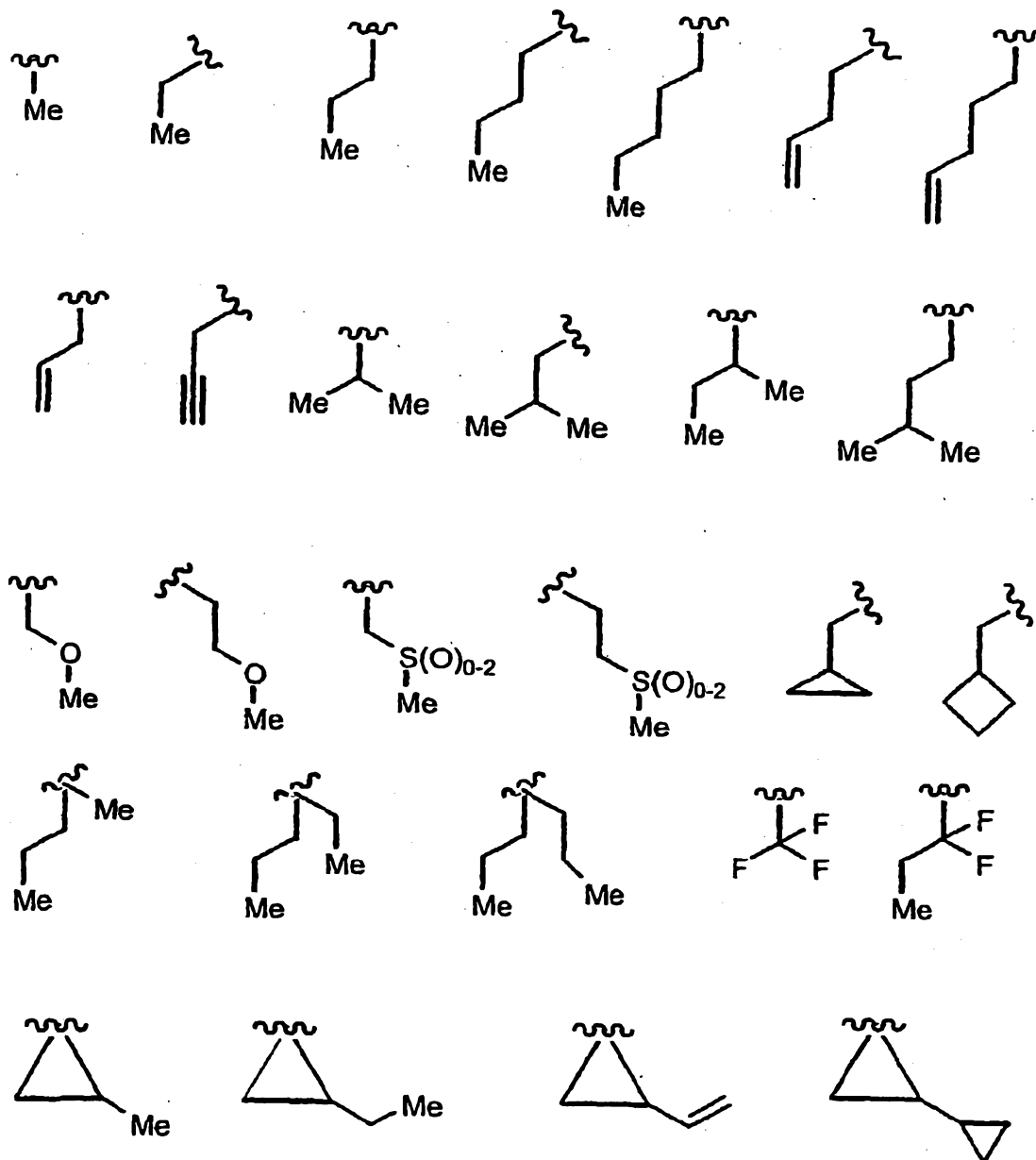
A (II) általános képletű vegyületben Ar^1 és Ar^2 jelentése előnyösen egymástól függetlenül fenil-, 2-tiofenil-, 2-furanil-, 3-furanil-, 3(4)-imidazolil-, 3-(1,2,4-triazolil)-, 5-tetrazolil- vagy 2-tiazolil-csoport.

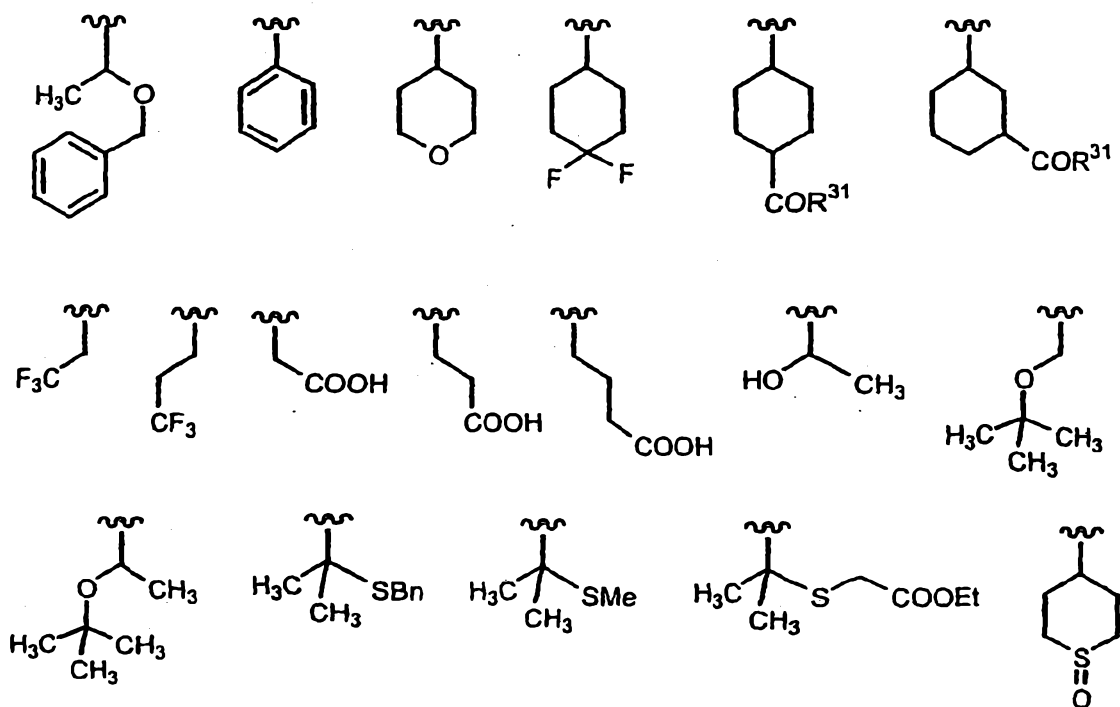
Még előnyösebben Ar^2 jelentése fenilcsoport, Ar^1 jelentése pedig 3-(1,2,4-triazolil)-, 5-tetrazolil- vagy 2-tiazolil-csoport.

A (II) általános képletű vegyületben előnyösen R^1 jelentése hidrogénatom, trifluor-metil-, metil-, alkil- vagy alkenilcsoport, és P^1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

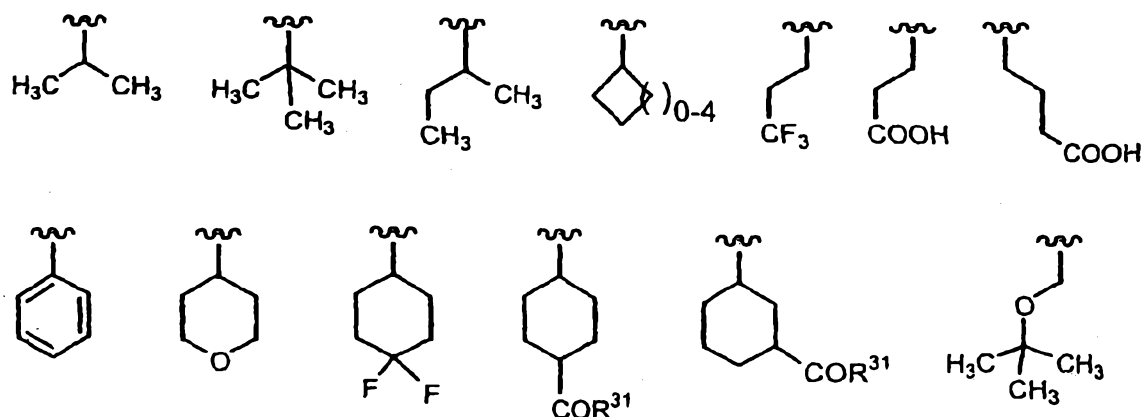
P^1 jelentése előnyösen hidrogénatom, így P^1 és a szomszédos

A (II) általános képletű vegyületben P^{1a} és P^{1b} jelentése előnyösen az alábbi csoportok valamelyike:



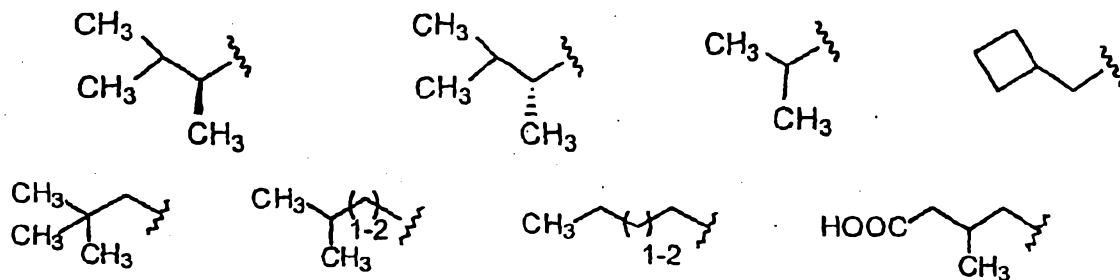


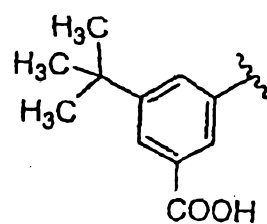
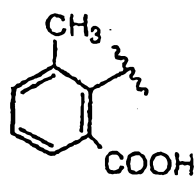
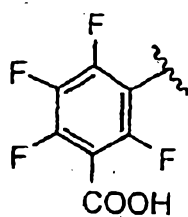
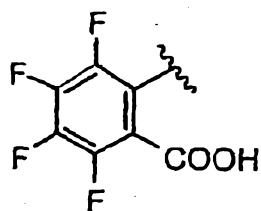
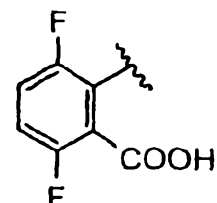
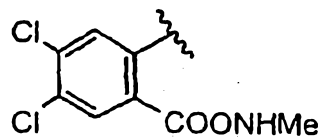
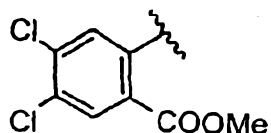
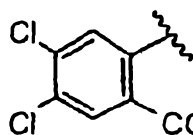
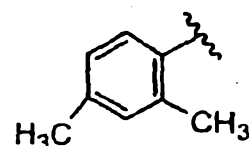
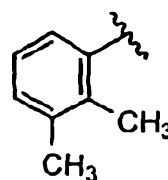
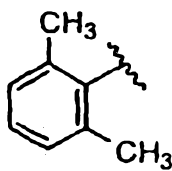
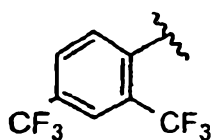
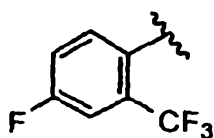
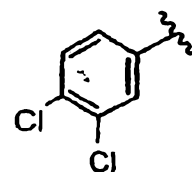
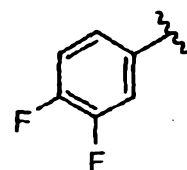
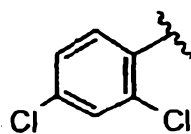
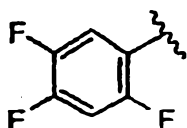
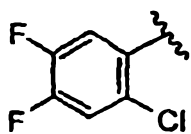
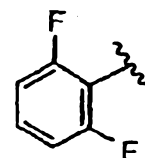
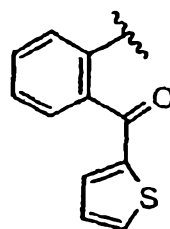
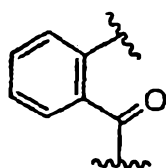
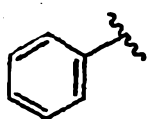
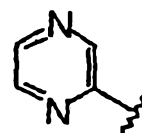
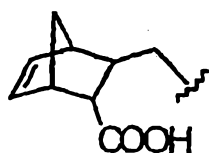
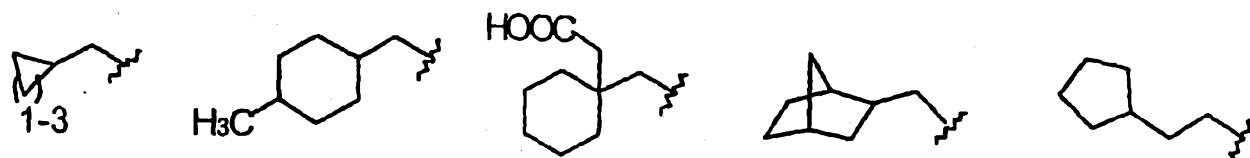
ahol R^{31} jelentése hidroxil- vagy alkoxycsoport, vagy még előnyösebben az alábbi csoportok valamelyike:

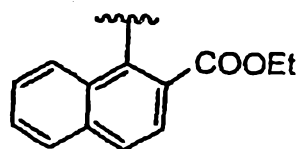
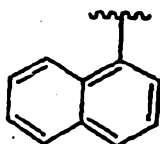
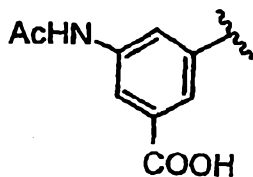


Előnyösen a (II) általános képletű vegyületben U jelentése nitrogénatom, és P^4 jelentése alkil- vagy aralkilcsoport, még előnyösebben U jelentése oxigénatom vagy metilénecsoprt.

P^4 jelentése az alábbi csoportok valamelyike:



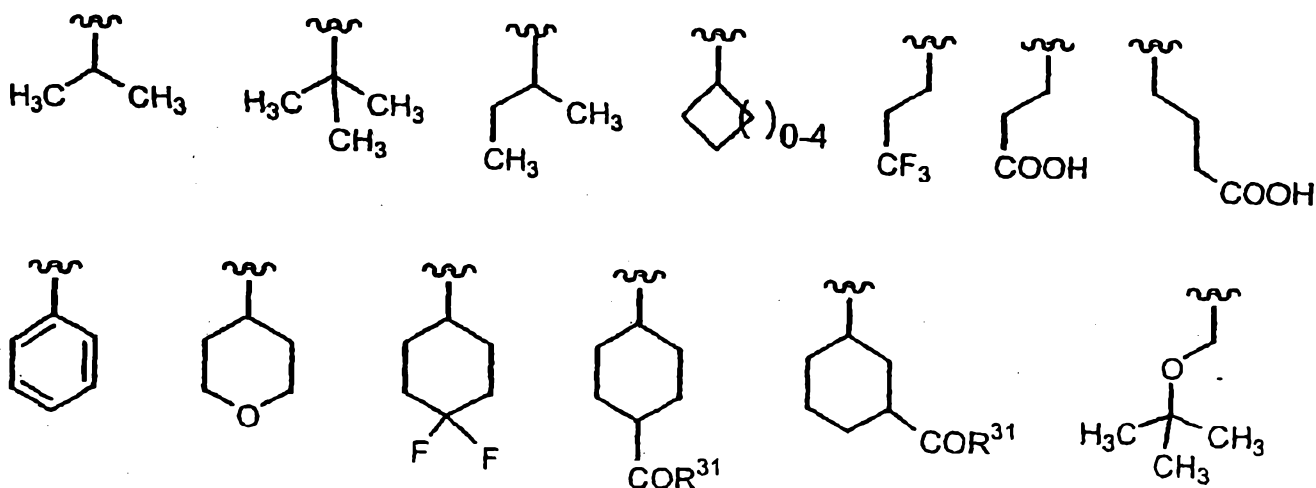




Alkalmasak az olyan (II) általános képletű vegyületek, amelyekben U jelentése metilénecsoport, és P^4 jelentése fenilcsoport, vagy U jelentése oxigénatom, és P^4 jelentése metil-, terc-butil-, izobutil- vagy 2,3-dimetil-propil-csoport.

A (II) általános képletű vegyületben P^2 és P^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, egyenes láncú alkil-, elágazó láncú alkilcsoport vagy aralkilcsoport, így P^2 és P^3 a szomszédos nitrogénatommal és karbonilcsoporttal egy α -aminosav maradékának megfelelő csoportot képez.

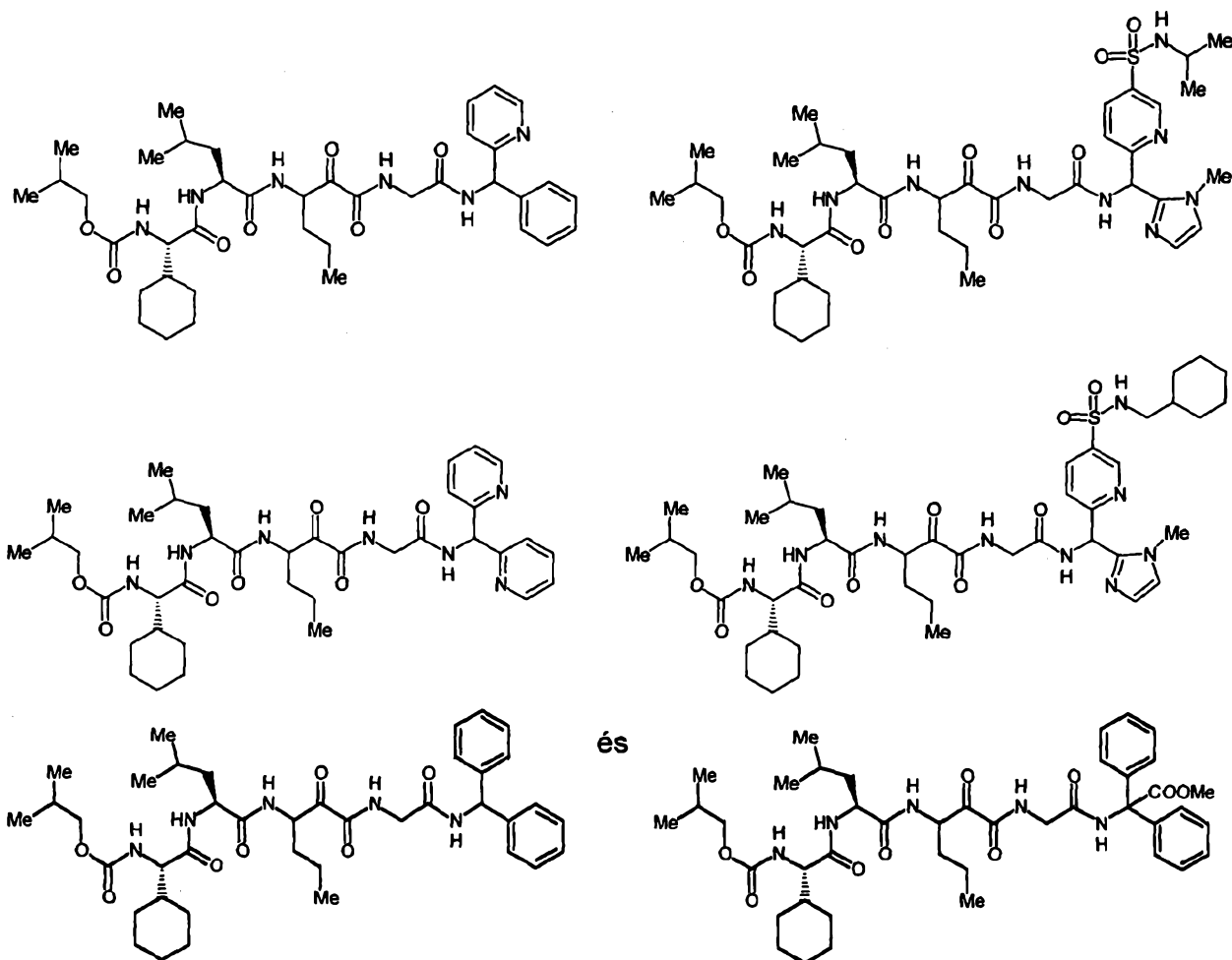
P^3 jelentése előnyösen az alábbi csoportok egyike:



Alkalmasak az olyan (II) általános képletű vegyületek, amelyekben P^3 jelentése izopropil-, terc-butil-, izobutil- vagy ciklohexil-csoport.

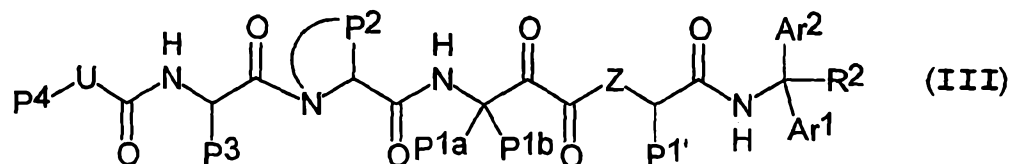
A (II) általános képletű vegyületben V jelentése előnyösen hidrogénatom.

A HCV proteáz inhibitor aktivitást mutató (II) általános képletű vegyületek közül előnyösek a



képletű vegyületek, beleértve enantiomereiket, sztereoizomereiket, tautomer formáikat és gyógyászatilag elfogadható sóikat vagy szolvátjaikat is.

Egy másik megvalósításban a találmány tárgyát képezik a



általános képletű vegyületek mint a HCV proteáz, különösen a HCV NS3/NS4a szerin proteáz inhibitorai – amelyekben

P^{1a} , P^{1b} , $P^{1'}$ és P^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,

1-10 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil-, 2-10

szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkenil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 3-8 szénatomos heterogyűrűs csoport; olyan cikloalkil-alkil- vagy heterociklusos-alkil-csoport, amelynek cikloalkil-része 3-8 szénatomból és 0-6 oxigén-, kén-, nitrogén- vagy foszforatomból áll, alkil-része pedig 1-6 szénatomos; aril-, heteroaril-, aril-alkil- vagy heteroaril-alkil-csoport, amelynek alkil-része 1-6 szénatomos; és a fenti alkil-, alkenil-, cikloalkil-, heterogyűrűs, cikloalkil-alkil- és heterociklusos-alkil-csoportok adott esetben R''-vel szubsztituáltak; P^{1a} és P^{1b} adott esetben egymással összekapcsolódva egy spiro- vagy spiroheterogyűrűt képez, amely 0-6 oxigén-, nitrogén-, kén- vagy foszforatomot tartalmaz, és adott esetben R''-vel szubsztituált;

R'' jelentése hidroxil-, alkoxil-, aril-oxil-, tio-, alkil-tio-, aril-tio-, amino-, alkil-amino-, aril-amino-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil-, alkil-szulfonamido-, aril-szulfonamido-, karboxil-, alkoxil-karbonil-, karboxamido-, alkoxil-karbonil-amino, alkoxil-karbonil-oxil-, alkil-ureido-, aril-ureido-csoport, halogénatom, ciano- vagy nitrocsoport, azaz a feltétellel, hogy az alkil-, alkoxil- és arilcsoport adott esetben az R'' jelentései közül egymástól függetlenül választott további szubsztituenseket hordoz;

Z jelentése oxigénatom, iminocsoport vagy NR''' általános képletű csoport;

R''' jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterociklusos, heterociklusos-alkil-, aril-, alkil-aril-, aril-alkil-, heteroaril-, alkil-heteroaril-

vagy heteroaril-alkil-csoport, azzal a feltétellel, hogy R'" adott esetben egy további R" szubsztituenst hordoz;

Ar¹ és Ar² jelentése egymástól függetlenül fenilcsoport; 2-piridil-, 3-piridil-, 4-piridil-csoport vagy az ezeknek megfelelő N-oxidok; 2-tiofenil-, 3-tiofenil-, 2-furanil-, 3-furanil-, 2-pirrolil-, 3-pirrolil-, 2-imidazolil-, 3(4)-imidazolil-, 3-(1,2,4-triazolil)-, 5-tetrazolil-, 2-tiazolil-, 4-tiazolil-, 2-oxazolil- vagy 4-oxazolil-csoport, és bármelyikük vagy mindkettő adott esetben R¹-gyel szubsztituált;

R¹ jelentése hidrogénatom, halogénatom, ciano-, nitro-, trifluor-metil-, trialkil-szilil-, egyenes vagy elágazó láncú kis szénatomszámú alkil-, alkenil- vagy alkinil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, aril-, alkil-aril-, aril-alkil-, heteroaril-, hidroxil-, alkoxil-, aril-oxil-, alkoxil-karbonil-oxil-, (alkil-amino)-karbonil-oxil-, merkaptó-, alkil-tio-, aril-tio-, alkil-szulfonil-, heterociklusos-szulfonil-, aril-szulfonil-, heteroaril-szulfonil-, alkil-szulfonil-, heterociklusos-szulfonil-, aril-szulfonil-, heteroaril-szulfonil-, alkil-karbonil-, aril-karbonil-, karboxil-, alkoxil-karbonil-, aril-oxil-karbonil-, heteroaril-oxil-karbonil-, alkil-amino-karbonil-, aril-amino-karbonil-, amino-, alkil-amino-, aril-amino-, alkil-szulfonamido-, aril-szulfonamido-, alkoxil-karbonil-amino-, alkil-ureido- vagy aril-ureido-csoport;

P⁴ jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú alkil-, aril-alkil- vagy arilcsoport; és

R² jelentése hidrogénatom, ciano-, trifluor-metil-, egyenes

vagy elágazó láncú, kis szénatomszámú alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, aril-, alkil-aril-, aril-alkil-, heteroaril-, alkilszulfonil-, arilszulfonil-, karboxi-, alkoxi-karbonil-, aril-oxi-karbonil-, alkil-amino-karbonil- vagy aril-amino-karbonil-csoport;

U jelentése oxigénatom, imino-, metilénecsoport vagy CHR" általános képletű csoport; és

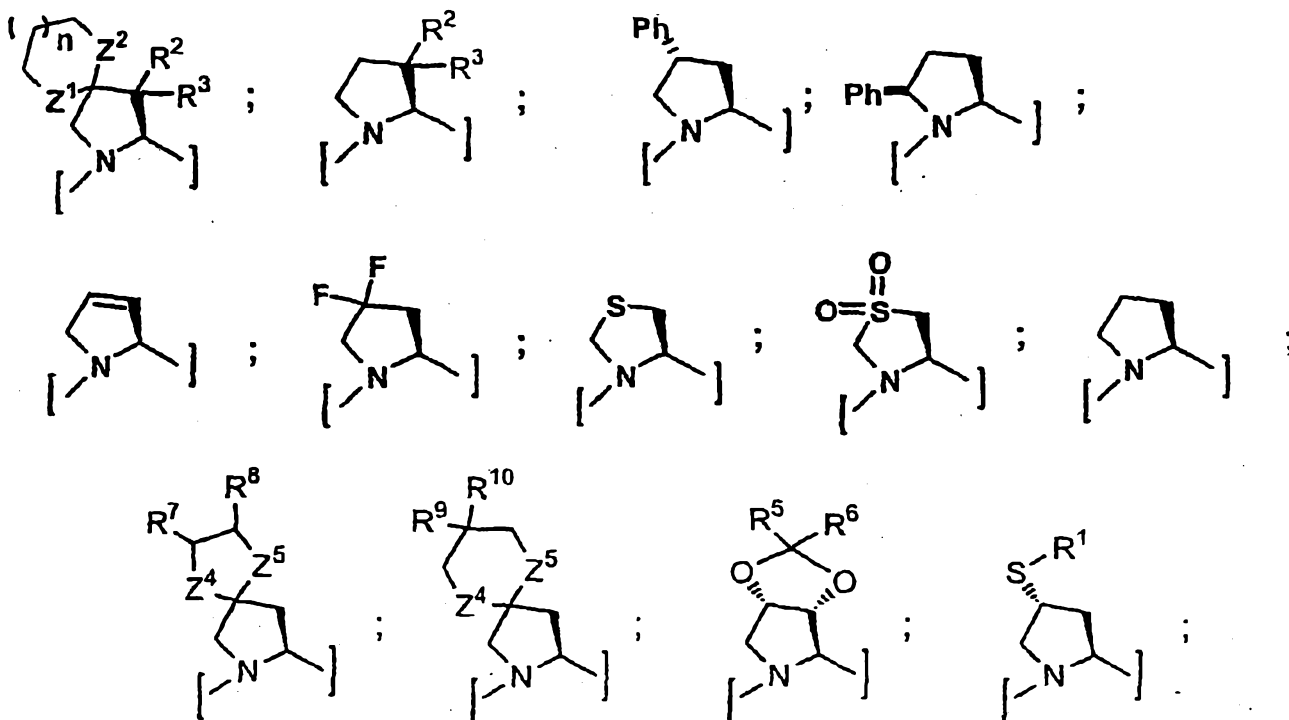
a

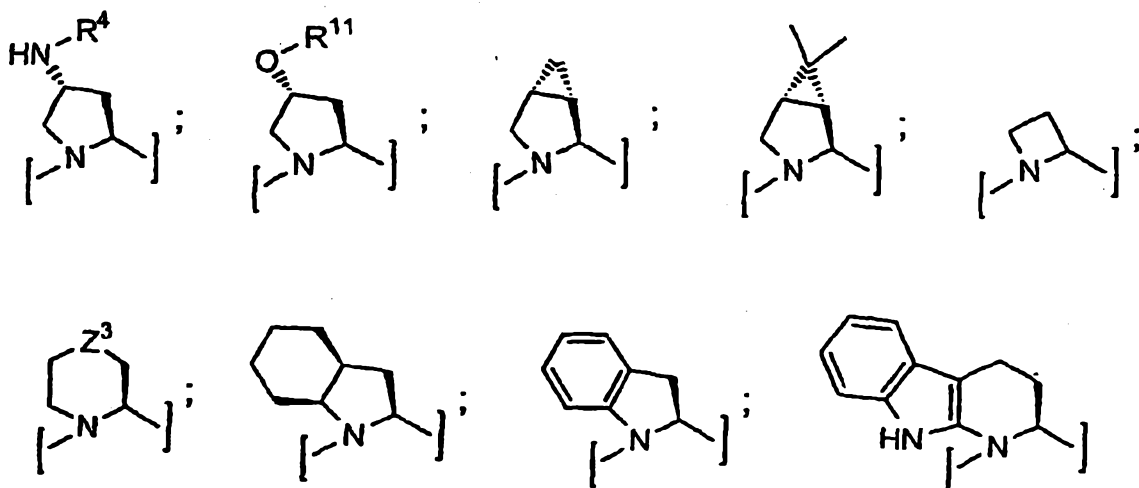


általános képletű molekularész olyan gyűrűs szerkezetet jelent, amely a gyűrű részeként karbonilcsoportot nem tartalmaz – és gyógyászatilag elfogadható sóik.

A (IV) általános képletű molekularész előnyösen egy öt- vagy hattagú gyűrű.

A (IV) általános képletű molekularész előnyösen az alábbiak közül választott szerkezeti egység:





a képletekben

$n = 0, 1, 2$ vagy 3 ; és

$R^2 = R^3 =$ hidrogénatom; vagy $R^2 = 1-6$ szénatomos egyenes láncú alkilcsoport vagy cikloalkilcsoport, és $R^3 =$ hidrogénatom;

$R^4 =$ alkil-karbonil-csoport (egyenes láncú vagy gyűrűs $1-6$ szénatomos), aril-karbonil-, alkil-karbonil-oxi- vagy aril-karbonil-oxi-csoport;

$R^5 =$ hidrogénatom, és $R^6 = 1-3$ szénatomos alkilcsoport; vagy $R^6 =$ hidrogénatom, és $R^5 = 1-3$ szénatomos alkilcsoport;

$R^7 =$ hidrogénatom, és $R^8 = 1-3$ szénatomos alkilcsoport vagy hidroximetil-csoport; vagy $R^8 =$ hidrogénatom, és $R^5 = 1-3$ szénatomos alkilcsoport vagy hidroximetil-csoport;

$R^9 = R^{10} = 1-3$ szénatomos alkilcsoport; vagy $R^9 =$ hidrogénatom, és $R^{10} = 1-3$ szénatomos alkilcsoport, metil-karbonil-oxi-, karboxil- vagy hidroximetil-csoport; vagy $R^{10} =$ hidrogénatom, és $R^9 = 1-3$ szénatomos alkilcsoport, metil-karbonil-oxi-, karboxil- vagy hidroximetil-csoport;

$R^{11} = 1-6$ szénatomos egyenes vagy elágazó láncú, vagy gyűrűs alkilcsoport vagy adott esetben szubsztituált aril-metil-csoport;

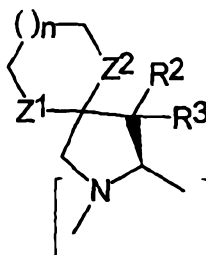
X^1 = hidrogénatom, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil- vagy adott esetben szubsztituált aril-metil-csoport;

$Z^1 = Z^2$ = kén- vagy oxigénatom; Z^1 = kénatom, és Z^2 = oxigénatom; vagy Z^1 = oxigénatom, és Z^2 = kénatom; vagy Z^1 = metiléncsoport, és Z^2 = oxigénatom; vagy Z^1 = oxigénatom, és Z^2 = metiléncsoport; vagy Z^1 = kénatom, és Z^2 = metiléncsoport; vagy Z^1 metiléncsoport, és Z^2 = kénatom;

Z^3 = metiléncsoport, kénatom, szulfonil-, imino- vagy NR^4 általános képletű csoport; és

$Z^4 = Z^5$ = kén- vagy oxigénatom.

Ez a gyűrűs molekularész előnyösen egy



általános képletű csoport, amelyben Z^1 és Z^2 jelentése kénatom, R^2 és R^3 jelentése hidrogénatom és n értéke 1 vagy 2.

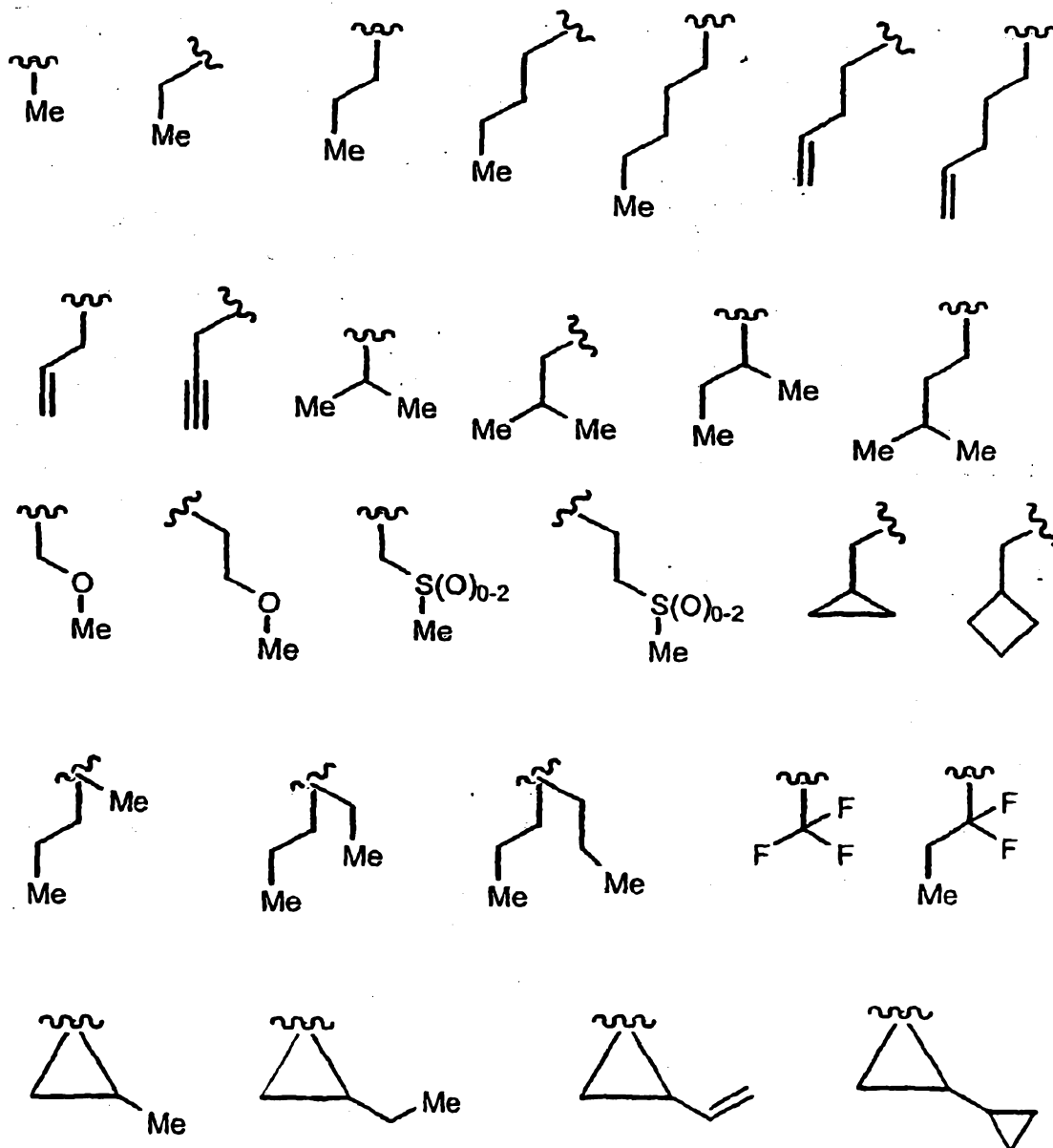
Alkalmasak az olyan (III) általános képletű vegyületek, amelyekben $R^{2'}$ jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkoxi-karbonil- vagy (allil-amino)-karbonil-csoport, és Ar^1 és Ar^2 jelentése egymástól függetlenül fenil-, 2-tiofenil-, 2-furanil-, 3-furanil-, 3(4)-imidazolil-, 3-(1,2,4-triazolil)-, 5-tetrazolil- vagy 2-tiazolil-csoport.

Előnyösen Ar^2 jelentése fenilcsoport, és Ar^1 jelentése 3-(1,2,4-triazolil)-, 5-tetrazolil- vagy 2-tiazolil-csoport.

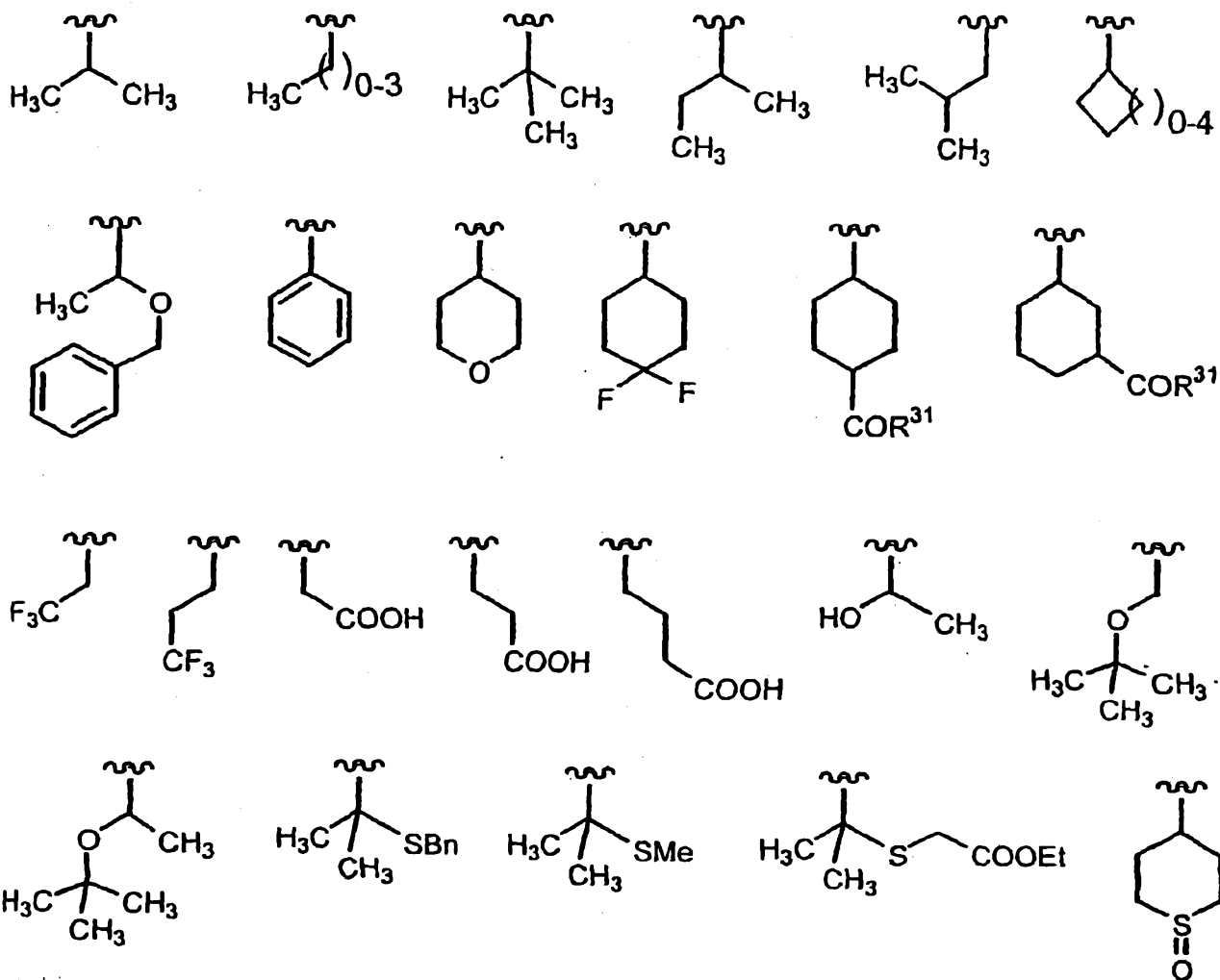
A találmány egyik megvalósítását képezik az olyan (III) általános képletű vegyületek, amelyeknek (IV) általános képletű

résében R^1 jelentése hidrogénatom, trifluor-metil-, alkil- vagy alkenilcsoport, és P^1 jelentése hidrogénatom, fluoratom vagy metilcsoport. Egy másik megvalósításban $P1'$ jelentése hidrogénatom, így $P1'$ a szomszédos nitrogénatommal és karbonilcsoporttal egy glicin-egységnek megfelelő savmaradékot képez.

A találmány egy további megvalósítását képezik az olyan (III) általános képletű vegyületek, amelyekben P^{1a} és P^{1b} , az alábbiak közül választott:

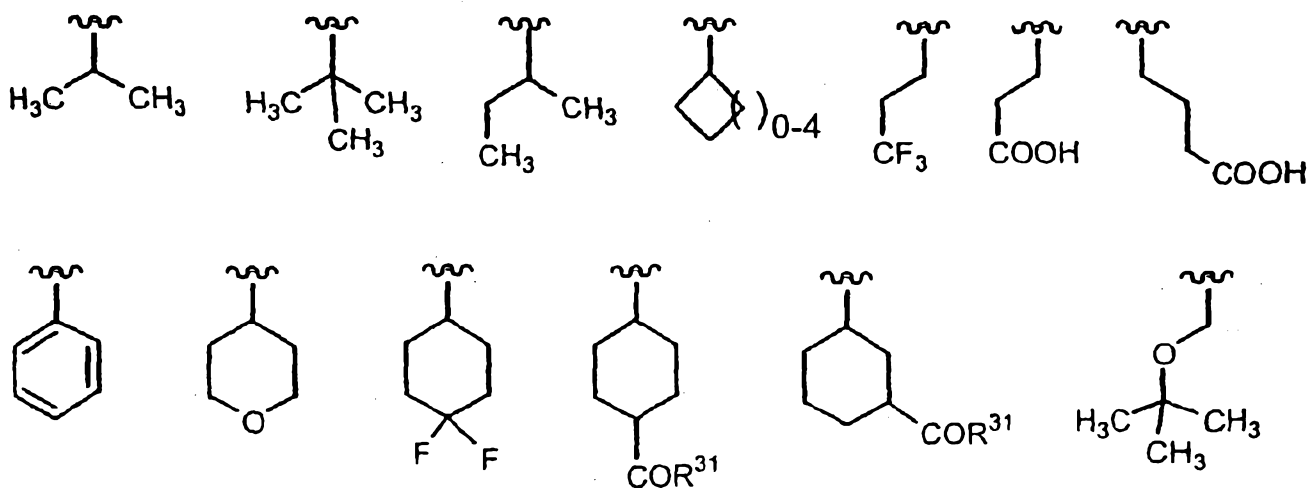


P^3 pedig az alábbiak közül választott csoport:



ahol R^{31} jelentése hidroxil- vagy alkoxycsoport.

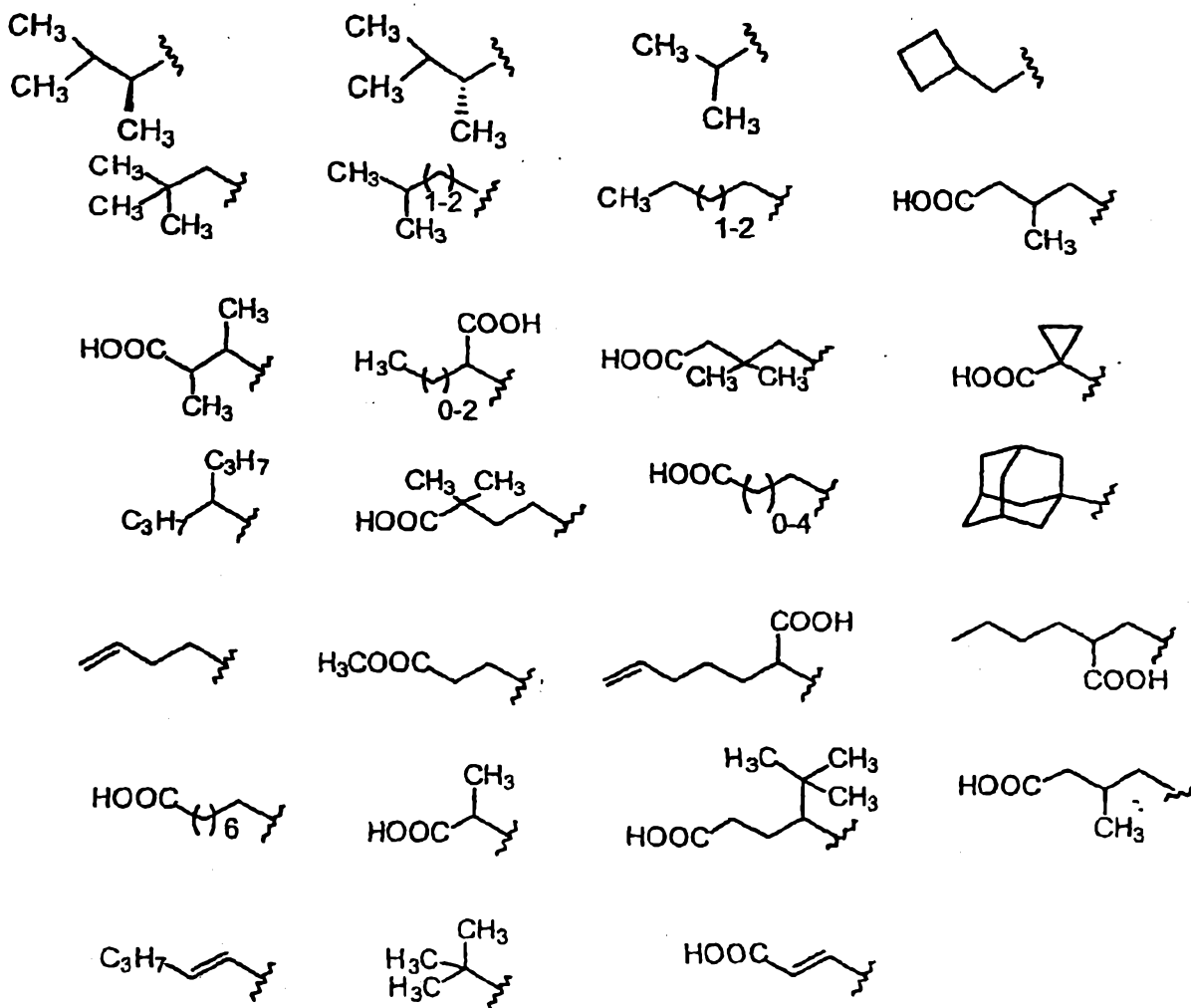
A találmány egy további megvalósítását képezik az olyan (III) általános képletű vegyületek, amelyeknek (IV) általános képletű részében R^3 jelentése az alábbiak közül választott csoport:

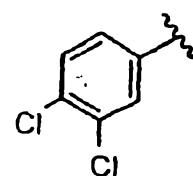
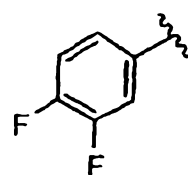
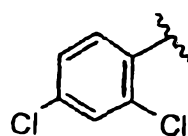
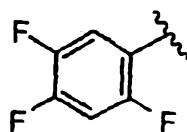
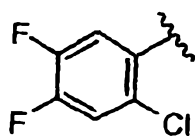
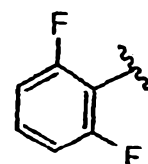
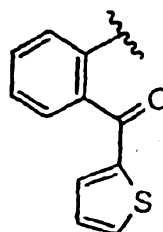
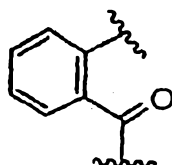
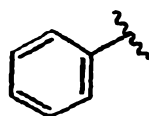
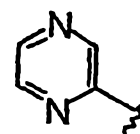
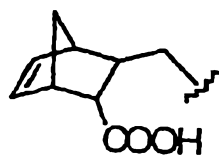
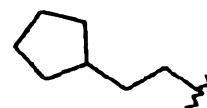
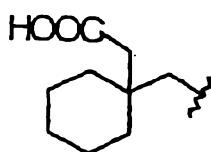
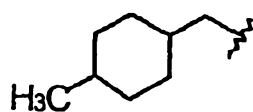
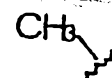
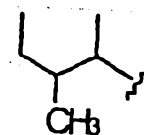
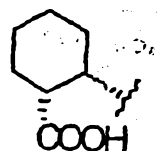
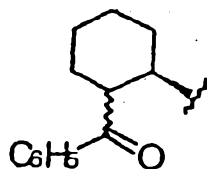
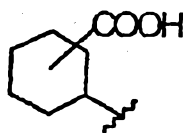
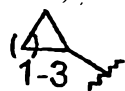
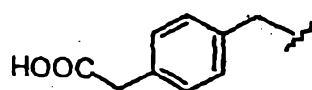
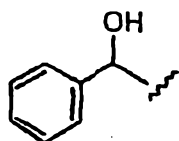
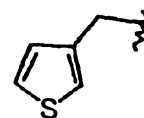
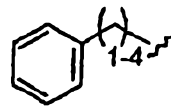
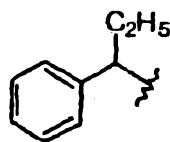
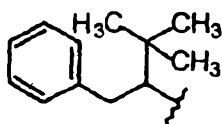
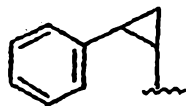
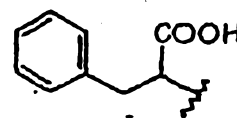
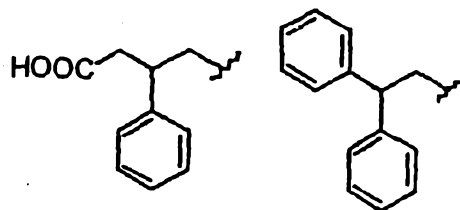
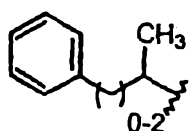
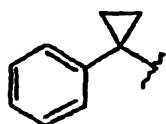


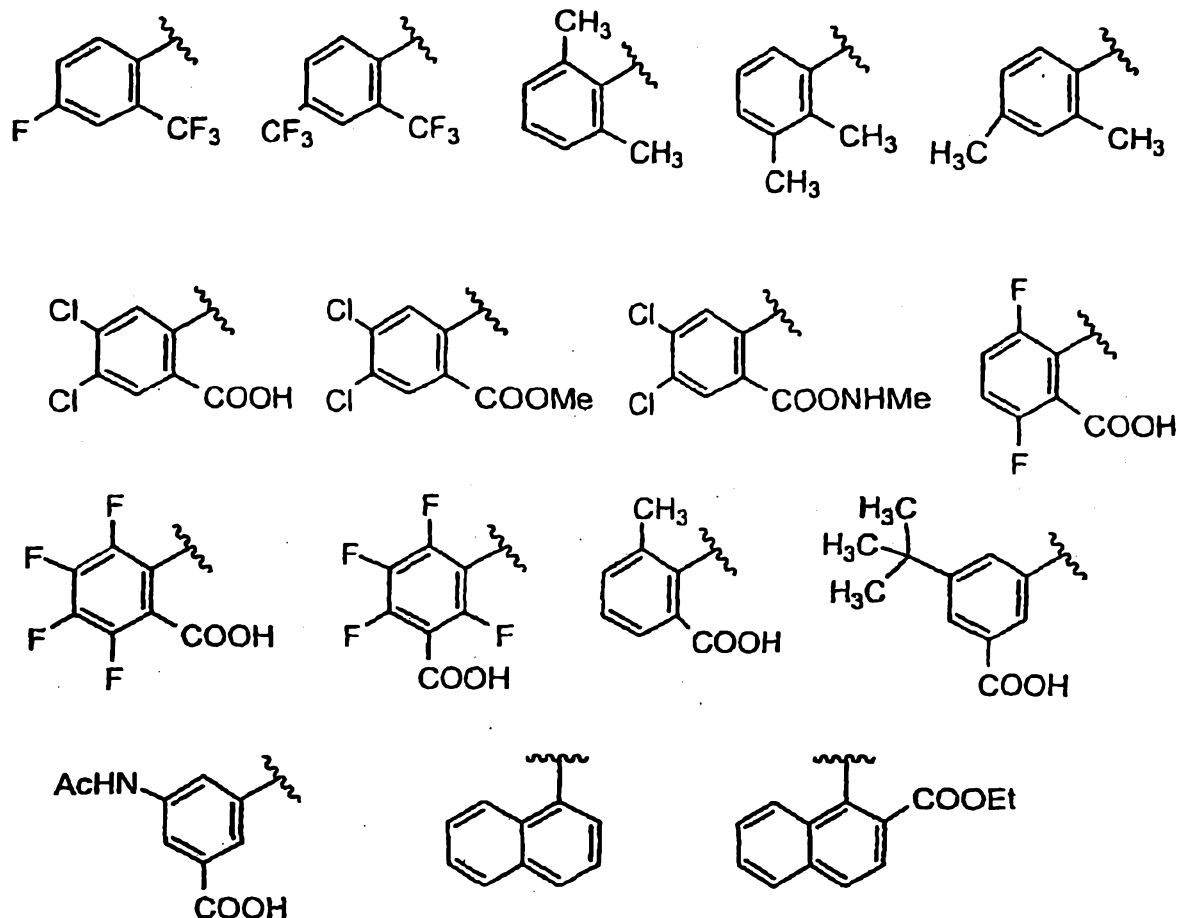
A találmány egy még további megvalósítását képezik az olyan (III) általános képletű vegyületek, amelyekben U jelentése oxigénatom vagy metilénecsoport.

A találmány még további megvalósítását képezik az olyan (III) általános képletű vegyületek, amelyeknek (IV) általános képletű részében U jelentése iminocsoport vagy oxigénatom, és P^4 jelentése alkil- vagy aralkilcsoport.

A találmány még további megvalósítását képezik az olyan (III) általános képletű vegyületek, amelyeknek (IV) általános képletű részében P^4 jelentése az alábbi csoportok valamelyike:

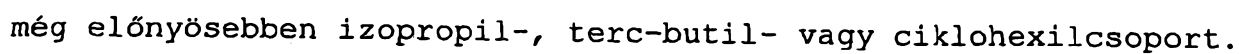


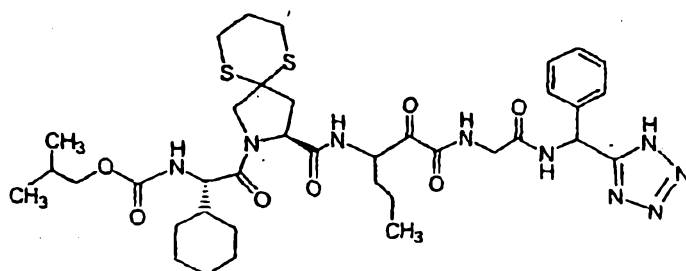
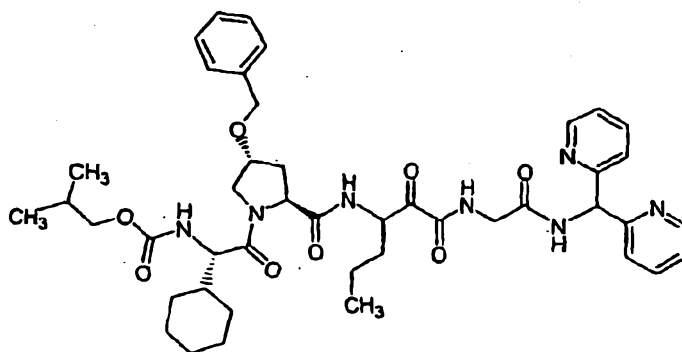
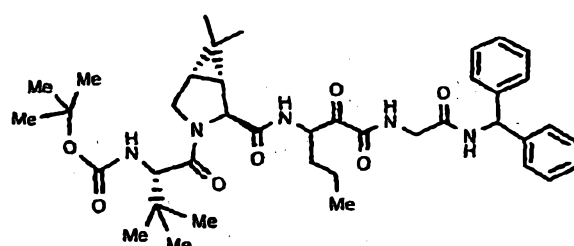
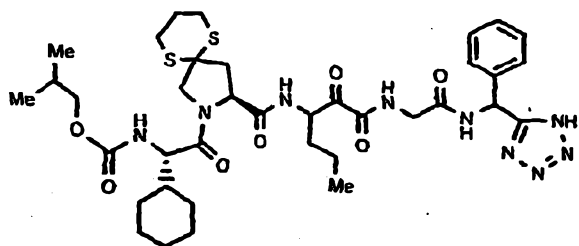
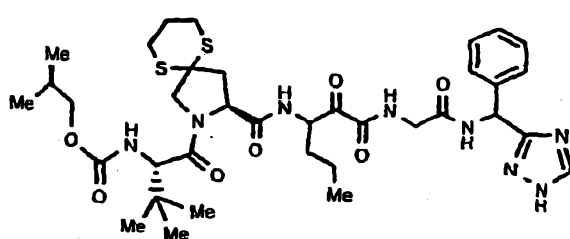
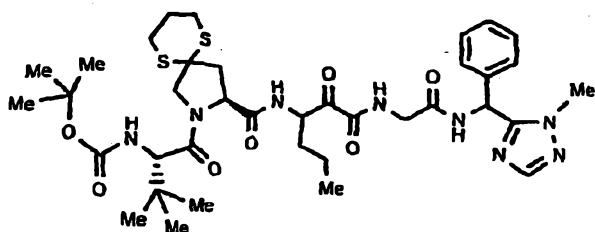
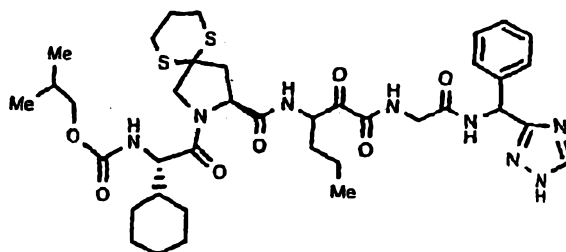
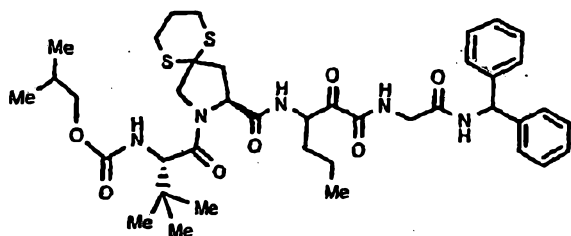
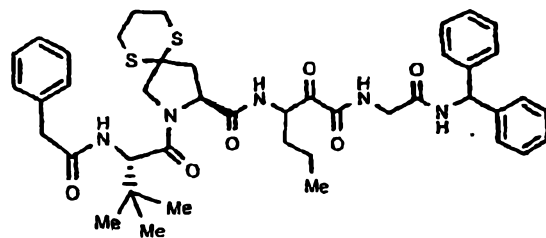
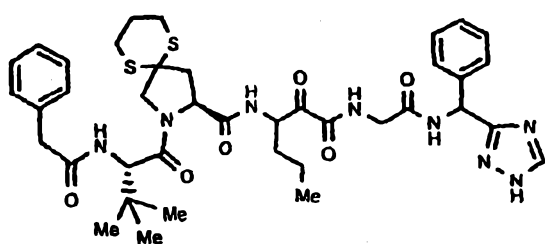


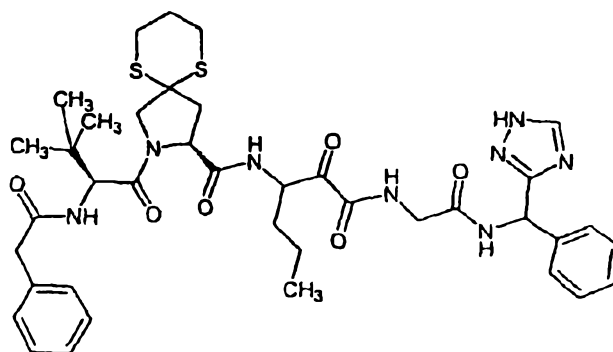
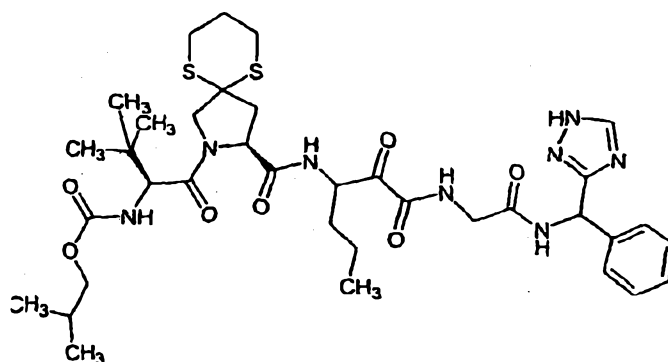
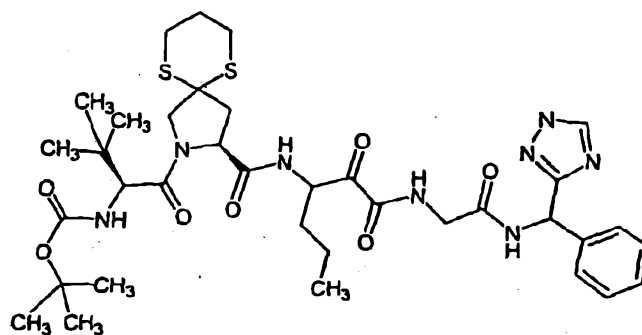
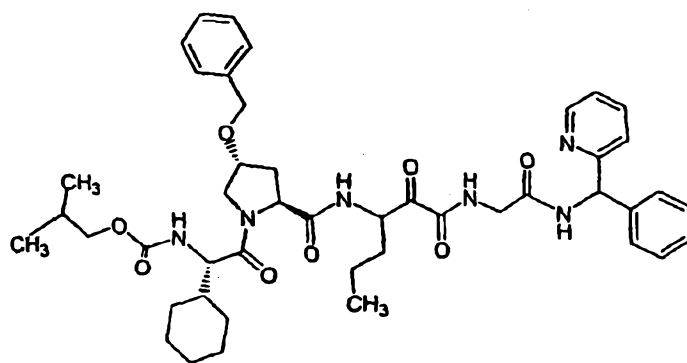


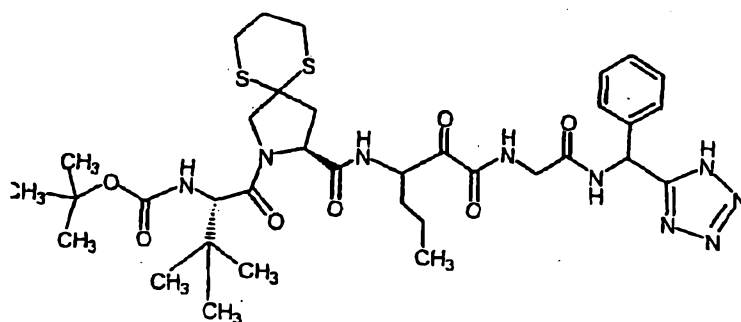
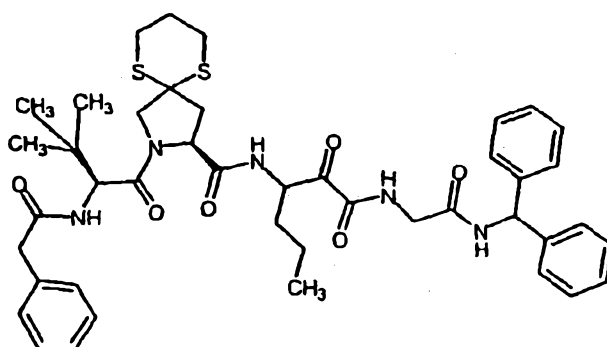
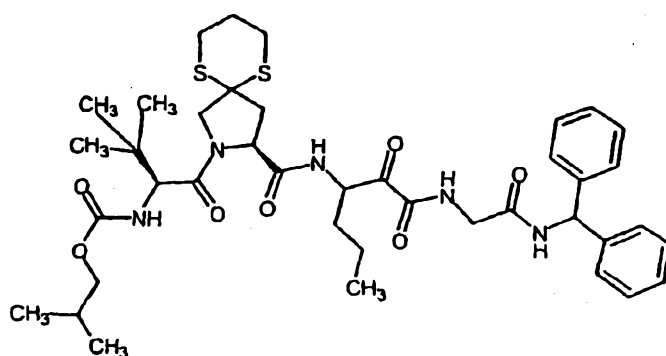
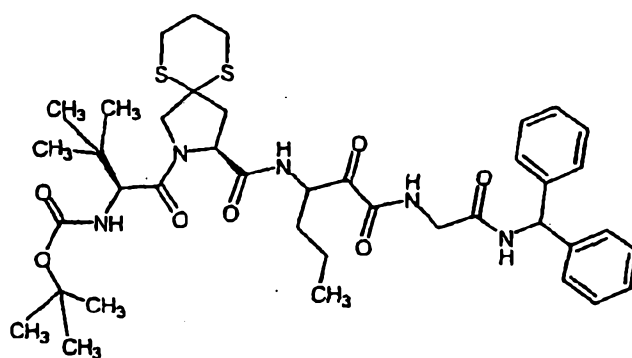
Előnyösen a (IV) általános képletű részben U jelentése metilénecsoport, és P^4 jelentése fenilcsoport, vagy U jelentése oxigénatom, és P^4 jelentése metil-, terc-butil-, izobutil- vagy 2,3-dimetil-propil-csoport.

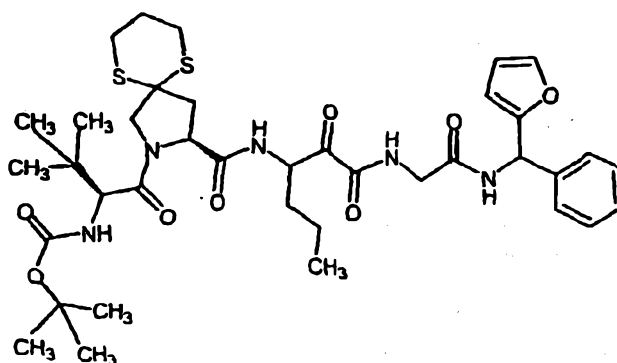
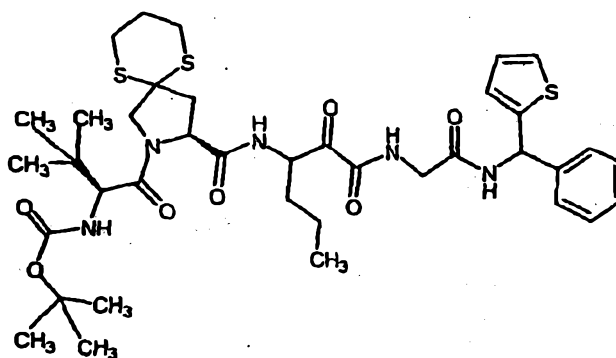
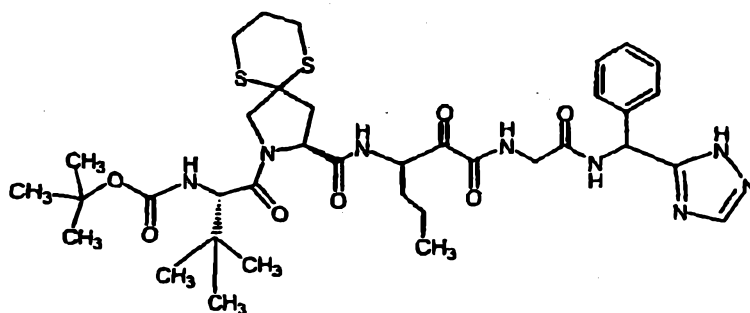
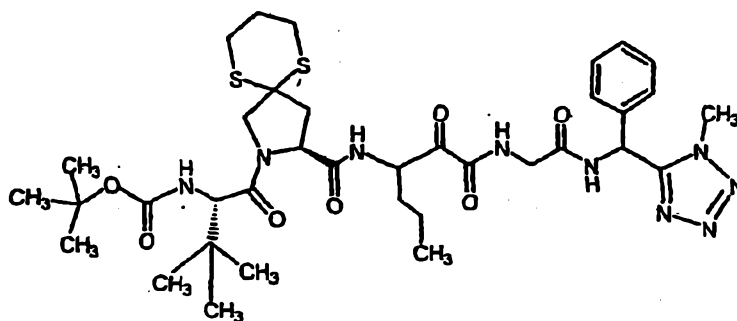
Alkalmasak az olyan (III) általános képletű vegyületek, amelyek (IV) általános képletű részében P^2 és P^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, egyenes láncú alkil, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport vagy aralkilcsoport, így P^2 vagy P^3 jelentése a szomszédos nitrogénatommal és karbonilcsoporttal együtt egy α -aminosavmaradéknak felel meg. P^3 jelentése előnyösen az alábbiak közül választott csoport:

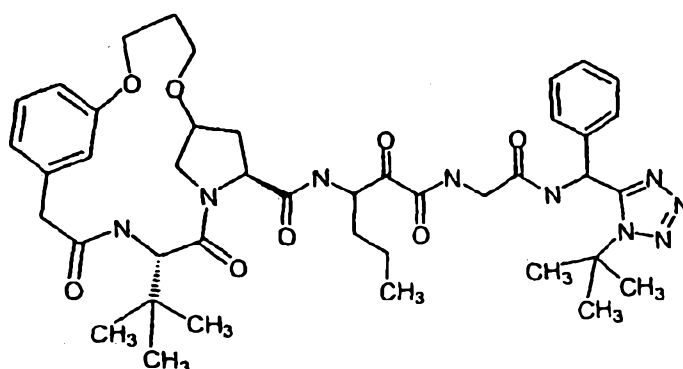
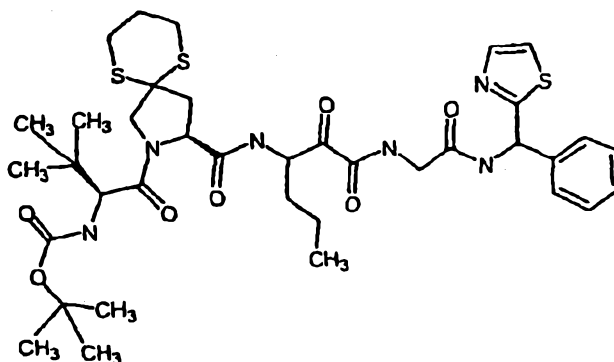
[illegible]





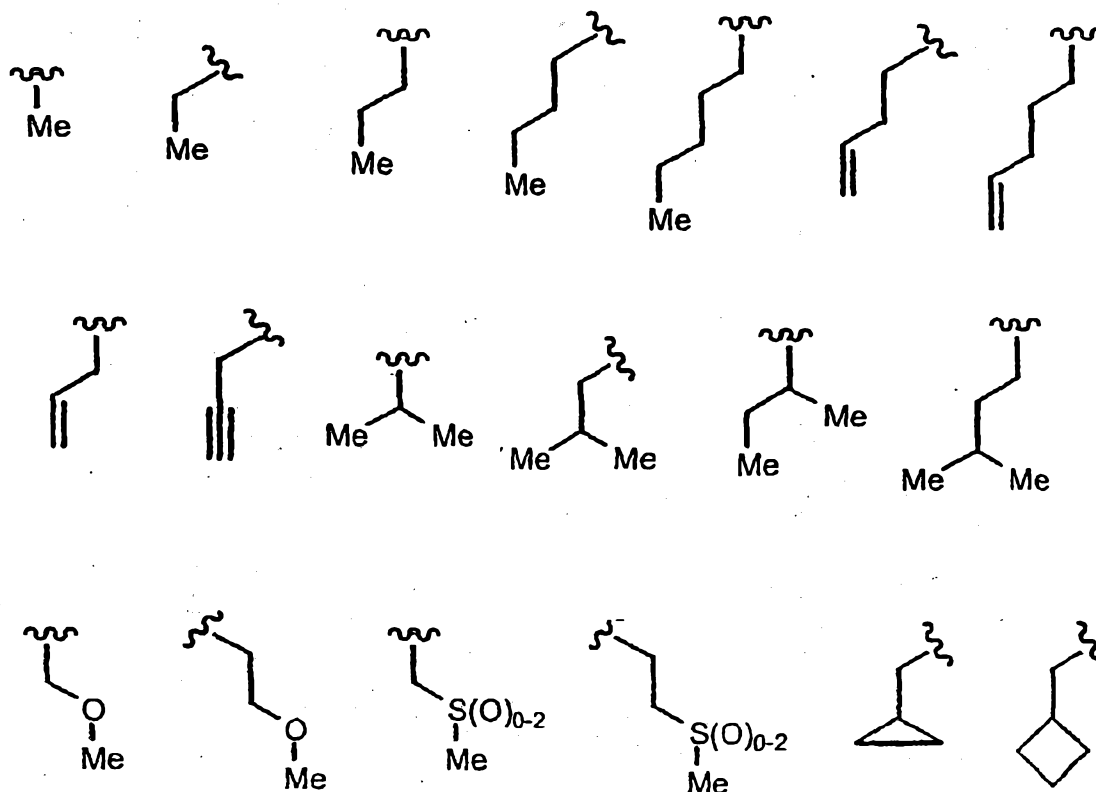


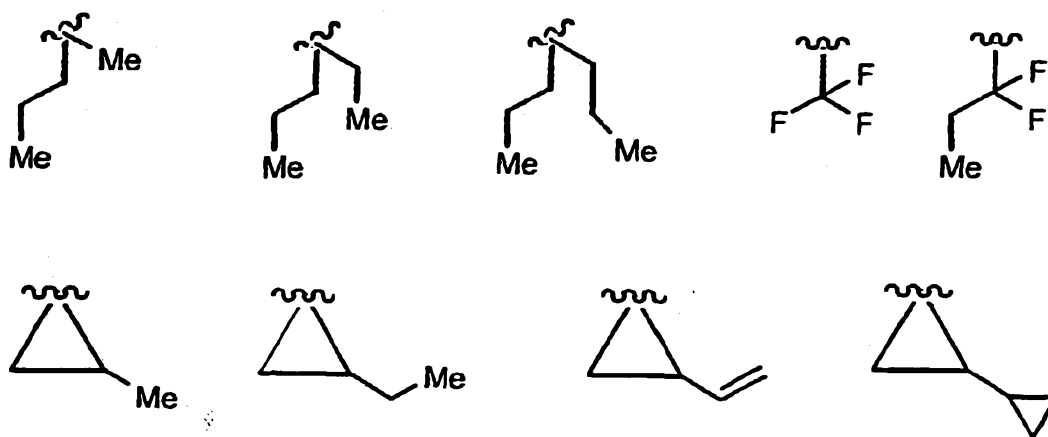




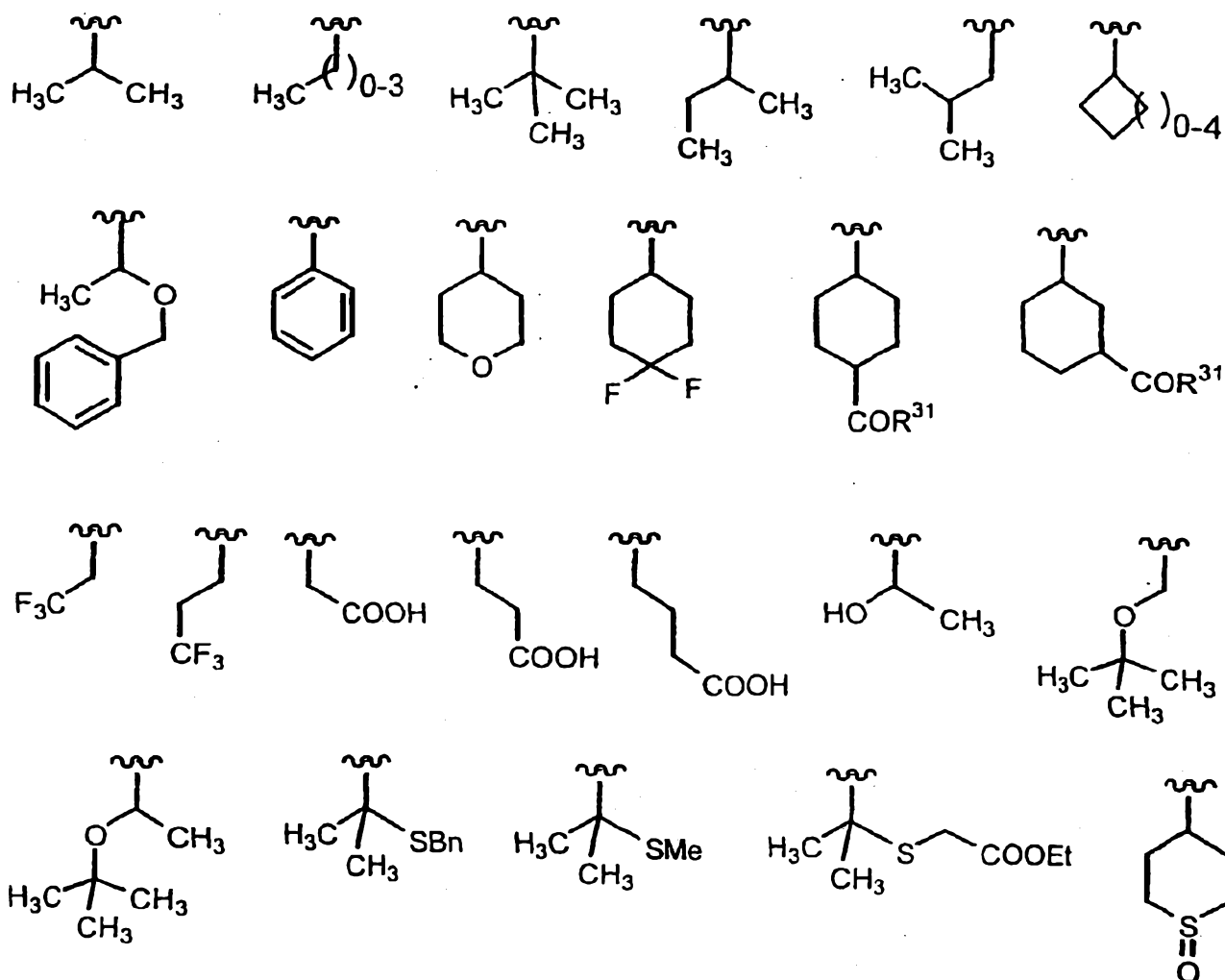
Az alkalmas szubsztituensek alábbi leírása az (I), (II) és (III) általános képletű vegyületekre vonatkozik:

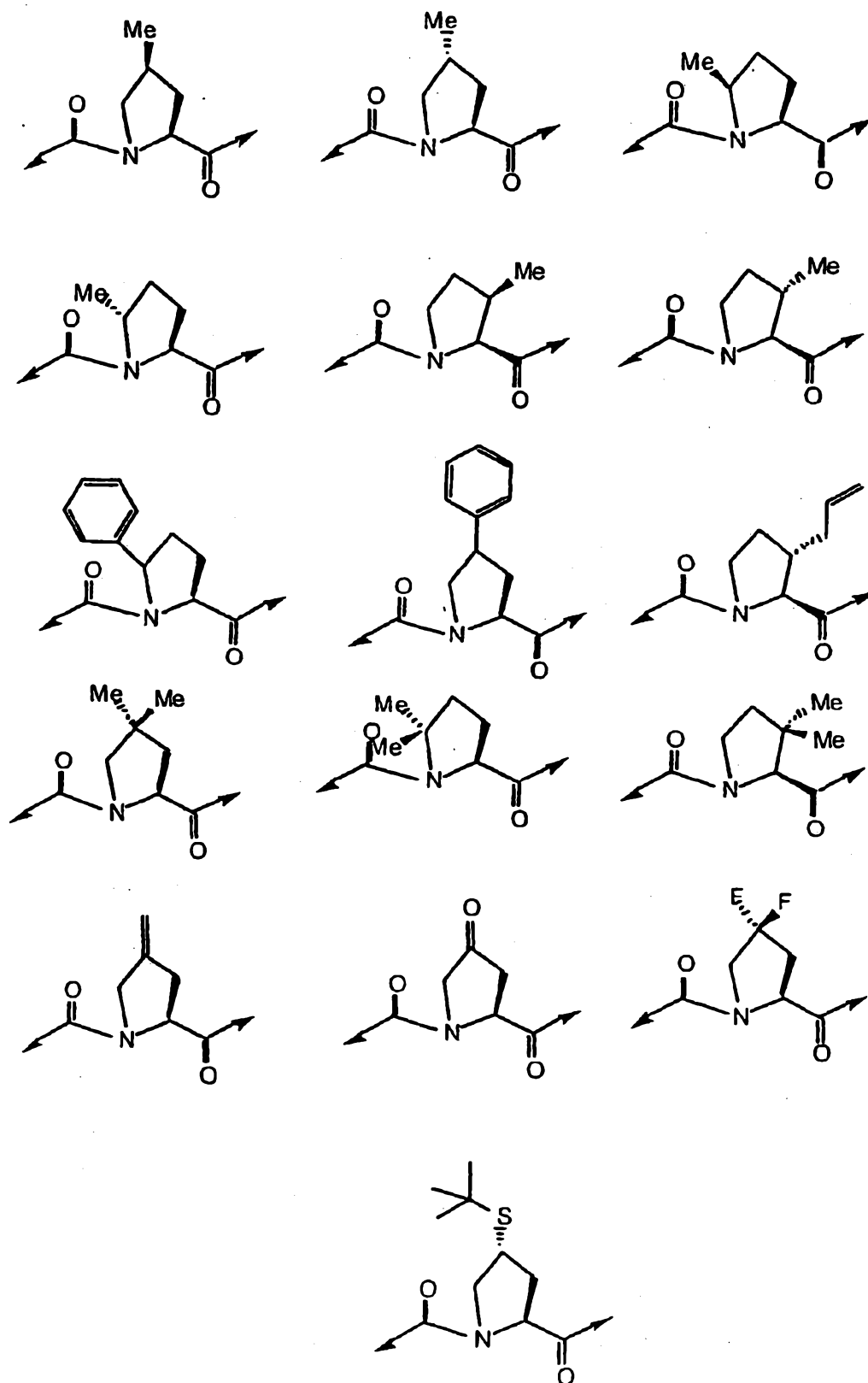
P¹ szubsztituensként alkalmasak az alábbi csoportok:





P³ szubsztituensként alkalmasak az alábbi csoportok:





A találmány szerinti vegyületek szerkezetüktől függően gyógyászatilag elfogadható sókat képezhetnek szerves vagy szer-

vetlen savakkal vagy szerves vagy szervetlen bázisokkal. E célra alkalmas savak például a sósav, kénsav, foszforsav, ecetsav, citromsav, malonsav, szalicilsav, almasav, fumársav, borostyánkősav, aszkorbinsav, maleinsav, metánszulfonsav valamint más, a szakmában jártasak előtt jól ismert ásványi és karbonsavak. Bázisokkal történő sóképzéshez alkalmas például a nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, vizes ammónium-hidroxid, tetraalkil-ammónium-hidroxid és hasonlók.

Egy másik megvalósításban a találmány tárgyát olyan gyógyszerkészítmények képezik, melyek hatóanyagként a találmány szerinti peptideket tartalmaznak. A gyógyszerkészítmények ezen kívül általában tartalmaznak valamilyen gyógyászatilag elfogadható hígítószer, hordozóanyagot vagy vehiculumot (ezeket a későbbiekben ismertetjük, és összefoglalóan hordozóanyagoknak nevezzük). Az ilyen gyógyszerkészítmények HCV inhibiáló hatásuk folytán felhasználhatók a hepatitis C és hasonló betegségek kezelésében.

A találmány egy még további megvalósítását olyan gyógyszerkészítmények előállításra szolgáló módszerek képezik, melyek hatóanyagként a találmány szerinti vegyületeket tartalmaznak. A találmány szerinti gyógyszerkészítményekben és eljárásokban a hatóanyagot általában alkalmas hordozóanyagokkal összekeverve adjuk be; ezeket a hordozóanyagokat az alkalmazandó beadási forma – például orálisan beadható tabletták, kapszulák (szilárd, félszilárd vagy folyékony anyaggal töltve), konstitúciós porok (lásd később), orálisan beadható gélek, elixírek, diszpergálható granulátumok, szirupok, szuszpenziók és hasonlók – figyelembevételével, a szokásos gyógyszerészeti gyakorlat alapján választjuk

meg. Például orális tablettákban vagy kapszulákban történő beadáshoz a hatóanyagot kombinálhatjuk bármilyen orális, nem toxikus, gyógyászatilag elfogadható inert hordozóanyaggal, mint például laktóz, keményítő, szacharóz, cellulóz, magnézium-sztearát, dikalcium-foszfát, kalcium-szulfát, talkum, mannit, etil-alkohol (folyékony formákhoz) és hasonlók. Továbbá ha kívánt, vagy szükséges, alkalmas kötőanyagokat, csúsztatószerkeket, lazítóanyagokat és színezékeket is bedolgozhatunk a keverékbe. A porok és tabletták a találmány szerinti készítményből körülbelül 5 - körülbelül 95 %-ot tartalmazhatnak. Kötőanyagként alkalmas például a keményítő, zselatin, természetes cukrok, kukorica-alapú édesítőszerkeket, természetes és szintetikus mézgák - mint például az akácmézga -, nátrium-alginát, karboxi-metil-cellulóz, polietilén-glikol és viaszok. A csúsztatószerkeket között ezen dózisformákhoz alkalmazható például a bórsav, nátrium-benzoát, nátrium-acetát, nátrium-klorid és hasonlók. A lazítóanyagok közé tartozik a keményítő, metil-cellulóz, guargumi és hasonlók. Kívánt esetben édesítőszerkeket, ízanyagokat és tartósítószerkeket is alkalmazhatunk a készítményben. A fent alkalmazott kifejezések közül néhányat - mint a lazítóanyagok, hígítószerkeket, kötőanyagok és hasonlók - a későbbiekben részletesebben ismertetünk.

A találmány szerinti készítmények előállíthatók késleltetett hatóanyag-leadású formában is, amely a terápiás hatás, vagyis a HCV-inhibiáló aktivitás optimalizálására egy vagy több komponenst vagy hatóanyagot szabályozottan ad le. Késleltetett hatóanyag-leadásra alkalmas dózisformák például a rétegezett tabletták - ezek a különböző sebességgel széteső vagy szabályozott ha-

tóanyag-leadású polimer ágyazóanyagokat tartalmaznak, melyeket a hatóanyaggal átítatnak, és tablettákká vagy kapszulákká formáznak, amelyek ezt az impregnált vagy kapszulázott porózus polimer mátrixot tartalmazzák.

A készítmény folyékony formái lehetnek oldatok, szuszpenziók vagy emulziók. Példaként említhetjük a vizes vagy vizes/propilénglikolos oldatokat parenterális injekciókhoz vagy az édesítő- és csillapítószeres hozzáadását orális oldatokhoz, szuszpenziókhoz és emulziókhoz. A folyékony készítmények közé tartoznak az intranazálisan beadható oldatok is.

Az inhalálásra alkalmas aeroszol-készítmények lehetnek oldatok vagy por alakú szilárd anyagok, adott esetben egy gyógyászati lag elfogadható hordozóanyaggal, például inert komprimált gázzal – mint például nitrogén – kombinálva.

Végbélkúpok készítéséhez először valamilyen alacsony olváspontú viaszt, például zsírsav-gliceridek keverékét – így például kakaóvaját – megolvasztunk, majd a hatóanyagot keveréssel vagy hasonló eljárással homogén módon eloszlatjuk benne. Ezután a megolvadt homogén keveréket alkalmasan méretezett formákba öntjük, és hagyjuk, hogy lehűlés közben megszilárduljon.

Ugyancsak a szilárd dózisformák közé tartoznak az olyan készítmények, melyeket közvetlenül a felhasználás előtt kell átalakítani orális vagy parenterális folyékony készítménnyé, amely lehet például oldat, szuszpenzió vagy emulzió.

A találmány szerinti készítmények bőrön át is alkalmazhatók. A transzdermális készítmények formája lehet krém, tej, aeroszol emulzió, vagy a szakmában e célra szokásosan alkalmazott mátrix-

vagy rezervoár-típusú bőrtapasz.

A vegyületeket előnyösen orálisan adjuk be. A gyógyszerkészítmények előnyösen egységdózis formájúak. Ebben a formában a készítmény alkalmasan méretezett egységdózisokra van felosztva, melyek a hatóanyagból alkalmas mennyiségeket, például a kívánt cél eléréséhez terápiásan hatásos mennyiséget tartalmaznak.

A készítmény egységdózisában jelenlévő hatóanyag mennyisége általában körülbelül 1,0 mg és körülbelül 1000 mg között, előnyösen körülbelül 1,0 és körülbelül 950 mg, még előnyösebben körülbelül 1,0 és körülbelül 500 mg között változhat, tipikusan körülbelül 1 és körülbelül 250 mg közé esik az adott alkalmazástól függően. A tényleges dózis függhet a paciens korától, nemétől, tömegétől és a kezelendő állapot súlyosságától. A dózis meghatározására szolgáló módszereket az átlagosan művelt szakember jól ismeri.

A hatóanyagot tartalmazó orális egységdózisformákat embereknek általában naponta 1-2-szer adjuk be. A beadandó mennyiséget és a beadás gyakoriságát a kezelőorvos határozza meg. Orális beadáshoz általánosan javasolható adagolási rend: körülbelül 1,0 mg - körülbelül 1000 mg naponta egyszer vagy osztott dózisokban.

Az alábbiakban ismertetjük néhány alkalmazott kifejezés jelentését:

Kapszula: egy metil-cellulózból, poli(vinil-alkohol)-ból, denaturált zselatinból vagy keményítőből készült speciális tartály vagy tok a hatóanyagot tartalmazó készítmények tárolására. A kemény kapszulák általában viszonylag nagy gélzilárdságú csont- és sertésbőr-zselatinokból készülnek. Maga a kapszula

tartalmazhat egy kevés színezéket, opakizáló (átlátszatlanná tevő) szert, lágyító- és tartósítószereket.

Tabletta: préselt vagy formázott szilárd egységdózisforma, amely a hatóanyagot alkalmas hígítószerekkel együtt tartalmazza. Előállítható keverékek vagy nedves vagy száraz granulálással készített granulátumok sajtolásával vagy tömörítésével.

Orális gél: egy hidrofil félszilárd ágyazóanyagban diszpergált vagy szolubilizált hatóanyag.

Konstitúciós por: a hatóanyagot és alkalmas hígítószereket tartalmazó porkeverék, amely vízben vagy gyümölcslében szuszpendálható.

Hígítószer: olyan anyag, mely a készítménynek vagy egységdózisformának rendszerint a nagyobb részét képezi. Alkalmas hígítószer a cukrok – például laktóz, szacharóz, mannit és szorbit – a búzából, kukoricából, rizsből vagy burgonyából készített keményítő, valamint a cellulózok, például mikrokristályos cellulóz. A hígítószer mennyisége a készítményben annak teljes tömegére vonatkoztatva körülbelül 10 - körülbelül 90 tömeg% lehet, előnyösen körülbelül 25 - körülbelül 75 tömeg%, még előnyösebben körülbelül 30 - körülbelül 60 tömeg%, a legelőnyösebben körülbelül 12 - körülbelül 60 tömeg%.

Lazítóanyag - a készítményhez adott olyan anyag, amely elősegíti a széttörést (dezintegráció), és a hatóanyag felszabadulását. Lazítóanyagként alkalmasak a keményítők, a hideg vízben oldódó módosított keményítők, mint például a nátrium-karboximetil-keményítő; természetes és mesterséges mézgák, mint például a szentjánoskenyér, karaya, guar, tragakant és agar-agar;

cellulózszármazékok, mint például a metil-cellulóz és nátrium-karboxi-metil-cellulóz; mikrokristályos cellulóz és térhálósított mikrokristályos cellulózok, mint például a nátrium-croscarmellose; alginátok, például alginsav és nátrium-alginát; agyagok, például bentonitok; valamint pezsgő keverékek. A lazítóanyagok mennyisége a készítményben annak tömegére számítva körülbelül 2 - körülbelül 15 tömeg%, előnyösen körülbelül 4 - körülbelül 10 tömeg% lehet.

Kötőanyagok - olyan anyagok, melyek a porokat összekötik vagy „összeragasztják”, és granulátum képzése útján kohezívvé teszik őket, vagyis a készítményben „ragasztóként” szolgálnak. A kötőanyagok kiegészítik a hígító- vagy terjedelmesítőszer által nyújtott kohéziós erőt. Kötőanyagként alkalmasak a cukrok, például szacharóz; keményítők, például búza-, kukorica-, rizs- és burgonyakeményítő; természetes mézgák, például akácmézga, zselatin és tragakant; tengeri növények származékai, például az alginsav, nátrium-alginát és ammónium-kalcium-alginát; cellulózszerű anyagok, mint például metil-cellulóz, nátrium-karboxi-metil-cellulóz, és hidroxipropil-metil-cellulóz; poli(vinilpirrolidon); továbbá szervetlen anyagok, mint például magnézium-alumínium-szilikát. A kötőanyagok mennyisége a készítménynek körülbelül 2 - körülbelül 20 tömeg%-át, előnyösen körülbelül 3 - körülbelül 10 tömeg%-át, még előnyösebben körülbelül 3 - körülbelül 6 tömeg%-át teszi ki.

A csúsztatószeret azért adják a dózisformához, hogy a sűrűsödés vagy kopás csökkentése révén a kompresszió után lehetővé tegyék a tabletták, granulátum vagy hasonló dózisformák kiszedé-

sét a présformából vagy szerszámból. Alkalmas csúsztatószer-
ek például a fém-sztearátok – mint magnézium-sztearát, kalcium-
-sztearát vagy kálium-sztearát –, a sztearinsav, magas olvadás-
pontú viaszok, és a vízzoldható csúsztatószer-
ek, például nátrium-
-klorid, nátrium-benzoát, nátrium-acetát, nátrium-oleát, poli-
etilénglikolok és d'-l-leucin. A csúsztatószer-
eket általában köz-
vetlenül a kompresszió előtt adjuk a keverékhez, mert ezeknek a
szemcsék felületén valamint köztük és a tablettaprés között kell
jelen lenniük. A csúsztatószer-
eket a készítményben annak tömegé-
re számítva körülbelül 0,2 és körülbelül 5 tömeg% közötti, elő-
nyösen körülbelül 0,5 és körülbelül 2 tömeg% közötti, még elő-
nyösebben körülbelül 0,3 és körülbelül 1,5 tömeg% közötti men-
nyiségben alkalmazzuk.

Síkosító anyag: ez az anyag meggátolja a granulátum tömörö-
dését és javítja annak folyási jellemzőit, hogy a folyás sima és
egyenletes legyen. Síkosító anyagként alkalmas például a szilí-
cium-dioxid és a talkum. A síkosító anyag mennyisége a készít-
ményben annak teljes tömegére vonatkoztatva körülbelül 0,1 és
körülbelül 5 tömeg% között lehet, előnyösen körülbelül 0,5 - kö-
rülbelül 2 tömeg%.

Színezékek: a készítmény vagy dózisforma színezésére szolgáló
segédanyagok. Ezek lehetnek valamilyen alkalmas adszorbensen,
például agyagon vagy alumínium-oxidon megkötött élelmiszer-
minőségű festékek. A színezék mennyisége a készítményben körül-
belül 0,1 és körülbelül 5 tömeg% között változhat, előnyösen kö-
rülbelül 0,1 - körülbelül 1 tömeg%.

Biológiai hasznosíthatóság: azt mutatja, hogy egy beadott

dózisformából a hatóanyag vagy terápiás rész egy összehasonlító- vagy kontrollmintához képest milyen sebességgel és milyen mértékben szívódik fel a keringési rendszerbe.

A tabletták előállításának hagyományos módszerei ismertek. Ilyenek a száraz eljárások, például közvetlen sajtolás és a tömörítéssel előállított granulátum sajtolása, vagy a nedves eljárások és más speciális módszerek. Ugyancsak ismertek az egyéb gyógyszerformák – például kapszulák, végbélkúpok és hasonlóak – előállításának hagyományos módszerei.

A találmány egy további megvalósítása a fenti gyógyszerkészítmények alkalmazása például hepatitis C és hasonló betegségek kezelésére. Az eljárás amely abból áll, hogy az ilyen betegségben szenvedő és ilyen kezelésre szoruló pacienseknek a találmány szerinti gyógyszerkészítményből terápiásan hatásos mennyiséget adunk be.

Mint mondtuk, a találmány oltalmi köre a vegyületek tautomereire, rotamereire, enantiomereire és egyéb sztereoizomereire is kiterjed. Tehát a szakmában jártasak előtt nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti vegyületek között vannak olyanok, amelyek a megfelelő izomer formákban lehetnek jelen. Ezek a változatok is a találmány oltalmi körébe tartoznak.

A találmány további tárgya egy eljárás a találmány szerinti vegyületek előállítására. A vegyületek előállíthatók néhány ismert eljárással. Ezek jellemző példáit az alábbi reakcióvázlatokon mutatjuk be. A példaként szereplő reakcióvázlatokon ugyan csak néhány találmány szerinti vegyület előállítása látható, de természetes vagy szintetikus aminosavak alkalmas behelyettesítésével megkapjuk a kívánt vegyületeket. Ezek a változtatások

szintén a találmány oltalmi körébe tartoznak.

A reakcióvázlatok és eljárások leírásában az alábbi rövidítések alkalmaznak:

THF: tetrahidrofurán

DMF: N,N-dimetil-formamid

EtOAc: etil-acetát

AcOH: ecetsav

HOObt: 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-on

EDCI: 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidroklorid

NMM: N-metil-morfolin

ADDP: 1,1'-azodikarboxil-dipiperidin

DEAD: dietil-azodikarboxilát

MeOH: metanol

EtOH: etanol

Et₂O: dietil-éter

PyBrOP: bróm-tripirrolidino-foszfónium-hexafluoro-foszfát

Bn: BzL = benzil-

Boc: terc-butoxi-karbonil-

Cbz: benzil-oxi-karbonil-

Ts: p-toluolszulfonil-

Me: metil-

Bs: p-bróm-benzolszulfonil-

DCC: diciklohexil-karbodiimid

DMSO: dimetil-szulfoxid

SEM: (trimetil-szilil)-etoxi-metil-

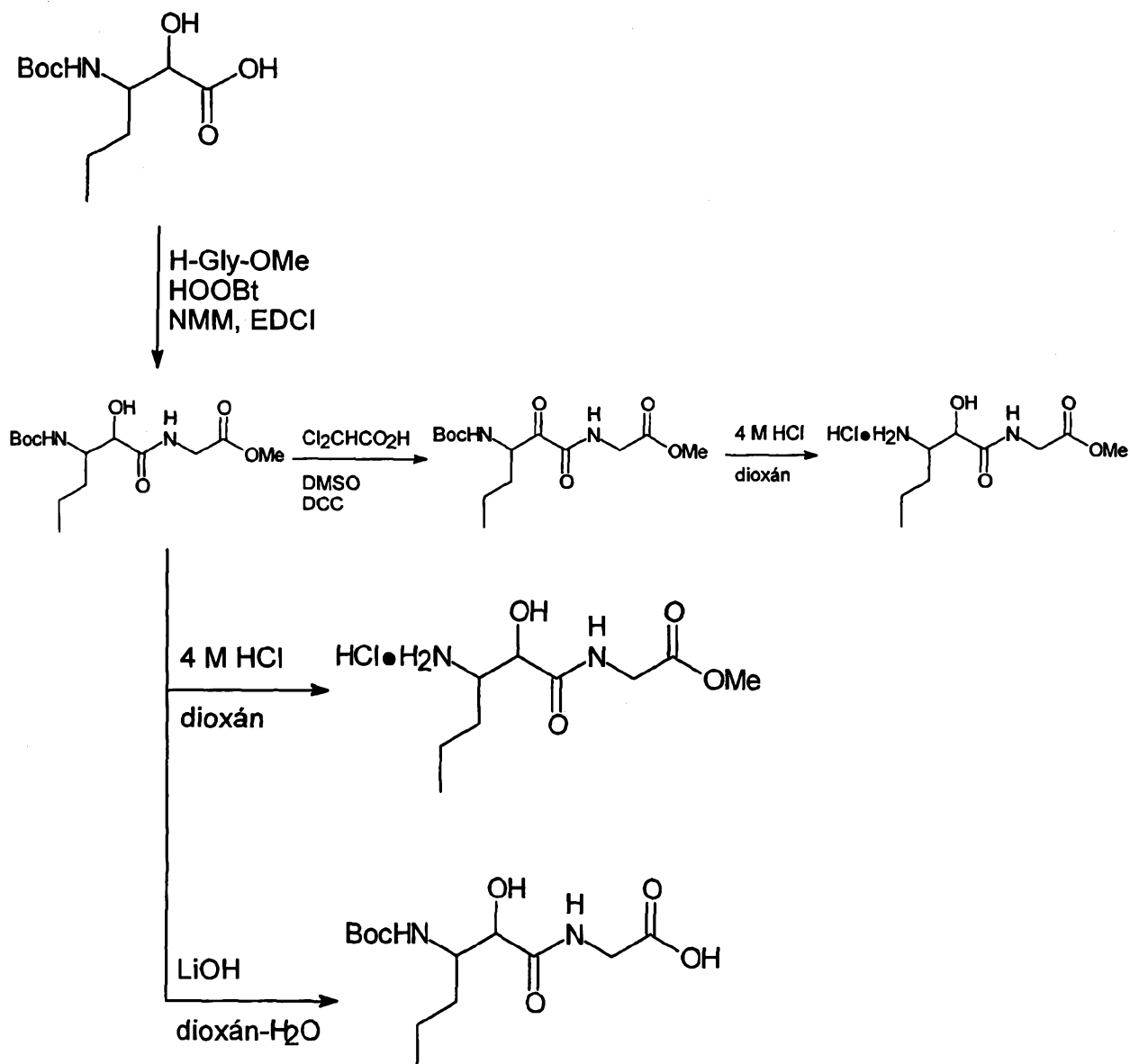
TEMPO: 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinil-oxi- szabad gyök

HATU: O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urónium-
-hexafluoro-foszfát

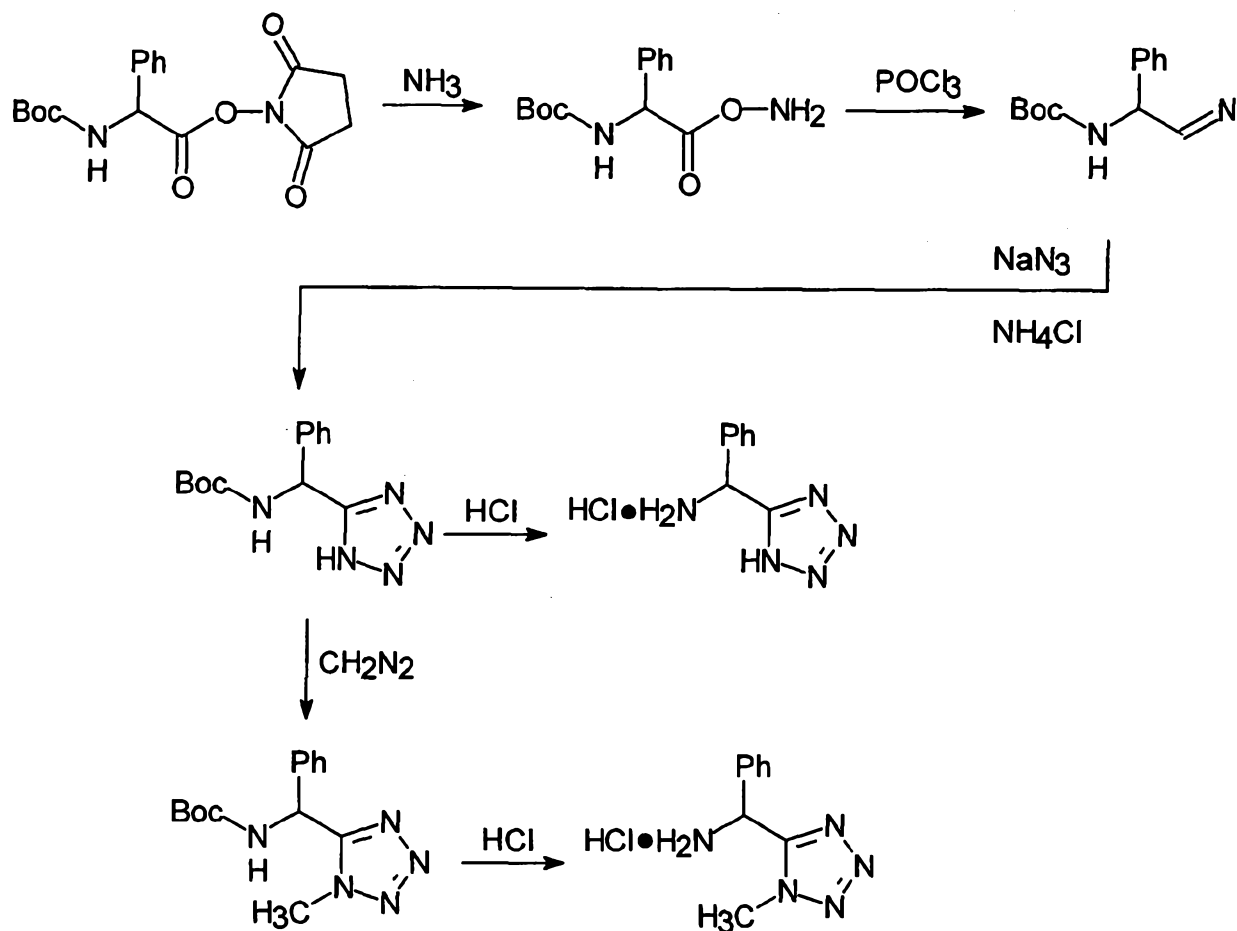
Általános előállítási reakcióvázlatok

Az alábbi reakcióvázlatok általánosan írják le a találmány szerinti diaril-peptidek és intermedierjeik előállítását.

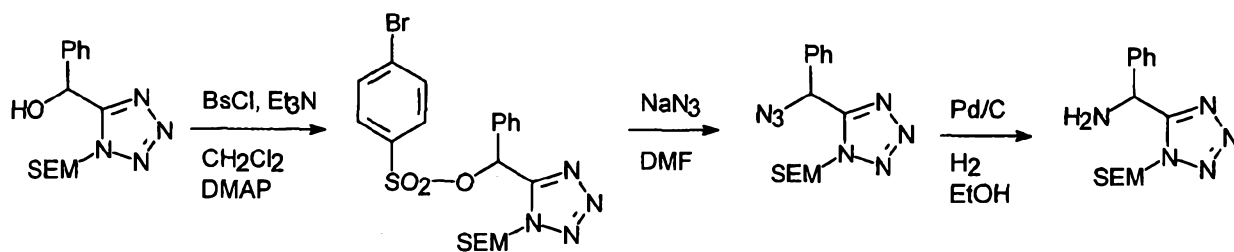
1. reakcióvázlat



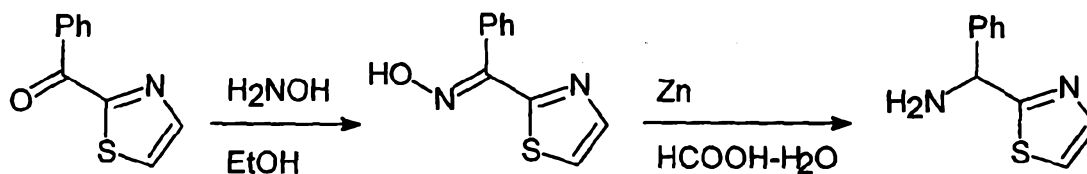
2. reakcióvázlat



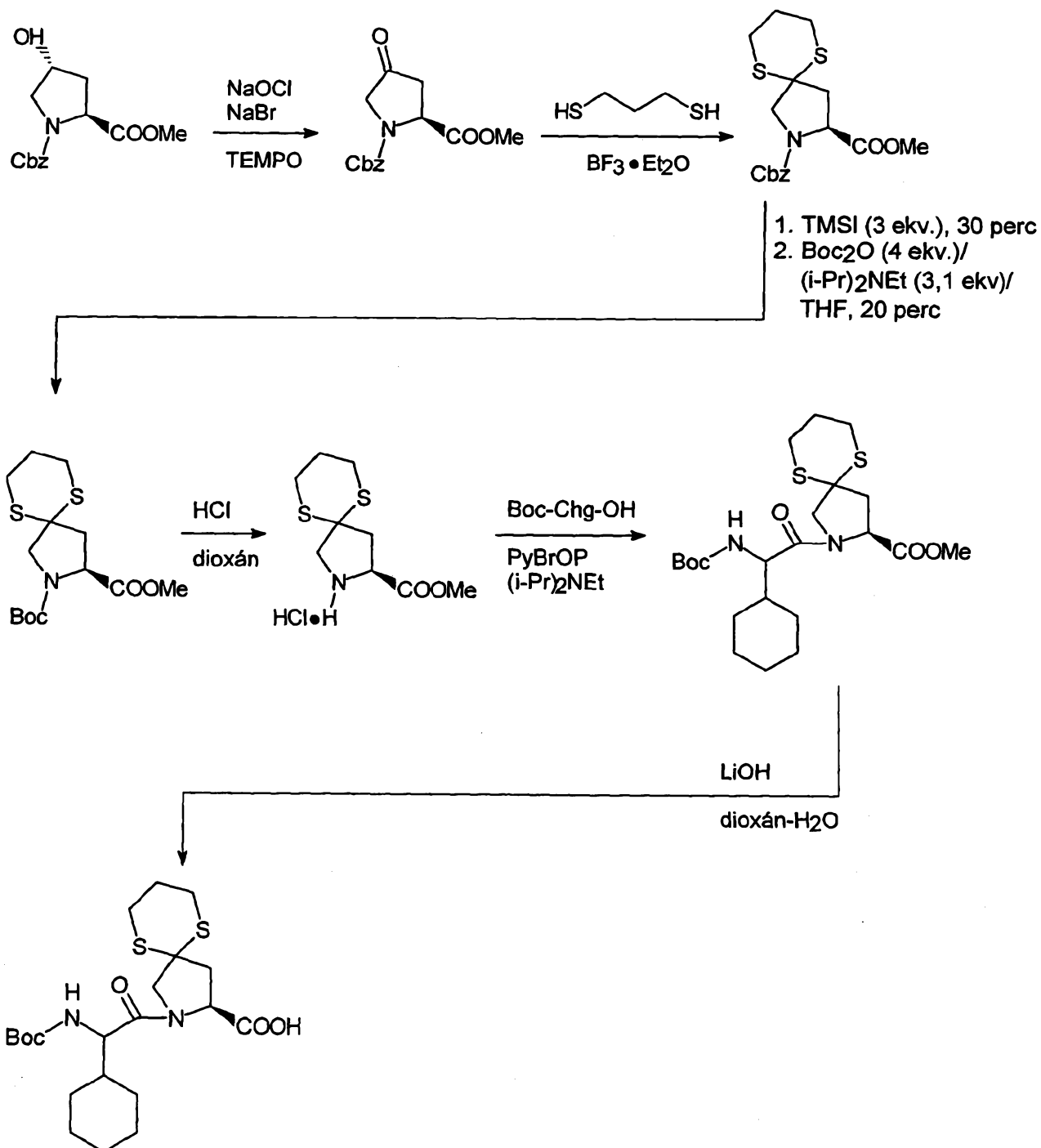
3. reakcióvázlat



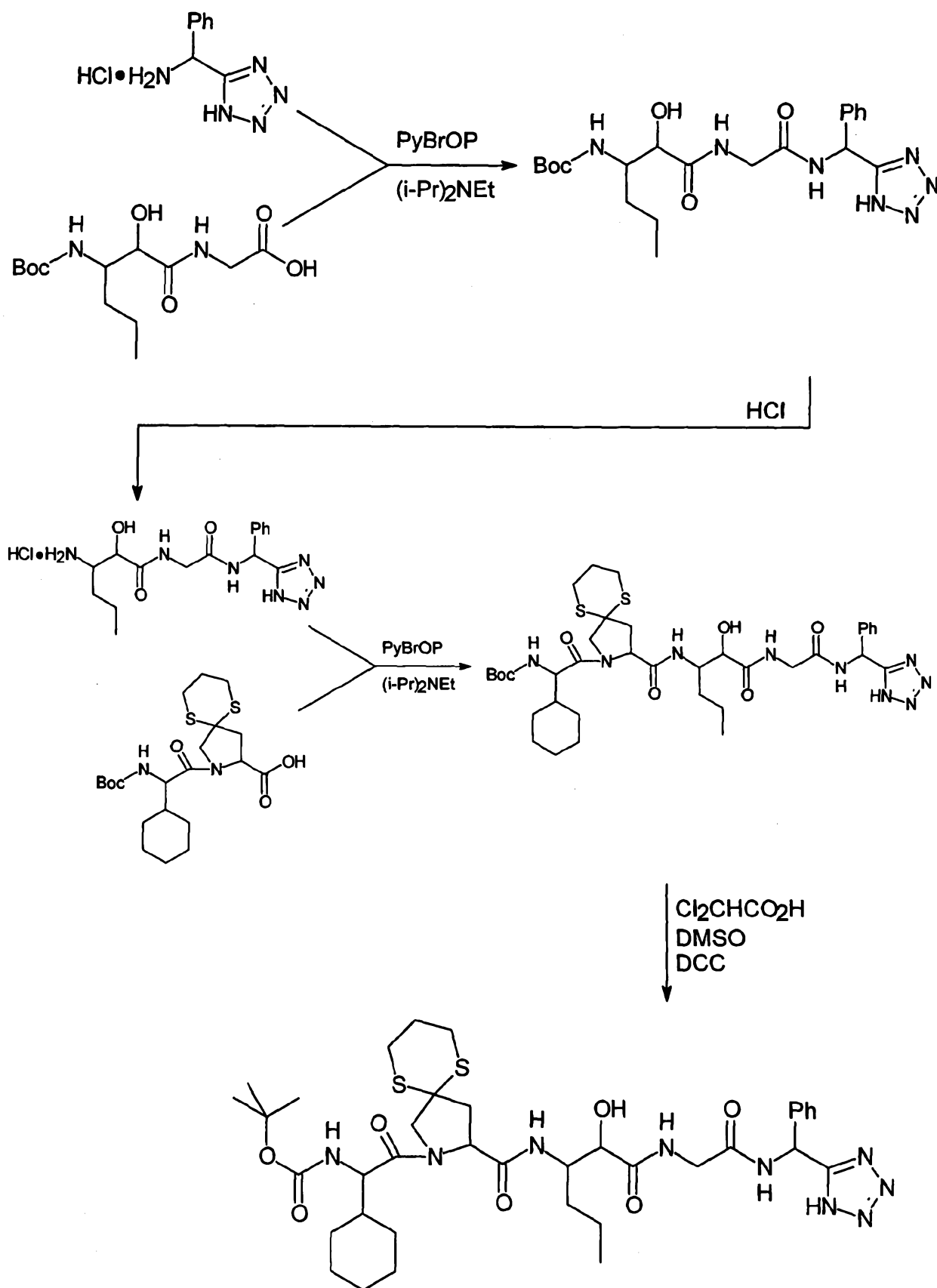
4. reakcióvázlat



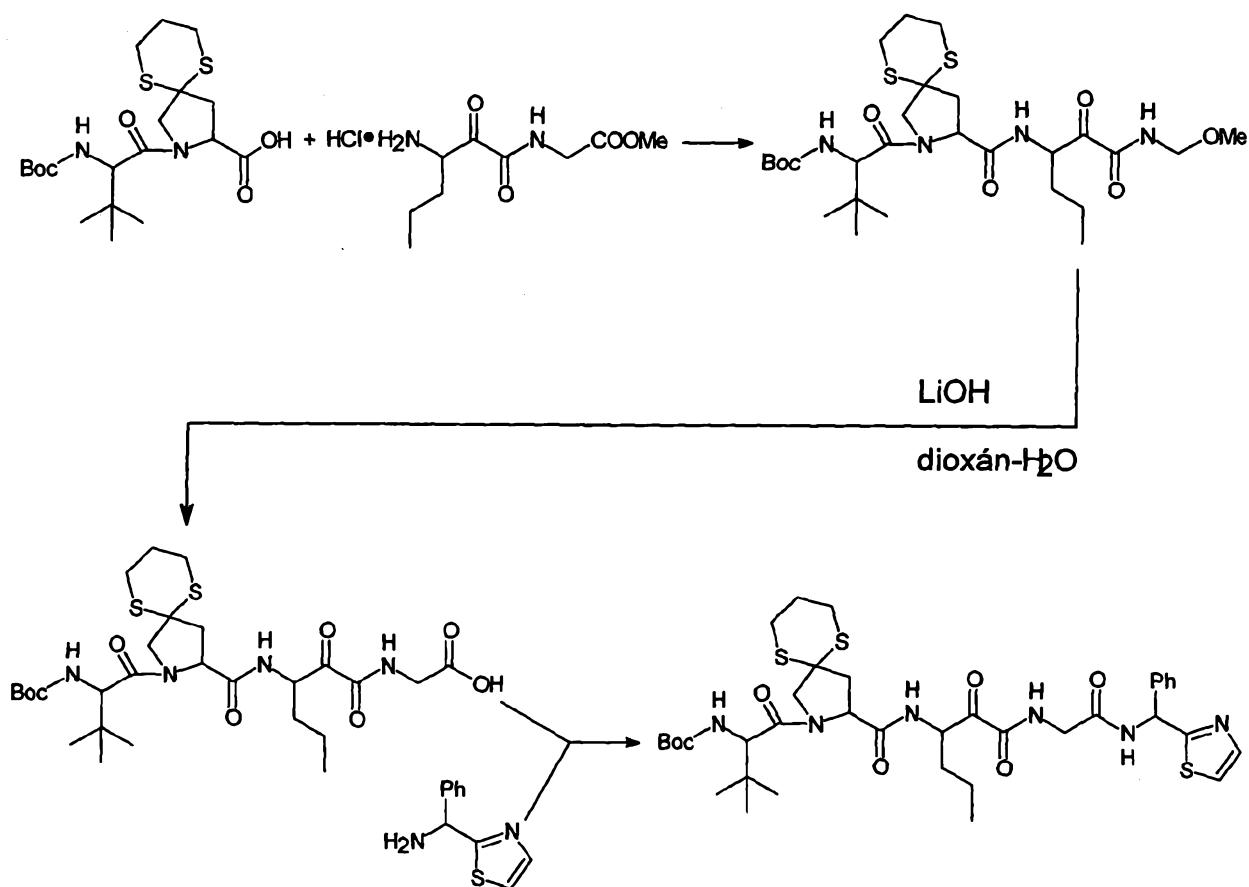
5. reakcióvázlat



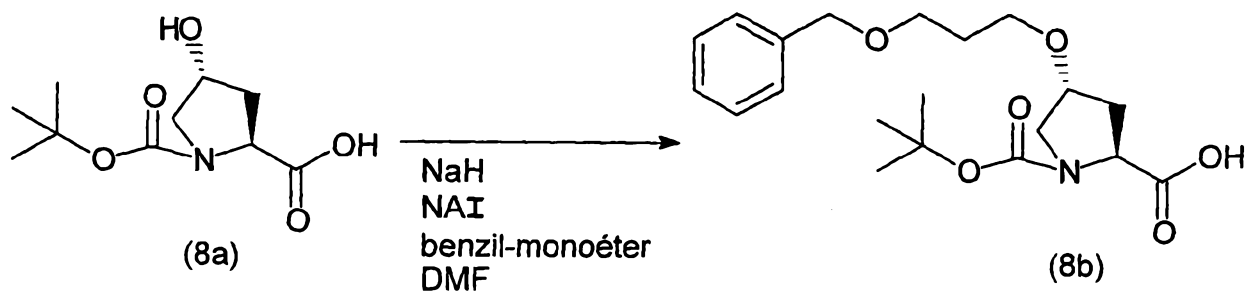
6. reakcióvázlat

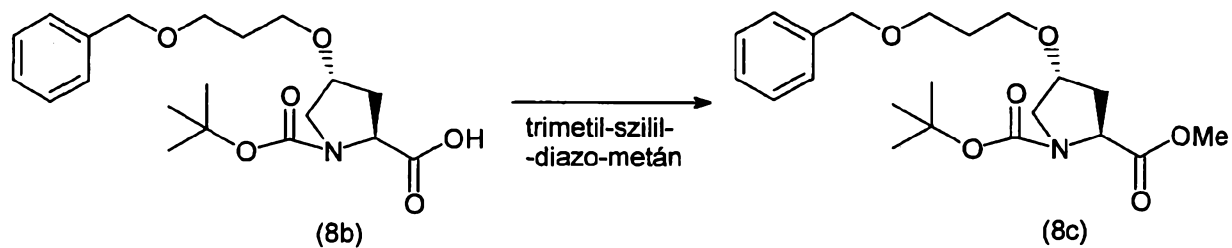
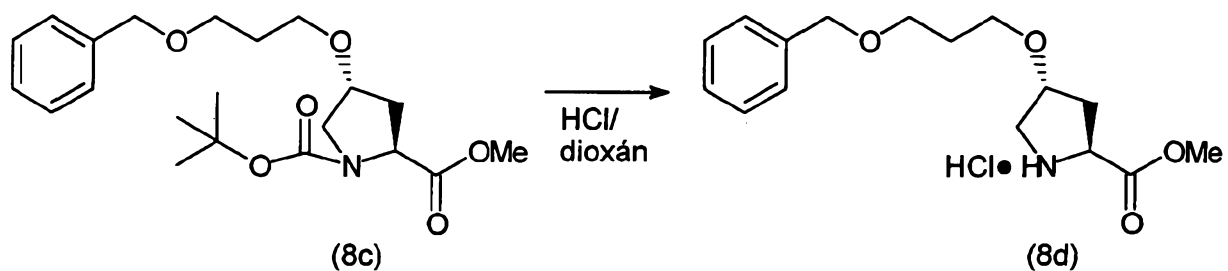
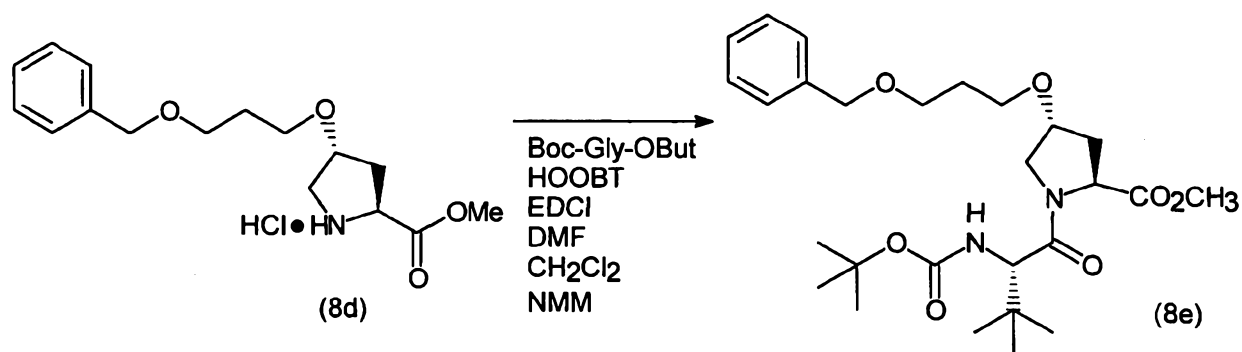
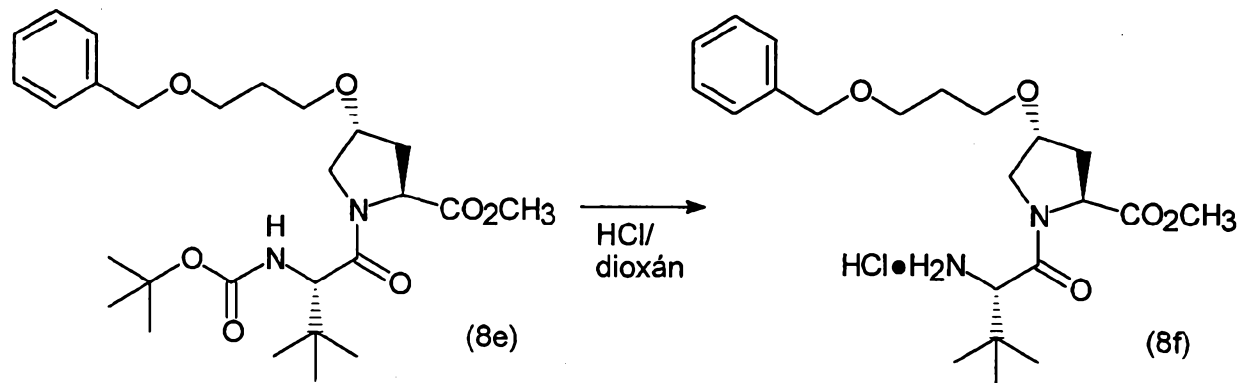


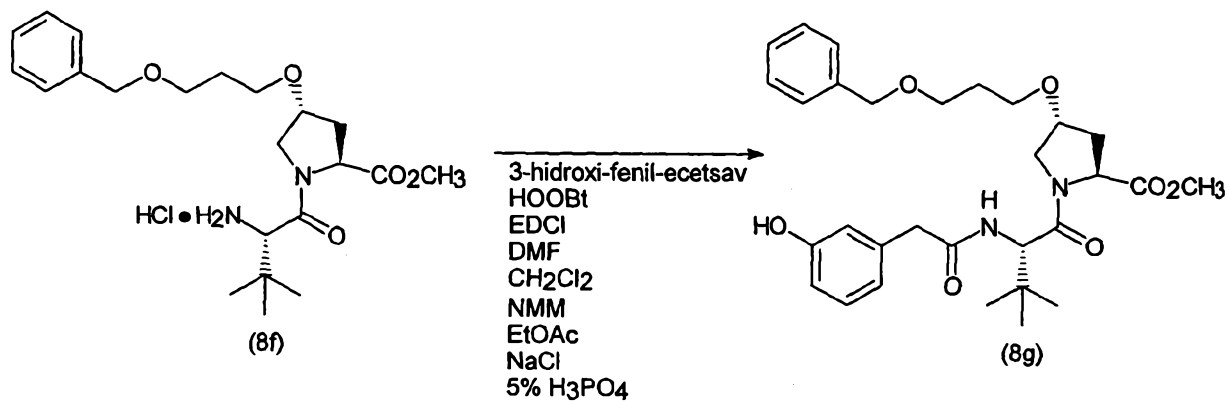
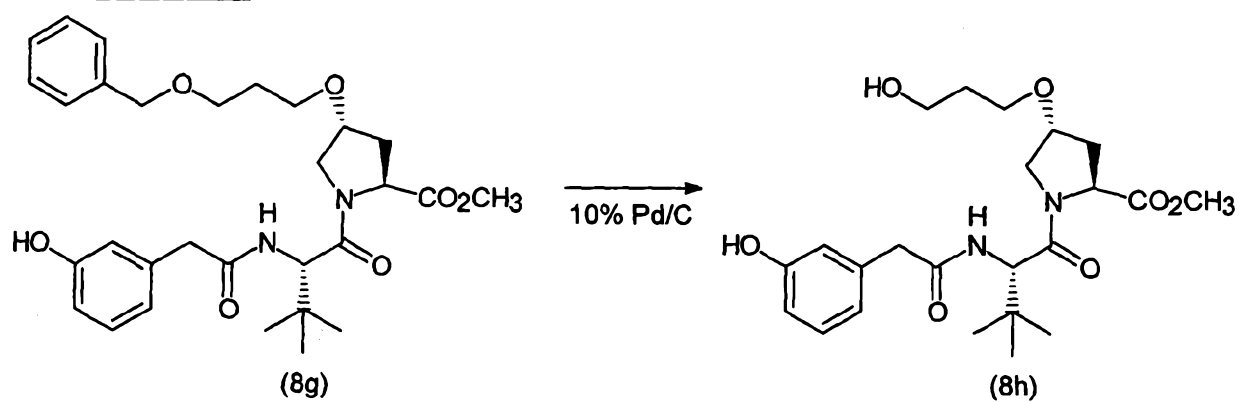
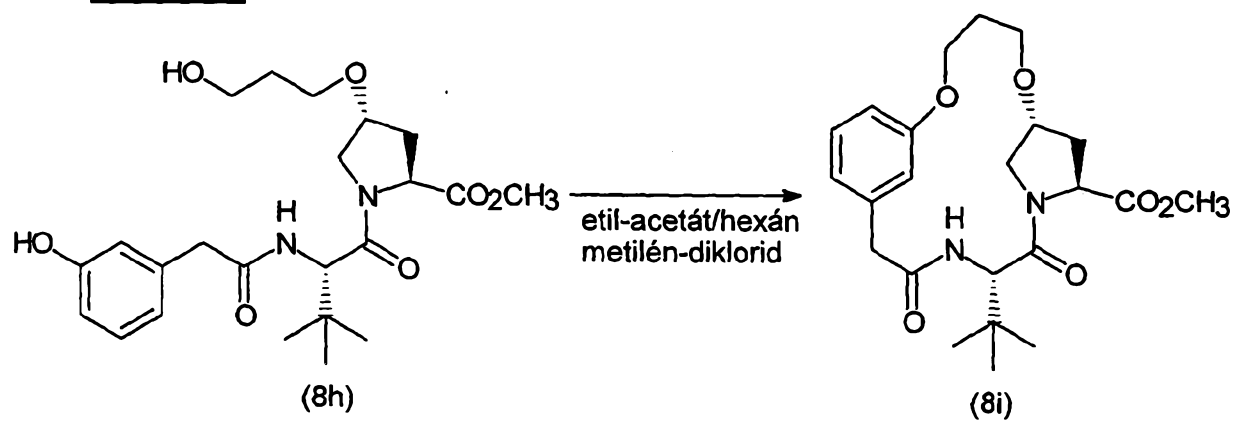
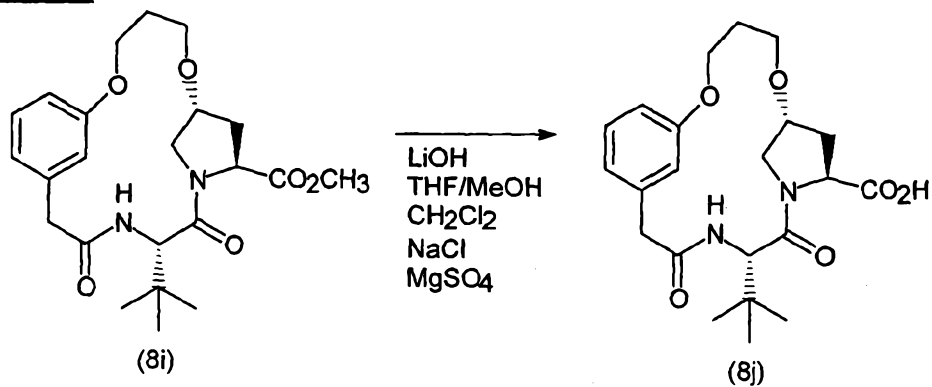
7. reakcióvázlat



8. reakcióvázlat

A. lépés

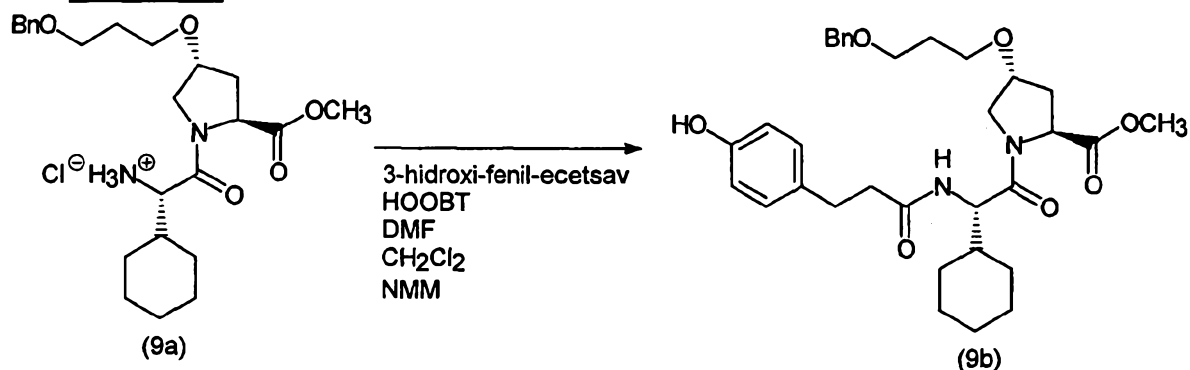
B. lépés**C. lépés****D. lépés****E. lépés**

F. lépés**G. lépés****H. lépés****I. lépés**

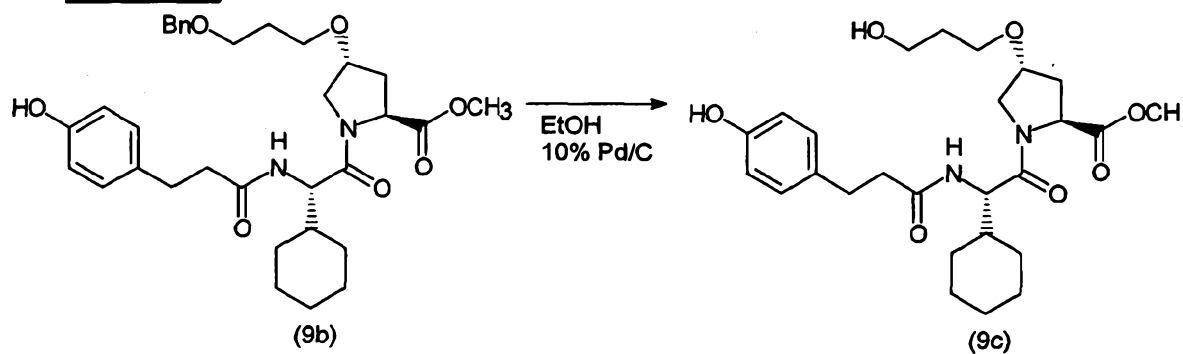
9. reakcióvázlat

A (9a) képletű vegyületet a 8. reakcióvázlat A-F. lépéseiben leírtakhoz hasonló módon állítjuk elő.

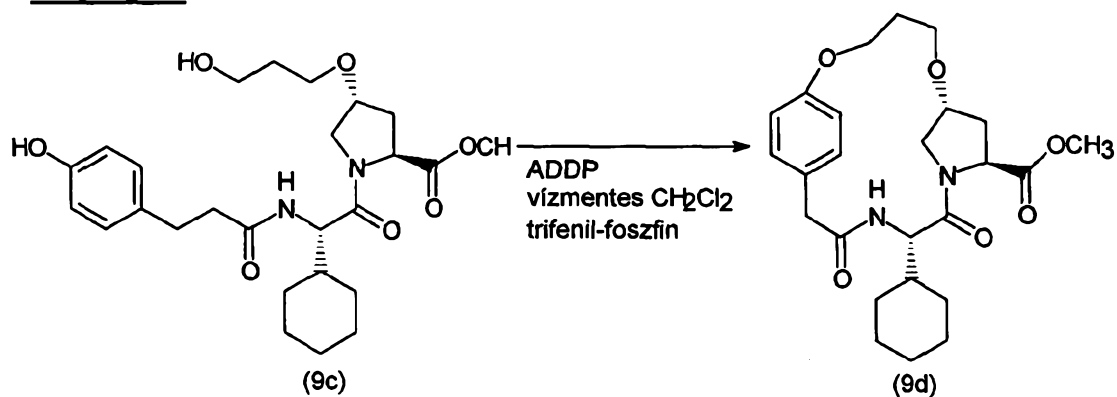
A. lépés



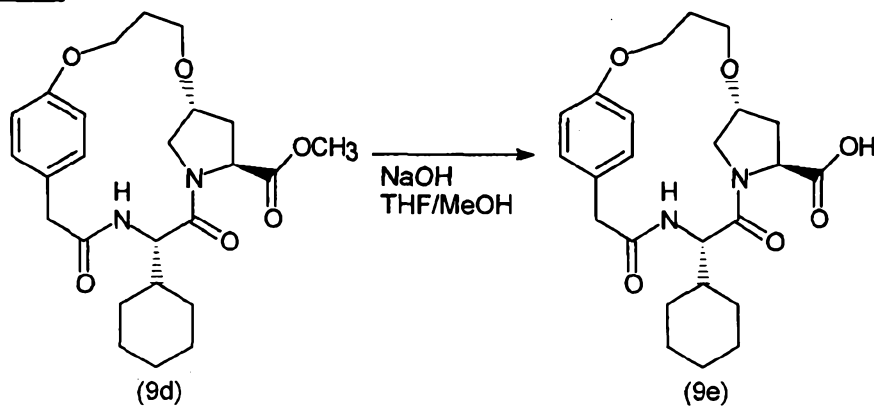
B. lépés



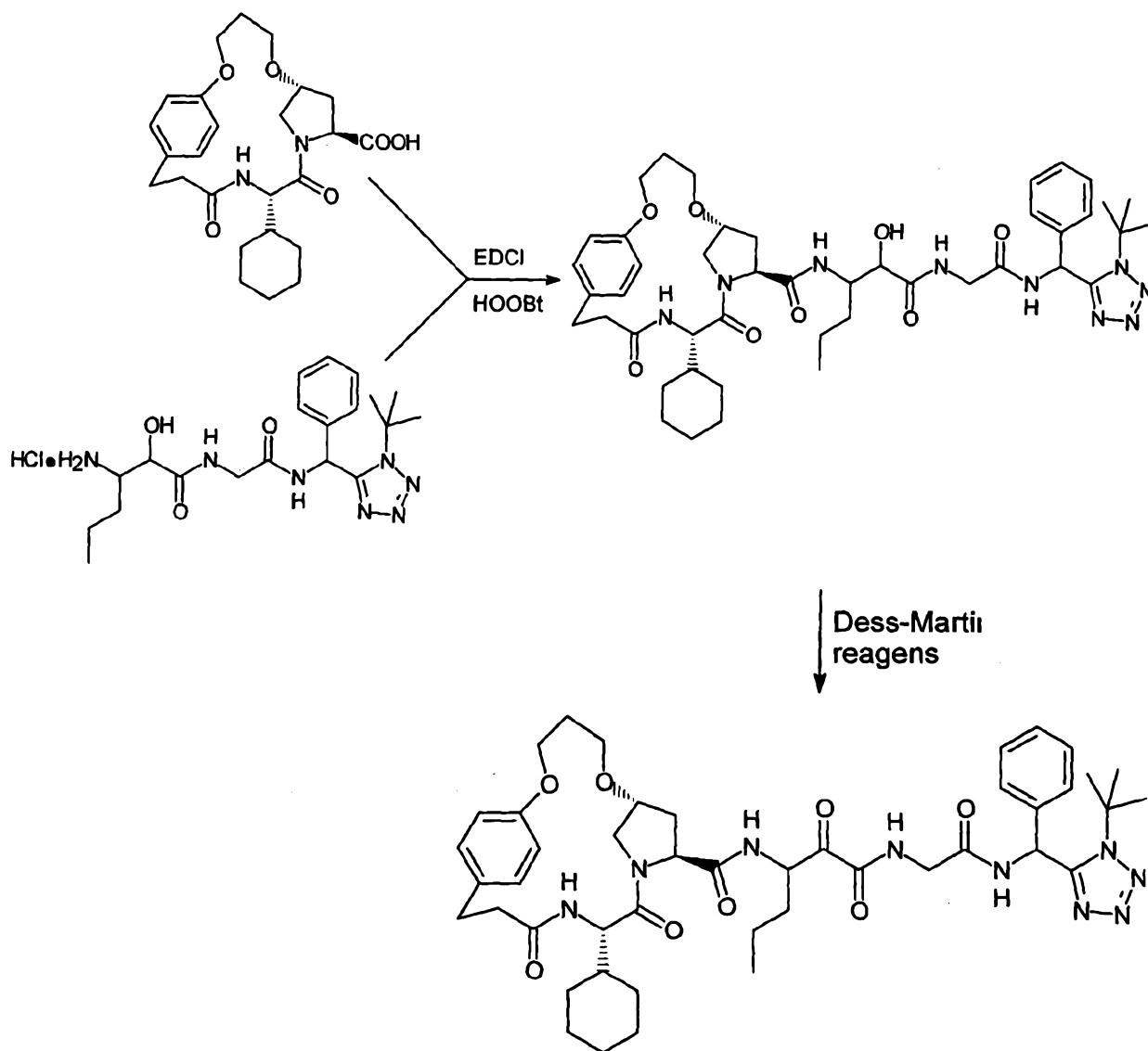
C. lépés



D. lépés



10. reakcióvázlat

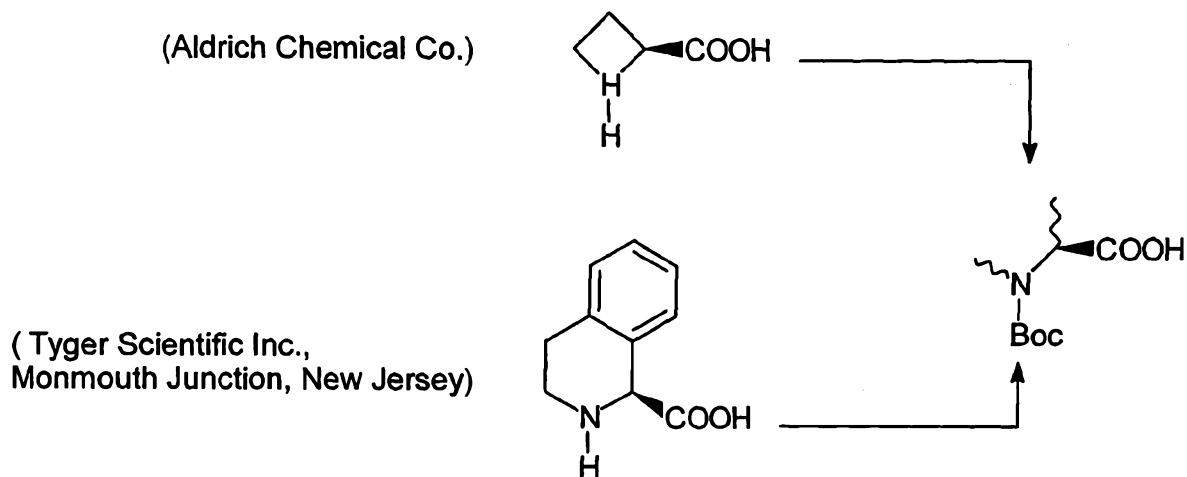
**Intermedierek előállítása**

A szakmában jól ismertek az aminosavak módosítására szolgáló eljárások N-Boc, N-Cbz, COOBzl, COOBut, Obzl, OBut vagy COOMe csoportok bevitelével illetve eltávolításával egymás jelenlétében különböző kombinációkban. Minden ilyen ismert eljárással végzett módosítás a találmány oltalmi körébe tartozik.

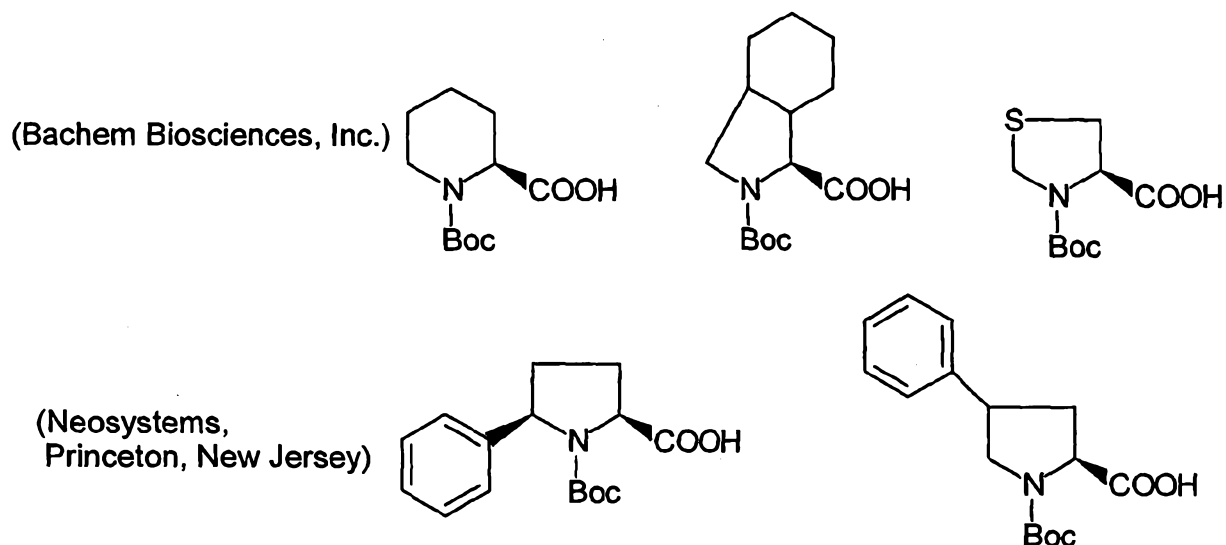
Kereskedelmi forgalomban kapható intermedierek

A találmány szerinti vegyületek előállításában aminosav-egységként alkalmazott alábbi aminosavak kereskedelmi forgalom-

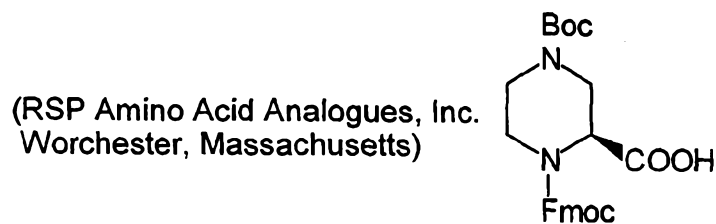
ban kaphatók, ezeket ismert módszerekkel, diterc-butil-dikarbónáttal alakítjuk át N-Boc-származékokká.



A P2-egységként alkalmazott alábbi N-Boc-aminosavak kereskedelmi forgalomban kaphatók:



A P2-egységként alkalmazott alábbi N-Boc-aminosav kereskedelmi forgalomban kapható:

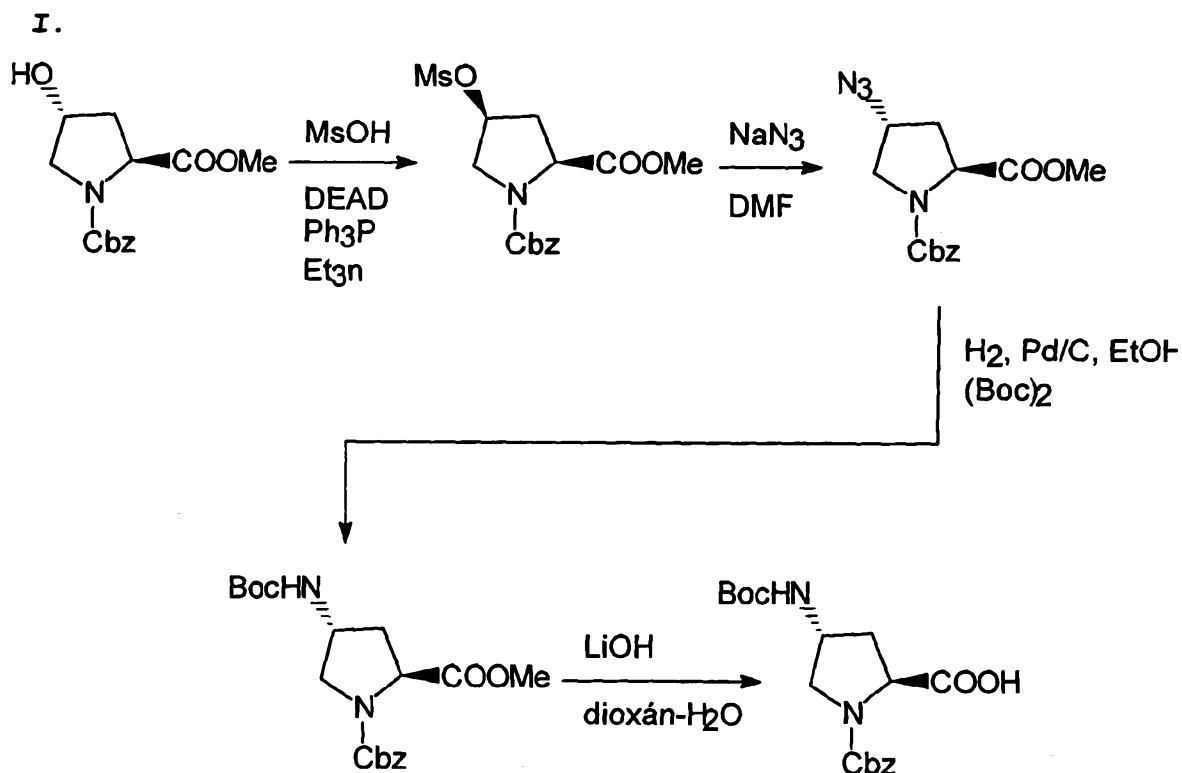


A karbonsav kapcsolása után az Fmoc (9-fluorenil-metoxi-karbo-

nil) csoportot ismert módszerrel, piperidinnel távolítjuk el a következő kapcsolás előtt.

A. példa

Egyes, a kereskedelemben be nem szerezhető intermediereket szükség szerint az alábbi eljárásokkal állítunk elő:



II. Mezilát:

8,7 g trifenil-foszfín, 200 ml toluol és 2,07 ml metánszulfonsav keverékhez 15°C-on, keverés közben olyan lassan adunk hozzá 7,18 g dietil-azodikarboxilátot, hogy a hőmérséklet ne emelkedjék 35°C fölé. Ezután a keveréket 20°C-ra hűtjük, hozzáadunk 7,4 g-ot az N-Boc-aminosavból (Bachem Biosciences, Inc.) és 1,45 ml trietil-amint, 5 órán át 70°C-on keverjük, majd 5°C-ra hűtjük. A szerves felülúszót dekantáljuk, és az oldószert vákuum-

ban eltávolítjuk. A maradékot 200 ml dietil-éterrel csapadékkiválásig keverjük, majd leszűrjük, és az éteres oldatot szilikagélen kromatografáljuk (etil-acetát:dietil-éter 5:95 → 20:80), így 9,3 g terméket kapunk, amit átviszünk a következő lépésbe.

III. Azid

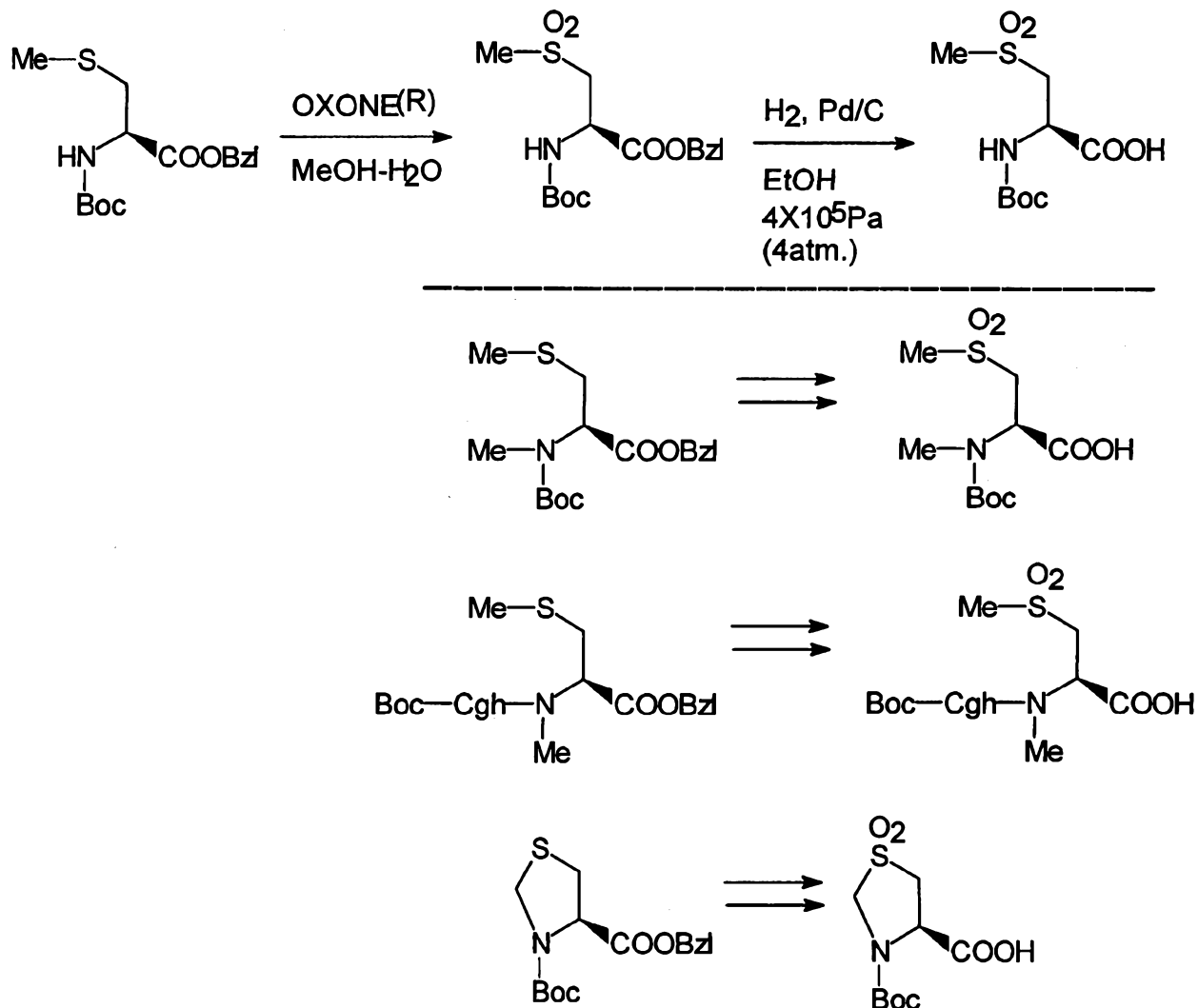
A fenti módon kapott 9,3 g anyagot 100 ml dimetil-formamidban oldjuk, hozzáadunk 1,98 g nátrium-azidot, és 70°C-on 8 órán át keverjük. Ezután a keveréket lehűtjük, 5 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves réteget telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd leszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk, így 6,2 g terméket kapunk, amit átviszünk a következő lépésbe.

IV. N-Cbz (4-N-Boc) -OMe

A fenti módon kapott anyagból 0,6 g-ot 40 ml dioxánban oldunk, 0,8 g di-terc-butyl-dikarbonátot, 0,03 g 10 %-os palládiumozott szenet adunk hozzá, és 1 atm nyomású hidrogénnel 18 órán át hidrogénezzük. Ezután a keveréket leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, a maradékot szilikagélen kromatografáljuk (dietil-éter:hexán 1:1 → 2:1) így megkapjuk a terméket.

V. Az N-Cbz(4-N-Boc)-OH-t az ismert észter-hidrolízissel, lítium-hidroxid alkalmazásával állítjuk elő.

VI. Szulfonok előállítása oxidációval:

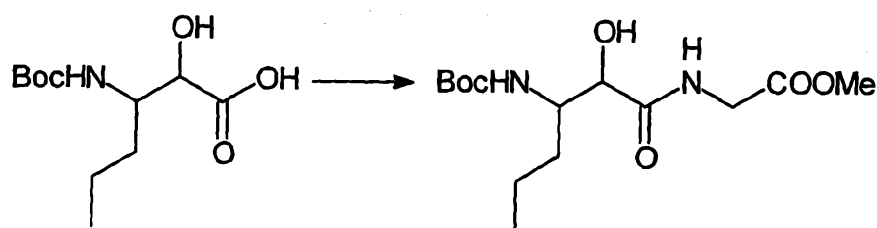


Ezeket az U. Larsson és munkatársai [Acta Chem. Scan., 48(6), 517-525 (1994)] által leírt módon állítjuk elő. 20,2 g oxont (Aldrich Chemical Co.) 110 ml vízben oldva lassan hozzáadunk 7,2 g szulfid (Bachem Biosciences, Inc.) 100 ml metanollal készített és 0°C-ra hűtött oldatához. A hűtőfürdőt eltávolítjuk, és a keveréket 4 órán át keverjük. Ezután a keveréket rotációs bepárlóban térfogatának felére bepároljuk, 100 ml hideg vizet adunk hozzá, és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. A keveréket leszűrjük, a szűrletet vákuum-

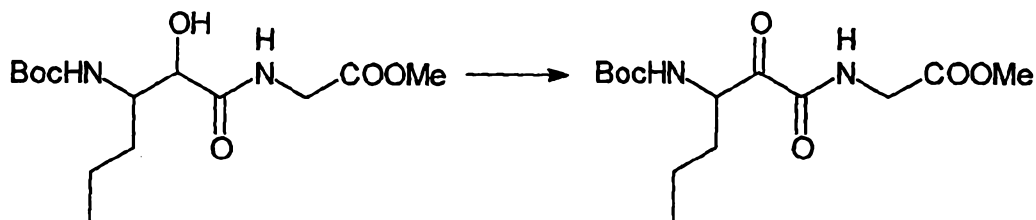
ban bepároljuk, így 7,7 g fehér szilárd anyag alakjában megkapjuk a terméket. Egy részét diizopropil-éterből kikristályosítva analitikai mintát kapunk – $[\alpha]_D +8,6$ (c 0,8, kloroform). Ugyanezen módon más szulfidok oxidálásával megkapjuk a célvegyületeket.

1A. példa

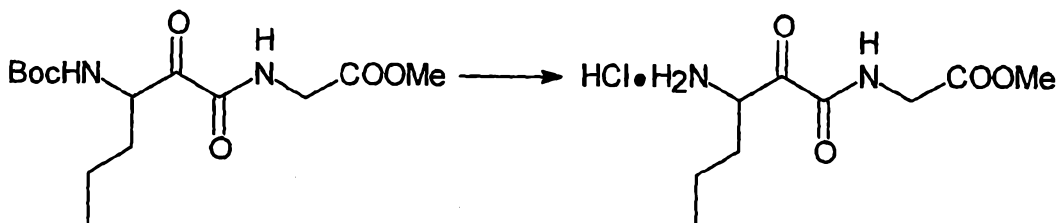
A. lépés



Az S. L. Harbeson és munkatársai [*J. Med. Chem.* 37 (18), 2918-2929 (1994)] által leírt módon előállított (4.01) vegyületből 12,0 g-ot 150 ml metilén-dikloridban oldunk, és -20°C -on keverés közben hozzáadunk 7,5 g 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ont, 6 ml N-metil-morfolint és 10 g 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot. A reakciókeveréket 10 percig keverjük, majd 6,8 g HCl-H₂N-Gly-OMe-t adunk hozzá. Az így kapott oldatot -20°C -on 2 órán át keverjük, majd egy éjszakán át 8°C -on tartjuk. Ezután az oldatot a szárazra bepároljuk, majd 150 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az etil-acetátos oldatot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kétszer, majd vízzel, 5 %-os foszforsav-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, és szárazra bepároljuk, így megkapjuk a C₁₄H₂₆N₂O₆ terméket (318,37) LRMS m/z MH⁺ = 319,3.

B. lépés

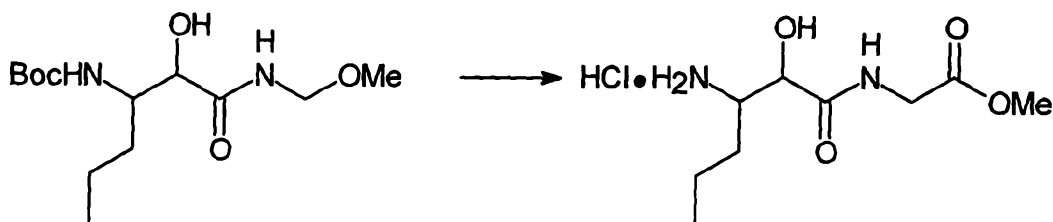
A fenti A lépésben kapott 5,7 g termék, 200 ml metilén-diklorid, 12 ml metil-szulfoxid és 3,2 ml 2,2-diklór-ecetsav keverékét 5°C-on keverjük, hozzáadunk 23 ml 1M diciklohexil-karbodiimid-oldatot, és az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. Az oxidálószer feleslegének elbontására hozzáadunk 0,6 g oxálsavat 6 ml metanolban oldva, 15 percig keverjük, majd a kivált karbamidot szűréssel eltávolítjuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk, a maradékot feleslegben jelenlévő etil-acetáttal hígítjuk, azután hideg 1M nátrium-hidroxid-oldattal, majd hideg 0,2M foszforsav-oldattal, végül telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves oldatot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluens: etil-acetát:metilén-diklorid gradiens (5:95 → 1:1). Ily módon 5 g, állás közben viasz-szá szilárduló olaj alakjában, 88 % kihozattal megkapjuk a C₁₄H₂₄N₂O₆ képletű vegyületet (316,35).

C. lépés

Az előző lépés termékét 0,5 órán át 4M dioxános sósav-oldattal (Aldrich Chemical Co.) reagáltatjuk, majd a szűrletet

30°C-on vízfürdőn vákuumban bepároljuk, és a maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük. A keveréket leszűrve fehér por alakjában megkapjuk a $C_9H_{16}N_2O_4 \cdot HCl$ (252,70) képletű terméket, amelyet azután további tisztítás nélkül felhasználunk.

D. lépés

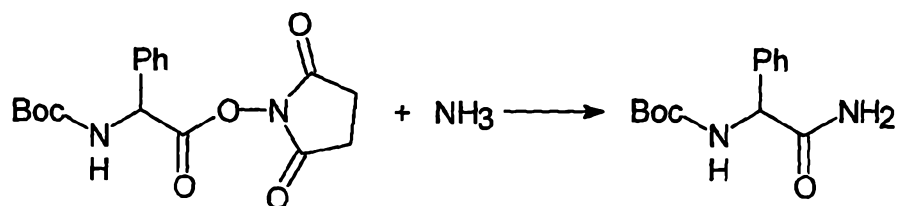


A fenti C. lépésben közbenső terméket az A. lépés termékével reagáltatva fehér por alakjában megkapjuk a $C_9H_{18}N_2O_4 \cdot HCl$ (254,71) képletű terméket.

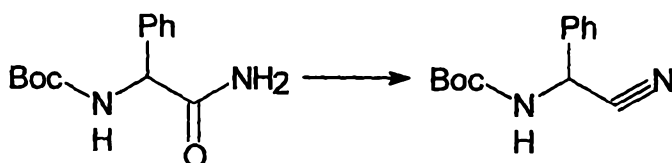
E. lépés



A fenti A. lépés termékéből 8,3 g-ot 150 ml dioxánban oldunk, és 26 ml 1M nátrium-hidroxid-oldattal 20°C-on 2 órán át keverjük. A keveréket beleöntjük 500 ml 10 %-os vizes kálium-dihidrogén-foszfát-oldat, 2 ml foszforsav és 300 ml telített nátrium-klorid-oldat elegyébe, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd leszűrjük, és vákuumban bepároljuk, így fehér por alakjában megkapjuk a $C_{13}H_{24}N_2O_6$ (304,34) képletű terméket; (FAB) $M+1 = 305,3$.

2. példaA. lépés

1,66 g N-Boc-fenil-glicin-N-hidoxi-szukcinimid-észtert (Bachem Biosciences, Inc.) 20 ml metilén-dikloridban oldva 5°C-on 18,5 ml 0,5M dioxános ammónia-oldattal (Aldrich Chemical Co.) reagáltatunk, majd hagyjuk felmelegedni, és 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A keveréket szívással leszűrjük, a szűrlethez 150 ml 5 %-os vizes kálium-dihidrogén-foszfát-oldatot adunk, majd 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot 5 %-os vizes kálium-dihidrogén-foszfát-oldattal, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, és vákuumban bepároljuk, így 1,15 g nyers terméket kapunk, amelyet a következő lépésben közvetlenül felhasználunk.

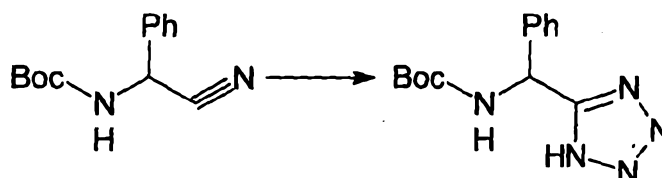
B. lépés

Az előző lépés termékéből 1,15 g-ot 10 ml piridinben oldva 5°C-on 0,6 ml foszfor-oxi-kloriddal reagáltatunk, majd hagyjuk felmelegedni, és 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A keveréket 100 g jégre öntjük, majd kétszer 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot jéghideg 0,1M foszforsav-oldattal, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, és a szűrletet vákuumban be-

pároljuk. A maradékot hexánból átkristályosítjuk, így 0,66 g cím szerinti vegyületet kapunk; teljes kihozatal: 60 %.

3. példa

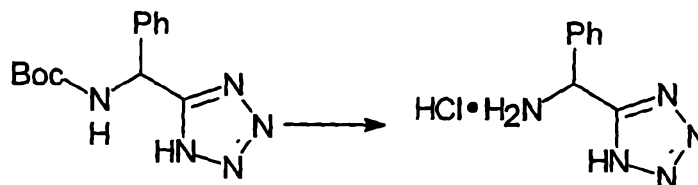
A. lépés



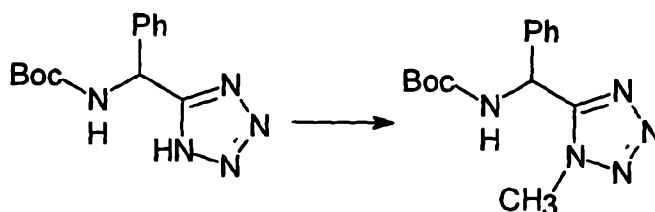
Az előző lépés termékéből 0,18 g-ot 2 ml dimetil-formamidban oldva 0,055 g nátrium-aziddal és 0,045 g ammónium-kloriddal reagáltatunk. A reakcióelegyet 90°C-on 6 órán át keverjük, majd lehűtjük, és a reakciót 10 %-os vizes kálium-dihidrogén-foszfát-oldat hozzáadásával leállítjuk, majd kétszer 35 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot 10 %-os vizes kálium-dihidrogén-foszfát-oldattal, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk, így megkapjuk a $C_{13}H_{17}N_5O_2$ (275,31) képletű nyers terméket, amelyet a következő lépésben közvetlenül felhasználunk; (FAB) $M+1 = 276,2$.

3. példa

B. lépés



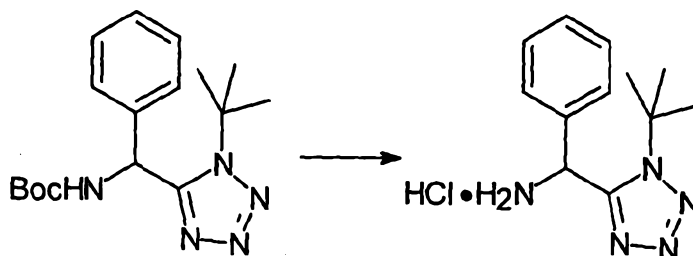
Az előző lépésben kapott termékből az 1. példa C. lépésében leírt módon fehér por alakjában kapjuk meg a terméket, amelyet azután további tisztítás nélkül használunk fel.

4. példaA. lépés

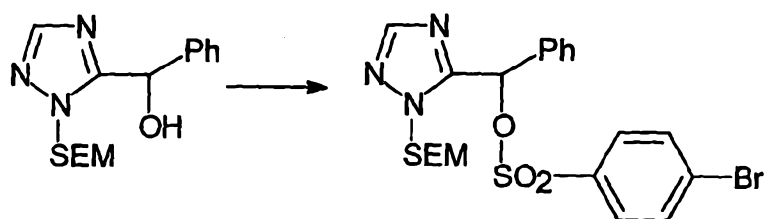
0,055 g 2a. példa szerinti vegyületet 1,5 ml tetrahidrofuránban 5°C-on dietil-éteres diazometán-oldat feleslegével reagáltatunk. A reakcióelegyet 2 órán át hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd a reakciót hexánnal leállítjuk, a szűrletet vákuumban bepároljuk, így 0,056 g cím szerinti nyers vegyületet kapunk, amit további tisztítás nélkül használunk fel; képlete: $C_{14}H_{19}N_5O_2$ (molekulatömege: 289,33), LRMS (FAB) $M+1 = 290,0$.

B. lépés

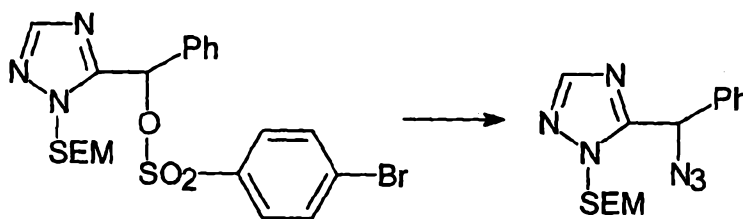
Az előző lépés termékéből 0,055 g-ot az 1. példa C. lépése szerinti módon dolgozunk fel, így 0,027 g fehér por alakjában megkapjuk a kívánt vegyületet, mely regioizomerek 3:1 arányú keveréke; képlete: $C_9H_{11}N_5 \cdot HCl$ (225,68) ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9,3 (széles s, 3H), 7,45 (m, 5H), 6,22 (s, 0,3H) és 6,03 (s, 0,7H), 4,39 (s, 2,1H) és 3,94 (s, 0,9H).

5. példa

Az előző lépés termékét 1. példa C. lépése szerinti módon alakítjuk át a megfelelő terméké, amit azután további tisztítás nélkül használunk fel.

6. példaA. lépés

Az N. Fugina és munkatársai [Heterocycles, 34(2), 303-314 (1992)] által leírt módon készített etanolos oldathoz 0°C-on 7,1 g 4-bróm-benzol-szulfonil-kloridot, majd 3,9 ml trietil-amint és 3,4 g dimetil-amino-piridint adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, azután 10 %-os vizes kálium-dihidrogén-foszfát-oldattal, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. A keveréket leszűrjük, az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk (etil-acetát:metilén-diklorid 15:85), így 3,6 g $C_{21}H_{26}BrN_3O_4SSi$ (524,51) képletű vegyületet kapunk; LRMS (FAB) $M+H = 524,2$.

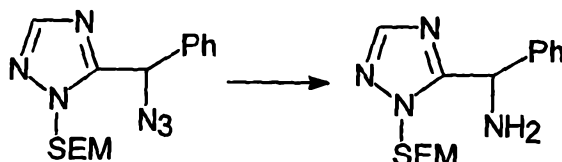
B. lépés

3,6 g fenti vegyület, 0,56 g nátrium-azid és 50 ml dimetil-formamid keverékét 100°C-on 4 órán át keverjük. A lehűtött reakcióelegyet hideg vízbe öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. A keveréket leszűrjük, az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, és a maradékot szilikagélen

kromatografáljuk (etil-acetát:metilén-diklorid 3:97), így 2,8 g $C_{15}H_{22}N_6OSi$ (330,47) képletű vegyületet kapunk.

LRMS (FAB) $M+H = 331,2$.

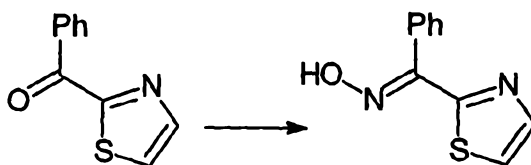
C. lépés



Az előző lépésben kapott termékből 1,3 g-ot 50 ml etanolban oldunk, és 0,15 g 10 %-os palládiumozott szén jelenlétében 1 atm. nyomású hidrogénnel 18 órán át hidrogénezzük. A reakcióelegyet leszűrjük, az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, így 1,2 g $C_{16}H_{24}N_4OSi$ (304,47) képletű vegyületet kapunk; LRMS (FAB) $M+H = 305,3$.

7. példa

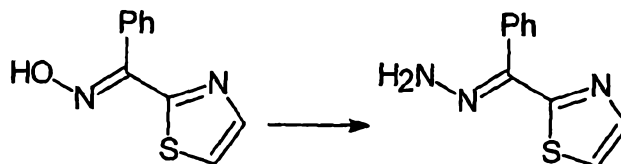
A. lépés



1,9 g, G. Jones és munkatársai [*Tetrahedron*, 47(16), 2851-2860 (1991)] által leírt módon előállított 2-benzoil-tiazolt 50 ml etanol és 5 ml víz elegyében oldunk, keverés közben 1,4 g hidroxil-amin-hidrokloridot adunk hozzá, és visszafolyató hűtő alatt 24 órán át forraljuk. A keveréket lehűtés után etil-acetátba öntjük, és kálium-dihidrogén-foszfát-oldattal, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, a keveréket leszűrjük, és az

oldószert vákuumban elpárolgatatjuk, így megkapjuk a $C_{10}H_8N_2OS$ (204,25) képletű terméket geometriai izomerek alakjában; LRMS (FAB) $M+H = 205,2$.

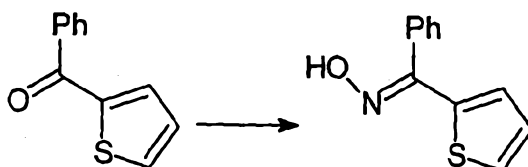
B. lépés



Az előző lépés termékét 30 ml metanollal, 15 ml hangyasavval és 15 ml vízzel keverve 0°C-ra hűtjük. Keverés közben kis részletekben 0,5 órán át cinkport adunk hozzá, és további 18 órán át 0°C-on keverjük. Ezután a keveréket celit szűrőbetétén szívással leszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A gumyszerű maradékot 0,5 liter etil-acetát és 0,1 liter 1M nátrium-hidroxid-oldat elegyével felvesszük, ismét leszűrjük szívással, és a szűrlet vizes részét elöntjük. A szerves extraktumot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. A keveréket leszűrjük, az oldószert vákuumban elpárolgatatjuk, és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk (etil-acetát:metilén-diklorid 1:1), így megkapjuk a $C_{10}H_{10}N_2S$ (190,27) képletű terméket; LRMS (FAB) $M+1=191,1$.

8. példa

A. lépés

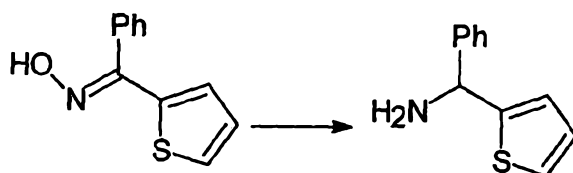


A C. Malanga és munkatársai [Tetrahedron Lett., 36(50),

9185-9188 (1995)] által leírt módon előállított 2-benzoil-tiofént a 6. példa A. lépésében leírt módon alakítjuk át a megfelelő $C_{11}H_9NOS$ (203,26) képletű vegyületté.

LRMS (FAB) $M+1=204,2$.

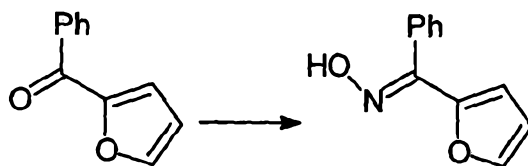
B. lépés



Az előző lépés termékét a 6. példa B. lépésében leírt módon alakítjuk át a megfelelő $C_{11}H_{11}NS$ (189,28) képletű vegyületté; LRMS (FAB) $M+1=190,2$.

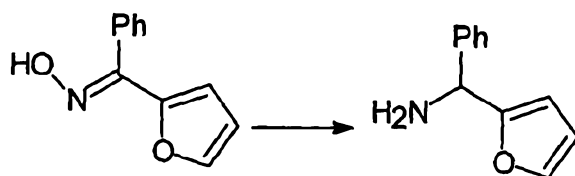
9. példa

A. lépés

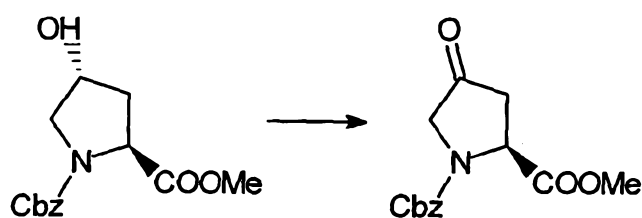


Az M. J. Aurell és munkatársai [*J.Org.Chem.*, 60(1), 8-9 (1995)] által leírt módon előállított 2-benzoil-furánt a 6. példa A. lépésében leírt módon alakítjuk át a megfelelő $C_{11}H_9NO_2$ (187,19) képletű vegyületté.

B. lépés

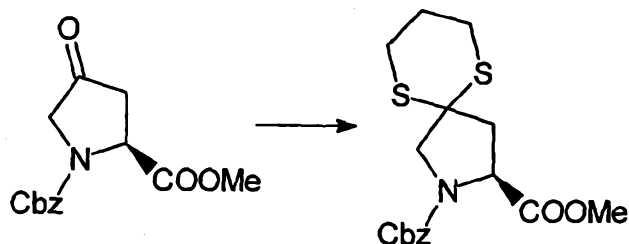


Az előző lépés termékét a 6. példa B. lépésében leírt módon alakítjuk át a megfelelő $C_{11}H_{11}NO$ (173,21) képletű vegyületté; LRMS (FAB) $M+1=174,2$.

10. példaA. lépés

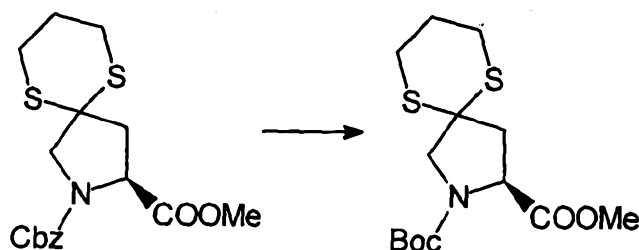
3,0 g N-Cbz-hidroxi-prolin-metil-észtert (2.1 vegyület, beszerzési forrás: Bachem Biosciences, Incorporated, King of Prussia, Pennsylvania), összekeverünk 30 ml toluollal és 30 ml etil--acetáttal. A keverékhez erőteljes keverés közben hozzáadunk 1,28 g nátrium-bromidot 5 ml vízben oldva, majd 17 mg 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinil-oxi szabad gyököt (TEMPO, beszerzési forrás: Aldrich Chemicals, Milwaukee Wisconsin). A reakcióelegyet keverés közben 5°C-ra hűtjük, majd 0,5 óra alatt cseppenként hozzáadjuk az előre elkészített oxidáló oldatot (18 ml kereskedelmi forgalomban kapható Clorox® öblítőszer és 2,75 g nátrium-hidrogén-karbonát-oldat vízzel 40 ml-re feltöltve). Ehhez 0,2 ml propanolt adunk, a szerves réteget elválasztjuk, a vizes réteget etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, és 2 %-os nátrium-tioszulfát-oldattal, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves oldatot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk, így 97 % kihozattal 2,9 g halvány-sárga gumyszerű, $C_{14}H_{15}NO_5$ (277,28) képletű anyagot kapunk, mely a következő reakciókban felhasználható. Tömegspektr.: (FAB) $M+1 = 278,1$.

B. lépés



A fenti A. lépésben kapott (2.2) vegyületből 7,8 g-ot 100 ml metilén-dikloridban oldunk, és 15°C-ra hűtjük. Hozzáadunk először 3,1 ml 1,3-propánditiolt, majd 3,7 ml frissen desztillált bór-trifluorid-éterátot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. Erőteljes keverés közben 30 ml vízben oldva 2 g kálium-karbonátot, majd 10 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. A szerves réteget elválasztjuk a vizes rétegtől (pH = 7,4), és 10 ml vízzel, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves oldatot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, toluollal, majd 2:3 → 0:1 arányú hexán/dietil-éter gradienssel eluáljuk, így 68 % kihozattal 7,0 g $C_{17}H_{21}NO_4S_2$ (367,48) képletű vegyületet kapunk barna olaj alakjában; tömegspektr.: (FAB) $M+1 = 368,1$.

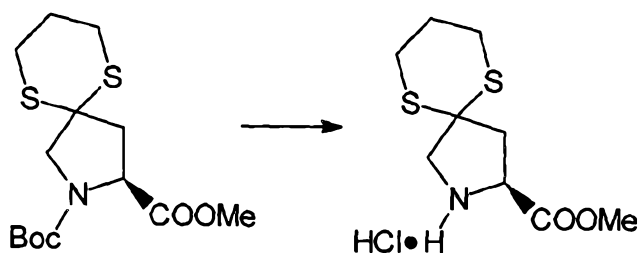
C. lépés



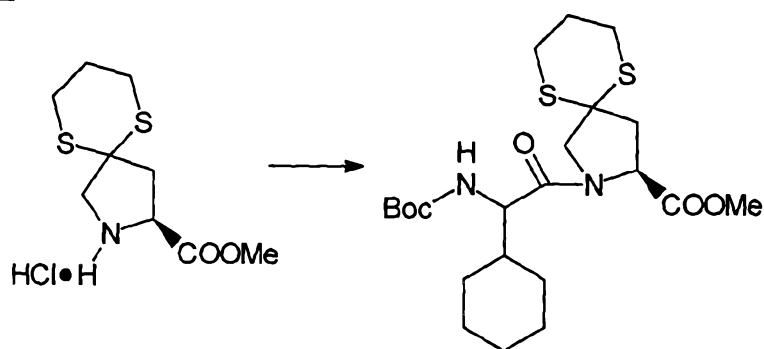
A fenti B lépésben kapott (2.3) vegyületből 45 g-ot 800 ml acetonitrilben oldunk, és 20°C egyszerre hozzáadunk 53 ml frissen desztillált jód-trimetil-szilánt. A reakcióelegyet 30 percig keverjük, majd egy frissen készített oldatba öntjük, amely 150

ml dietil-éter és 66,5 ml diizopropil-etil-amin elegyében 107 g diterc-butil-dikarbonátot tartalmaz. Az így kapott keveréket további 30 percig keverjük, majd kétszer 500 ml hexánnal mossuk. Az alsó, acetonitriles réteghez 1000 ml etil-acetátot adunk, majd 10 %-os vizes kálium-dihidrogén-foszfát-oldattal, azután telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szűrletet vákuumban, 25°C-os vízfürdőn bepároljuk, 1000 ml friss etil-acetáttal felvesszük, és egymás után 0,1M sósavoldattal, 0,1M nátrium-hidroxid-oldattal, 10 %-os vizes kálium-dihidrogén-foszfát-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves oldatot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, és vákuumban bepároljuk. A kapott 66 g maradékot 2 kg szilikagélen kromatografáljuk, és 2 liter hexánnal, majd 2 liter dietil-éterrel eluáljuk, így 69 % kihozattal 28 g $C_{14}H_{23}NO_4S_2$ (333,46) képletű vegyületet kapunk narancsszínű, állás közben kikristályosodó gumi alakjában; tömegspektr.: (FAB) $M+1 = 334,1$.

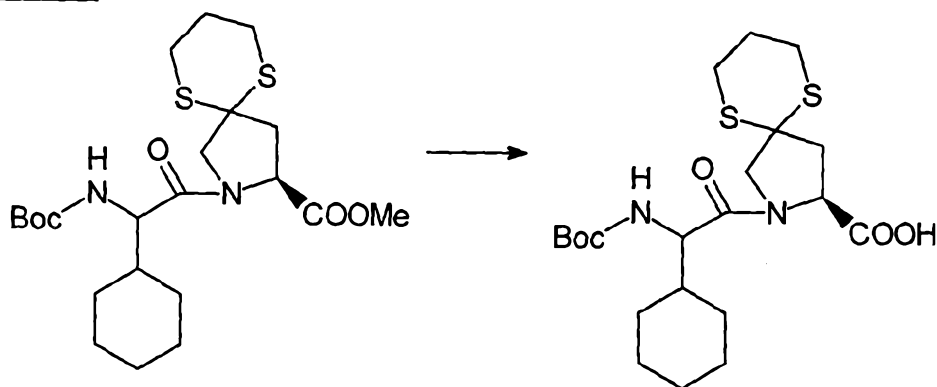
D. lépés



1g, a fenti C. lépés szerint előállított (2.4) vegyületet 5 ml dioxánban oldunk, és hozzáadunk 50 ml 4M dioxános sósav-oldatot. A reakcióelegyet 1 órán át erőteljesen keverjük, majd vákuumban, 25°C-os vízfürdőn bepároljuk. A maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük, és leszűrjük, így 93 % kihozattal 0,76 g cím szerinti vegyületet kapunk: $C_9H_{15}NO_2S_2 \cdot HCl$ (269,81); tömegspektr.: (FAB) $M+1 = 234,0$.

E. lépés

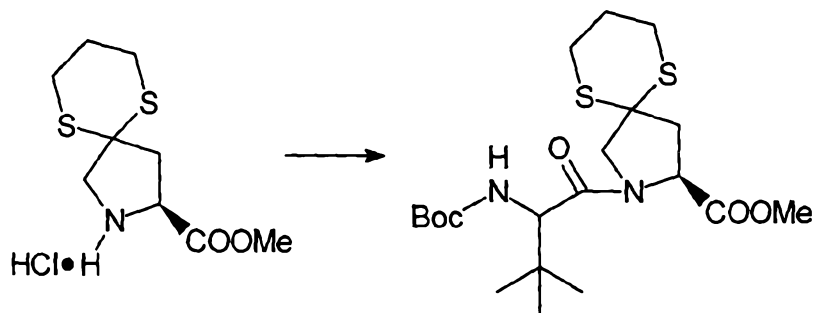
1,12 g, a fenti E. lépésben kapott (2.6) vegyület, 1,0 g N-Boc-ciklohexil-glicin (Boc-Chg-OH a Sigma Chemicals-től, St. Louis, Missouri), 20 ml dimetil-formamid és 2,1 g bróm-tri-pirrolidino-foszfónium-hexafluoro-foszfát kapcsoló reagens keverékét 5°C-ra hűtjük, és hozzáadunk 2,8 ml diizopropil-etil-amint. A keveréket hidegen 1 percig, majd szobahőmérsékleten 6 órán át keverjük, azután 150 ml hideg 5 %-os vizes foszforsav-oldatba öntjük, és kétszer 150 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves rétegeket hideg 5 %-os vizes kálium-karbonát-oldattal, 5 %-os vizes kálium-dihidrogén-foszfát-oldattal, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves oldatot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, etil-acetát és metilén-diklorid elegyével eluáljuk, így 0,8 g fehér szilárd anyag alakjában, 50 %-os kihozattal megkapjuk a $C_{22}H_{36}N_2O_5S_2$ (472,66) képletű vegyületet; tömegspektr.: (FAB) $M+1 = 473,2$.

F. lépés

0,8 g, a fenti (?) lépésben kapott (?) vegyületet 10 ml dioxánban oldunk, 20°C hozzáadunk 3,4 ml 1M lítium-hidroxid-oldatot, 4 órán át keverjük, majd vákuumban, 30°C-os vízfürdőn térfogatának felére bepároljuk. A maradékot 25 ml vízzel hígítjuk, és kétszer 20 ml dietil-éterrel extraháljuk. A vizes réteget 6M sósav-oldattal körülbelül pH 4-re megsavanyítjuk, etil-acetáttal extraháljuk, és telített nátrium-klorid-oldattal mosuk. A szerves oldatot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, és vákuumban bepároljuk, így 0,7 g cím szerinti (2.8) vegyületet kapunk; képlete: $C_{21}H_{34}N_2O_5S_2$ (458,64); tömegspektr.: (FAB) $M+1 = 459,2$.

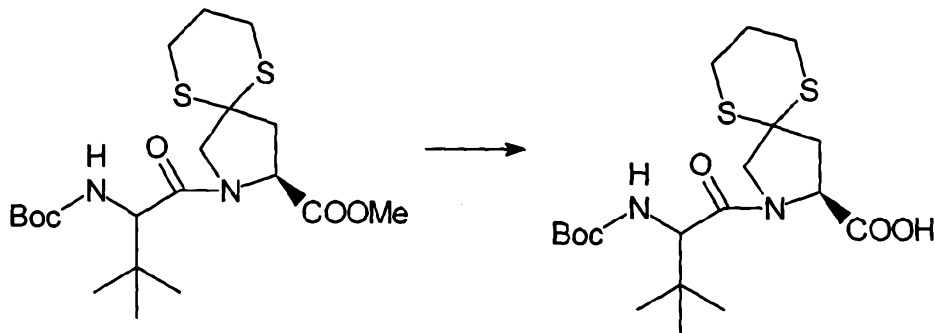
11. példa

A. lépés



N-Boc-Tle-OH-t (Bachem Biosciences, Inc.) a 10. példa A. lépése szerinti módon a 9. példa D. lépésének termékével reagáltatva megkapjuk a megfelelő $C_{20}H_{34}N_2O_5S_2$ (446,63) képletű vegyületet; LRMS (FAB) $M+1 = 447,3$.

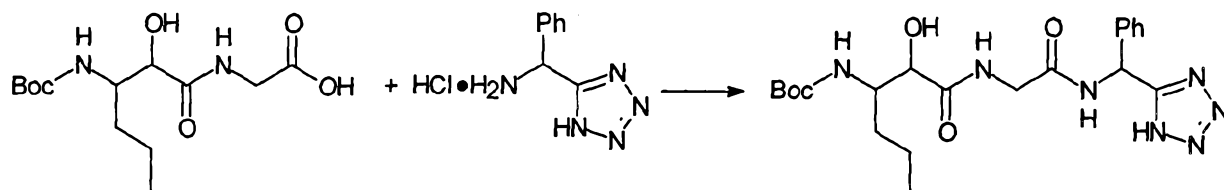
B. lépés



Az előző lépésben kapott terméket a 10. példa E. lépése szerinti módon a megfelelő $C_{19}H_{32}N_2O_5S_2$ (432,60) képletű vegyületté alakítjuk át; LRMS (FAB) $M+1 = 433,3$.

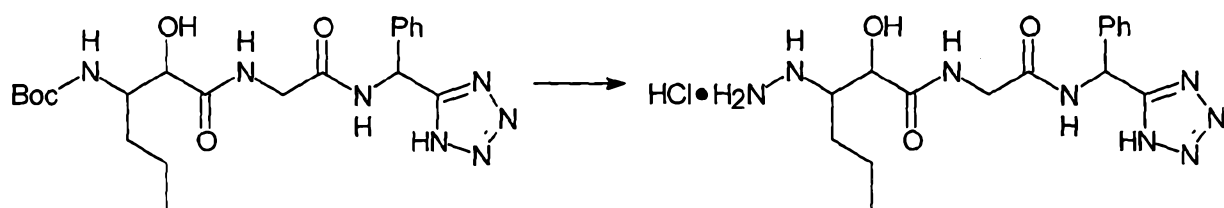
12. példa

A. lépés



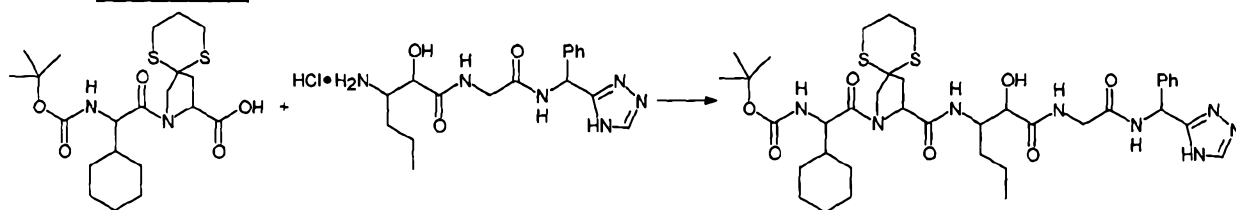
0,11 g előző lépésben kapott termék, 0,205 g 1. példa E. lépés szerinti vegyület [Boc-Nva(OH)-Gly-OH], 7 ml dimetil-formamid és 0,385 g bróm-tripirrolidino-foszfónium-hexafluorofoszfát kapcsoló reagens keverékét keverés közben 5°C -ra hűtjük, és 0,252 ml diizopropil-etil-amint adunk hozzá. A keveréket hidegen 1 percig, majd szobahőmérsékleten 6 órán át keverjük, aztán 150 ml hideg 1 %-os vizes foszforsav-oldatba öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves rétegeket hideg 5 %-os vizes kálium-karbonát-oldattal, 5 %-os vizes kálium-dihidrogén-foszfát-oldattal, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves oldatot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, és vákuumban bepároljuk, így nyers állapotban 0,15 g cím szerinti vegyületet kapunk, amit a következő lépésben további tisztítás nélkül használunk fel.

B. lépés

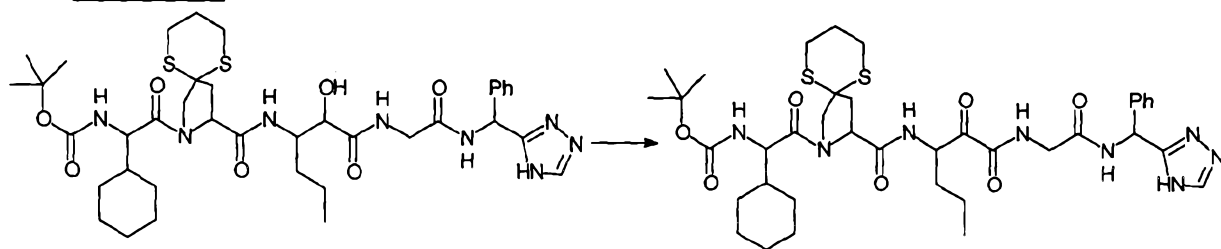


Az előző lépés termékét 0,5 órán át 4M dioxános sósav-oldattal reagáltatjuk, 30°C-os vízfürdőn vákuumban bepároljuk, és a maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük. A keveréket leszűrjük, így 90,13 g fehér por alakjában megkapjuk a cím szerinti $C_{16}H_{23}N_7O_3$ (361,40) képletű vegyületet, amit a következő lépésben további tisztítás nélkül használunk fel; LRMS (FAB) $M+1 = 362,4$.

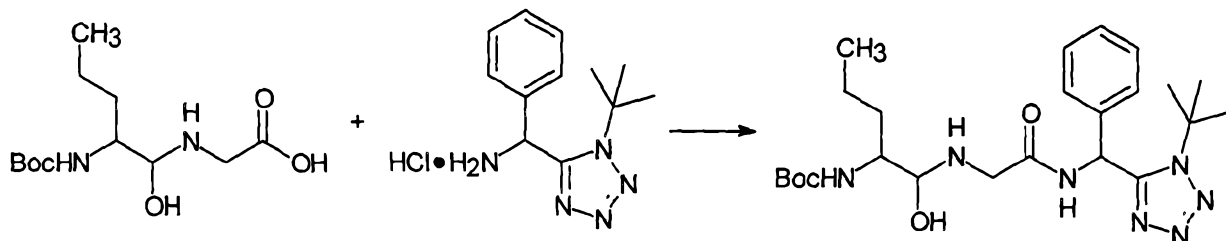
C. lépés



0,06 g 5. példa B. lépés szerinti vegyület, 0,85 g 8. példa G. lépés szerinti vegyület, 8 ml dimetil-formamid és 0,088 g bróm-tripirrolidino-foszfónium-hexafluoro-foszfát kapcsoló reagens keverékét 5°C-ra hűtjük, és hozzáadunk 0,89 ml diizopropil-etil-amint. A keveréket hidegen 1 percig, majd szobahőmérsékleten 48 órán át keverjük, azután hideg 1 %-os vizes foszforsav-oldatba öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves rétegeket 5 %-os vizes kálium-karbonát-oldattal, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves oldatot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, és vákuumban bepároljuk, így 0,13 g cím szerinti vegyületet kapunk nyers állapotban. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, metanol:metilén-diklorid 1:99 → 10:90 gradienssel eluáljuk, így 0,092 g fehér szilárd anyag alakjában megkapjuk a $C_{37}H_{55}N_9O_7S_2$ (802,02) képletű vegyületet; LRMS (FAB) $M+1 = 802,6$.

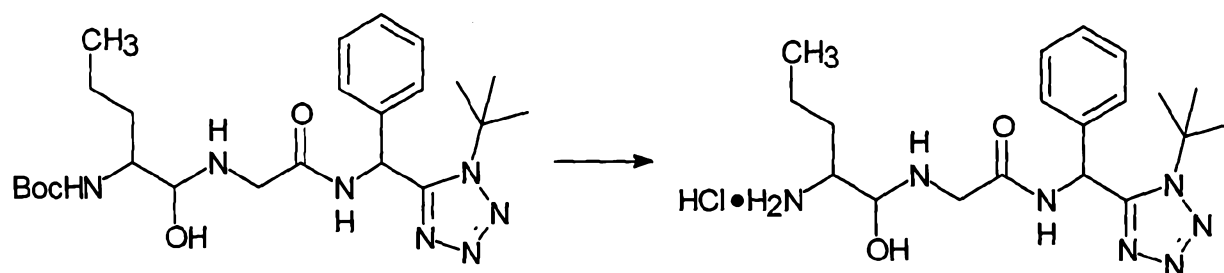
D. lépés

25 μ l oxalil-kloridot metilén-dikloridban oldva -70°C -ra hűtünk, és lassan hozzáadjuk 50 μ l metil-szulfoxid (DMSO) és 1 ml metilén-diklorid -60°C -nál alacsonyabb hőmérsékletű elegyét. A reakcióelegyet -70°C -ra hűtjük, és cseppenként hozzáadunk az előző lépés termékéből 0,009 g-ot 1 ml metilén-dikloridban oldva és -60°C alatti hőmérsékletre hűtve. A reakcióelegyet további 0,5 órán át keverjük, -60°C alatti hőmérsékleten lassan hozzáadunk 0,13 ml trietil-amint, majd 10°C -ra melegítjük. A reakcióelegyet feleslegben jelenlévő etil-acetáttal hígítjuk, majd az oldatot hideg 1M sósav-oldattal, azután telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves oldatot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, metanol:metilén-diklorid 1:99 $\rightarrow$ 25:75 gradienssel eluáljuk, így 0,011 g fehér szilárd anyag alakjában, 12 % kihozattal megkapjuk a $\text{C}_{37}\text{H}_{53}\text{N}_9\text{O}_7\text{S}_2$ (800,01) képletű vegyületet; LRMS (FAB) $M+1 = 800,3$.

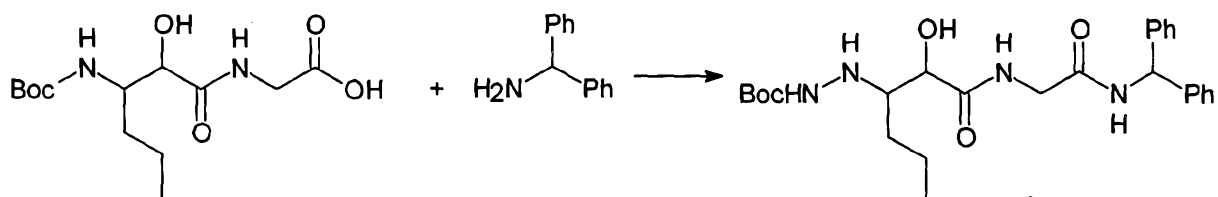
13. példa**A. lépés**

Az 1. példa E. lépésében kapott termékből 100 mg-ot (0,22 mmol) 2,5 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidban oldva 2,5 ml (45 mg, 0,33 mmol) 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-onnal és 141 mg (1,1 mmol, 5,0 ekvivalens) Hünig-bázissal reagáltatunk. A reakcióelegyet -20°C -ra hűtve 63 mg (0,33 mmol, 1,5 ekvivalens) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloriddal reagáltatjuk. A reakcióelegyet 20 percig keverjük, majd 118 mg (0,27 mmol, 1,22 ekvivalens) amin-hidrokloriddal reagáltatjuk, 12 órán át szobahőmérsékleten keverjük, azután vákuumban bepároljuk, és 30 ml vízzel hígítjuk. A vizes réteget háromszor 50 ml metilén-dikloriddal, majd háromszor 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves rétegeket 2M vizes sósav-oldattal és telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, és vákuumban bepároljuk, így 79 mg (1k) képletű színtelen szilárd anyagot kapunk, ezt használjuk az oxidációhoz; LRMS [elektron-spray, m/z (relatív intenzitás)]: $M+1 = 826$ (100).

B. lépés

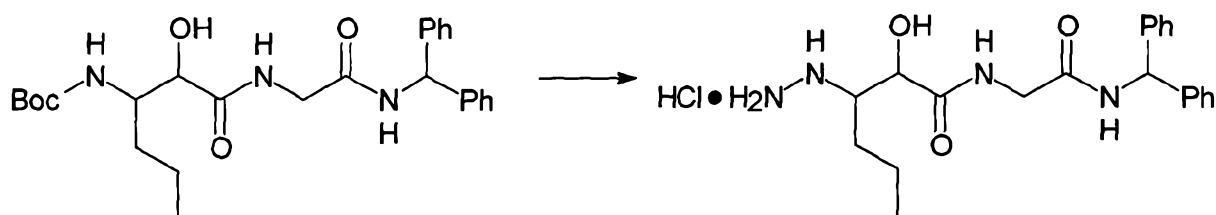


Az előző lépésben kapott terméket a 12. példa B. lépése szerinti módon a megfelelő vegyületté alakítjuk át, amit a következő reakciókban további tisztítás nélkül használunk fel. MS (elektronspray): $[835 (2M+1)^+, 40]$, $418 [(M+1)^+, 100]$.

14. példaA. lépés

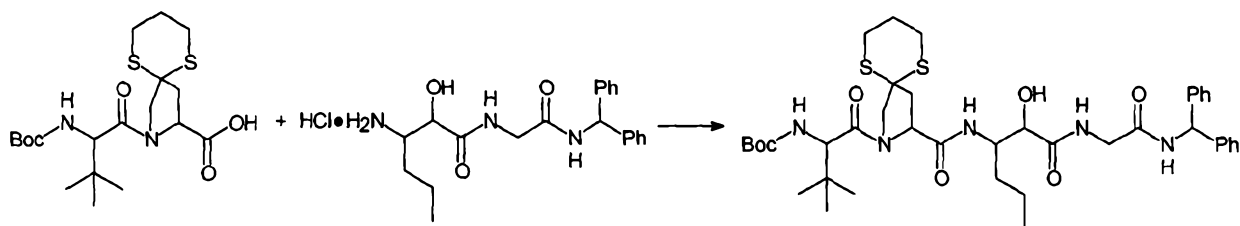
Az 1. példa E. lépésének termékét a 12. példa A. lépése szerinti módon benzhidril-ammal reagáltatjuk, így a megfelelő $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5$ (469,57) képletű vegyületet kapjuk.

LRMS (FAB) (M+1) = 470,4.

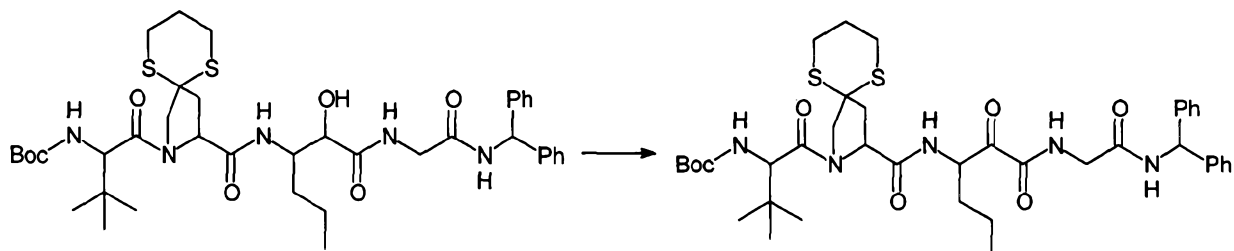
B. lépés

Az előző lépésben kapott terméket a 12. példa B. lépése szerinti módon a megfelelő $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ (405,92) képletű vegyületté alakítjuk át.

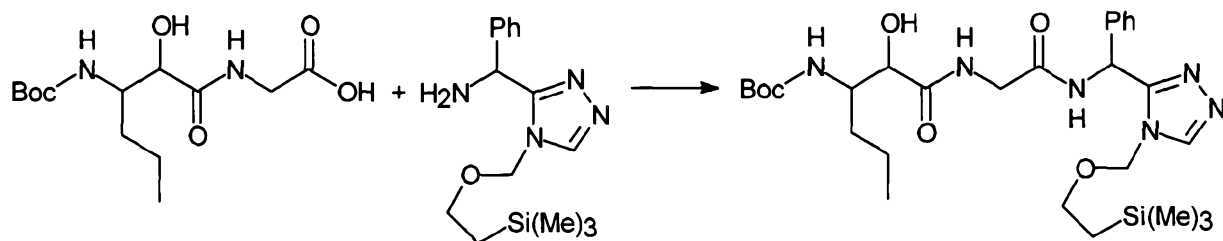
LRMS (FAB) (M+1) = 370,4.

C. lépés

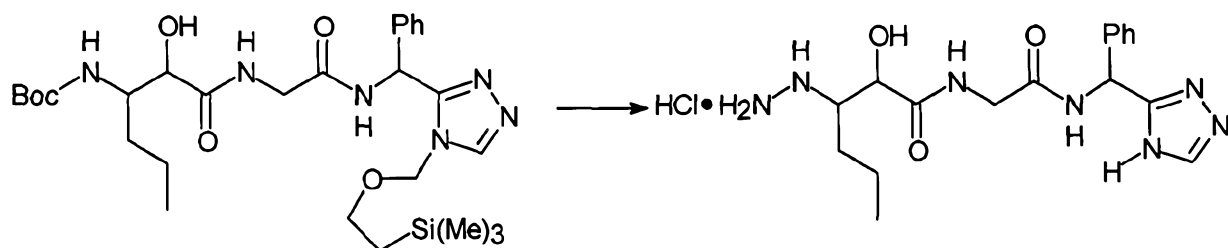
Az előző lépésben kapott terméket a 12. példa C. lépése szerinti módon a 10. példa B lépésben kapott vegyülettel reagáltatjuk, így a megfelelő $\text{C}_{40}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2$ (784,04) képletű vegyületet kapjuk; LRMS (FAB) (M+1) = 784,5.

D. lépés

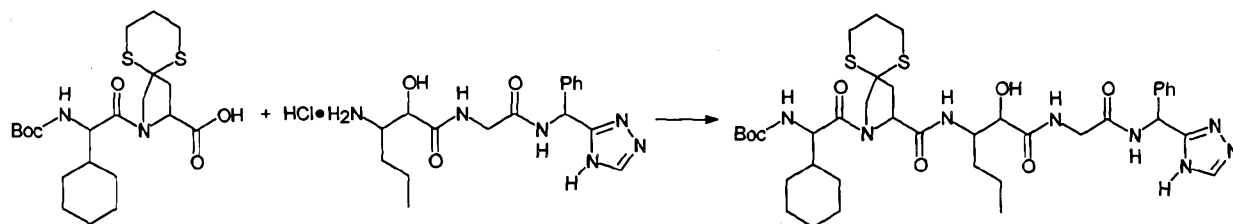
Az előző lépésben kapott terméket a 12. példa D. lépése szerinti módon a megfelelő $C_{40}H_{55}N_5O_7S_2$ (782,03) képletű vegyületté alakítjuk át; LRMS (FAB) $(M+1) = 782,4$.

15. példa**A. lépés**

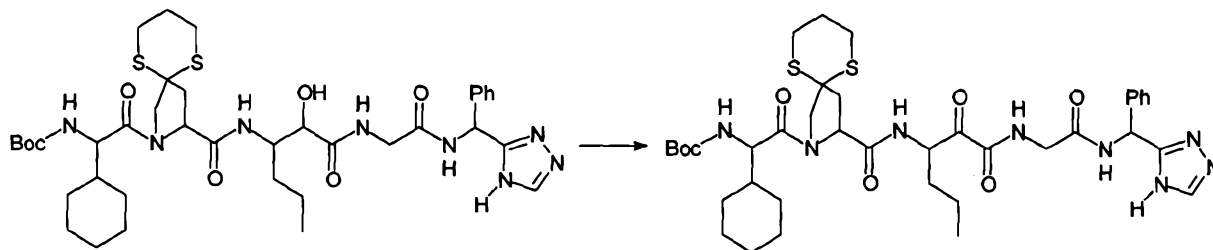
Az 1. példa E. lépésében kapott terméket a 12. példa A. lépése szerinti módon az 5. példa C lépésben kapott vegyülettel reagáltatjuk, így a megfelelő $C_{28}H_{46}N_6O_6Si$ (590,79) képletű vegyületet kapjuk; LRMS (FAB) $(M+1) = 591,4$.

B. lépés

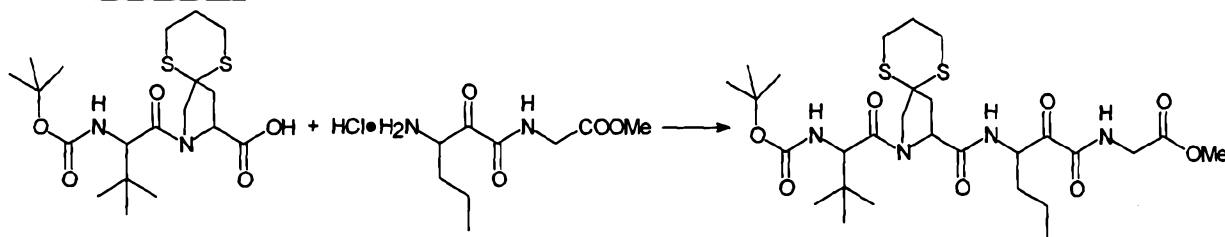
Az előző lépésben kapott terméket a 12. példa B. lépése szerinti módon a megfelelő $C_{17}H_{24}N_6O_3 \cdot HCl$ (396,87) képletű vegyületté alakítjuk át; LRMS (FAB) $(M+1) = 361,3$.

C. lépés

Az előző lépésben kapott terméket a 12. példa C. lépése szerinti módon a megfelelő $C_{38}H_{56}N_8O_7S_2$ (801,03) képletű vegyületté alakítjuk át; LRMS (FAB) $(M+1) = 801,5$.

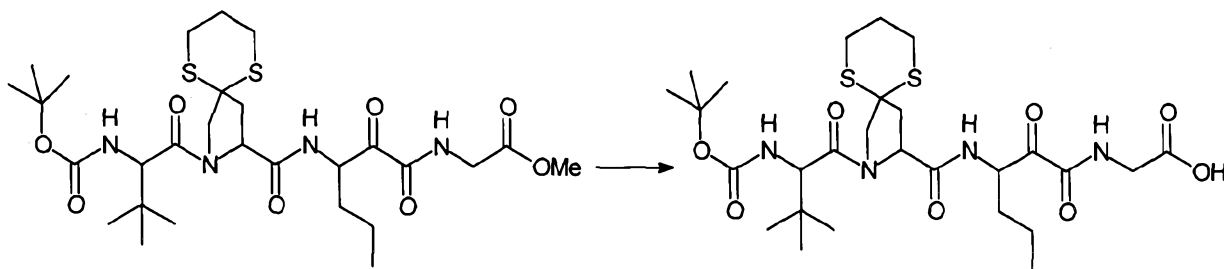
D. lépés

Az előző lépésben kapott terméket a 12. példa D. lépése szerinti módon a megfelelő $C_{38}H_{54}N_8O_7S_2$ (809,02) képletű vegyületté alakítjuk át; LRMS (FAB) $(M+1) = 799,4$.

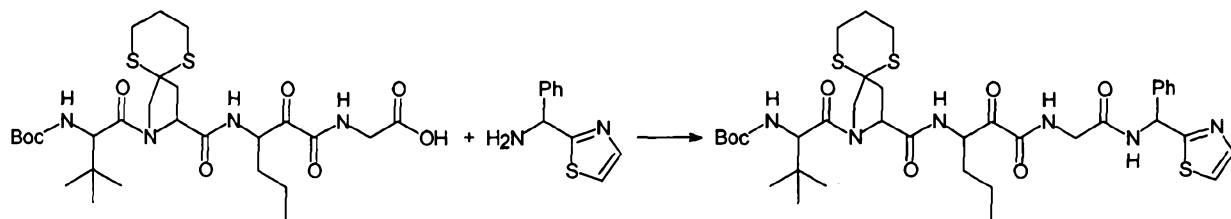
16. példa**A. lépés**

Az 1A példa szerinti eljárást követjük, de a 10B. példában kapott savat reagáltatjuk az 1C példában kapott aminnal, így megkapjuk a $C_{28}H_{46}N_4O_8S_2$ (630,82) képletű vegyületet.

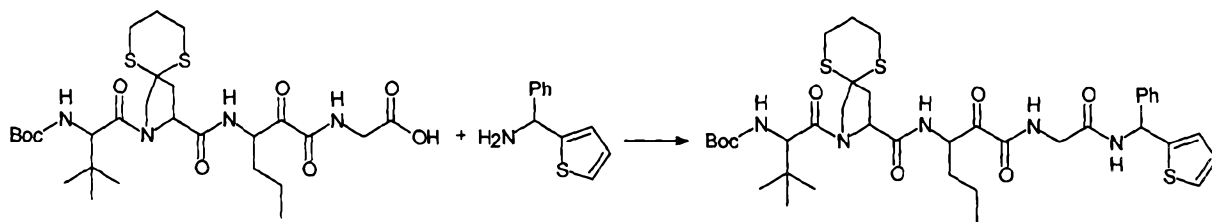
LRMS (FAB) $M+H = 631,4$.

B. lépés

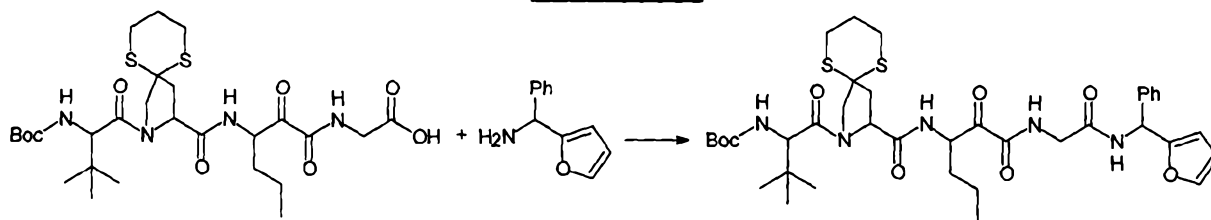
Az 1. példa E lépésében leírt eljárást követjük, de az előző lépésben kapott észtert alkalmazzuk, így megkapjuk a $C_{27}H_{44}N_4O_8S_2$ (616,79) képletű vegyületet; LRMS (FAB) $M+H = 617,4$.

C. lépés

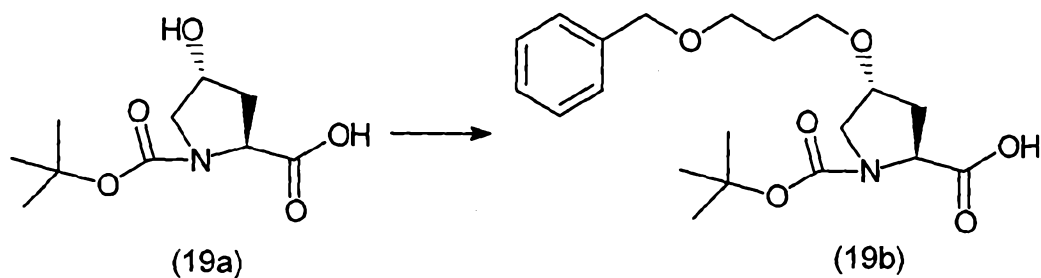
62 mg előző lépés szerinti vegyület, 29 mg 7. példa D. lépés szerinti vegyület, 57 mg O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urónium-hexafluoro-foszfát (HATU, Aldrich Chemical Co.) és 5 ml metilén-diklorid keverékét 0°C -on 0,023 ml diizopropil-etil-aminnal reagáltatjuk. A keveréket további 3 órán át keverjük, azután 50 ml jéghideg etil-acetátba öntjük, és hideg 5 %-os vizes kálium-karbonát-oldattal, hideg 0,1M sósav-oldattal, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, a maradékot szilikagélen kromatografáljuk (eluens: etil-acetát és metilén-diklorid 1:1 arányú elegye). A nyers terméket diizopropil-éterrel eldörzsöljük és leszűrjük, 81 mg fehér por alakjában megkapjuk a $C_{37}H_{52}N_6O_7S_3$ (789,04) képletű vegyületet; LRMS (FAB) $M+1 = 789,4$.

17. példa

A 16. példa B. lépésében kapott terméket a 16. példa C. lépésében leírt módon a 10. példa B. lépésben kapott termékkel reagáltatjuk, így a megfelelő $C_{38}H_{53}N_5O_7S_3$ (788,05) képletű vegyületet kapjuk; LRMS (FAB) $M+H = 788,4$.

18. példa

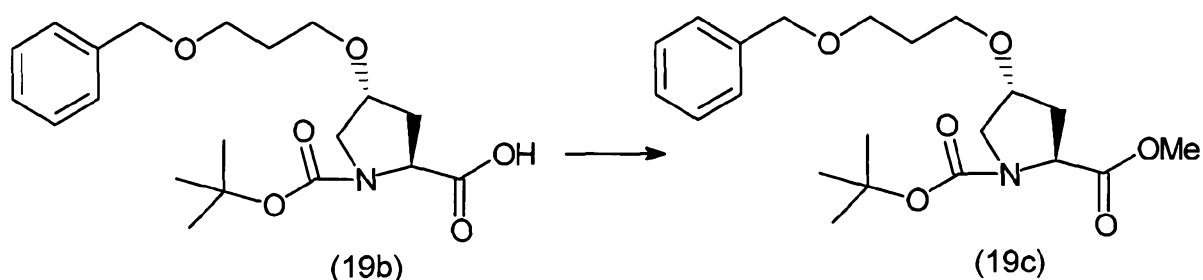
A 16. példa B. lépésében kapott terméket a 16. példa C. lépésében leírt módon a 9. példa B. lépésben kapott termékkel reagáltatjuk, így megkapjuk a megfelelő $C_{38}H_{53}N_5O_8S_2$ (771,99) képletű vegyületet; LRMS (FAB) $M+H = 772,4$.

19. példaA. lépés

7,0 g (30,3 mmol) Boc-Hyp-OH-t és 7,8 g (34,0 mmol) 3-bróm-propil-étert 400 ml vízmentes dimetil-formamidban oldunk, és

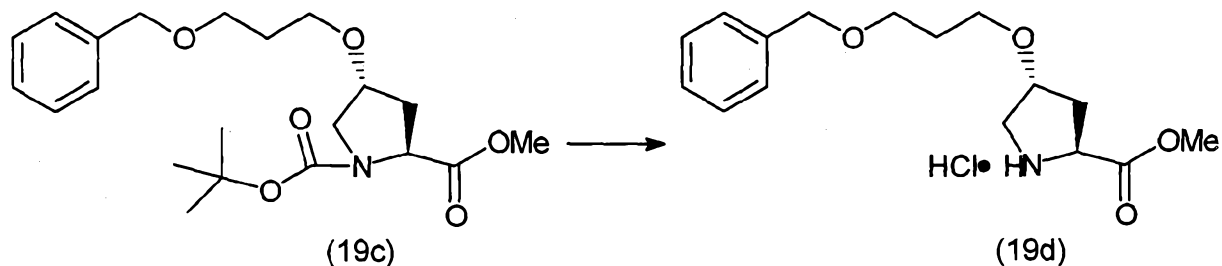
szobahőmérsékleten, keverés közben hozzáadunk 3,5 g (87,5 mmol) 60 %-os ásványolajos nátrium-hidrid diszperziót és 0,5 g (3,33 mmol) nátrium-jodidot. A kapott szuszpenziót szobahőmérsékleten 18 órán át erőteljesen keverjük. Ezután a reakciót 50 ml víz lassú hozzáadásával óvatosan leállítjuk, és a reakcióelegyet 20 ml 6M sósav-oldattal megsavanyítjuk. 800 ml etil-acetát, 150 ml telített nátrium-klorid-oldat és további 150 ml víz hozzáadása után a képződött két réteget elválasztjuk, a szerves réteget háromszor 200 ml 5 %-os foszforsav-oldattal átmoszuk, majd vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk, így megkapjuk a (19b) képletű vegyületet, melyet a B. lépésben amit további tisztítás nélkül használunk fel.

B. lépés



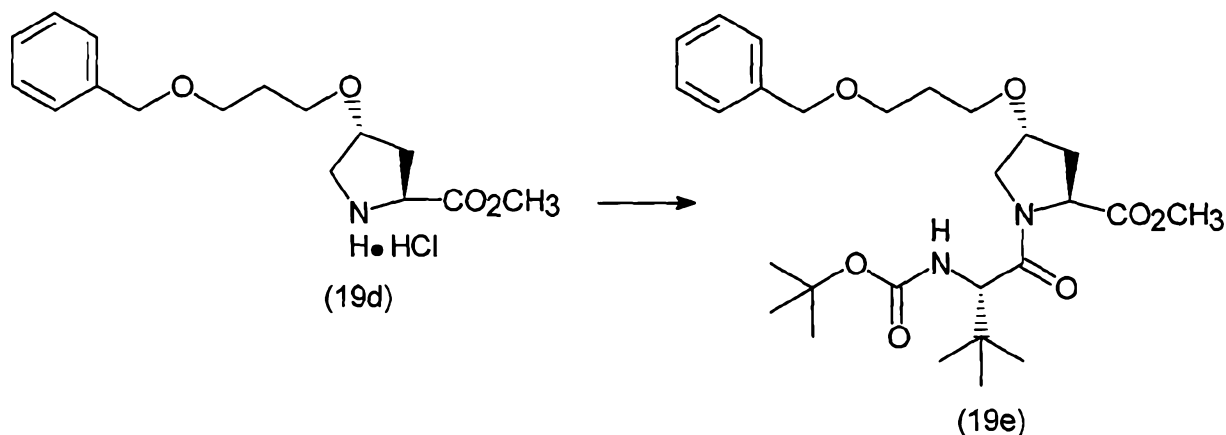
Az A. lépésben kapott savat 25 ml benzol és 28 ml metanol elegyében oldjuk, és szobahőmérsékleten óvatosan hozzáadunk 27 ml 2M ciklohexános trimetil-szilil-diazometán-oldatot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk, így megkapjuk a metil-észtert. Ennek gyorskromatográfiás tisztításával (etil-acetát/metilén-diklorid 8 → 20 %) két lépésben 43 % kihozattal 5,15 g (13,1 mmol) olaj alakjában megkapjuk a (19c) képletű vegyületet.

C. lépés



5,83 g (14,8 mmol) (19c) képletű Boc-amino-metil-észtert 80 ml (320 mmol) 4M dioxános sósav-oldatban oldunk. Az oldatot szobahőmérsékleten keverjük, és a reakció előrehaladását TLC-vel (vékonyréteg-kromatográfia) követjük. 5 óra múlva az oldatot vákuumban bepároljuk, és a maradékot egy éjszakán át vákuum alatt tartjuk, így fehér szilárd anyagot kapunk, melyet a következő kapcsolási reakcióban további tisztítás nélkül használunk fel.

D. lépés

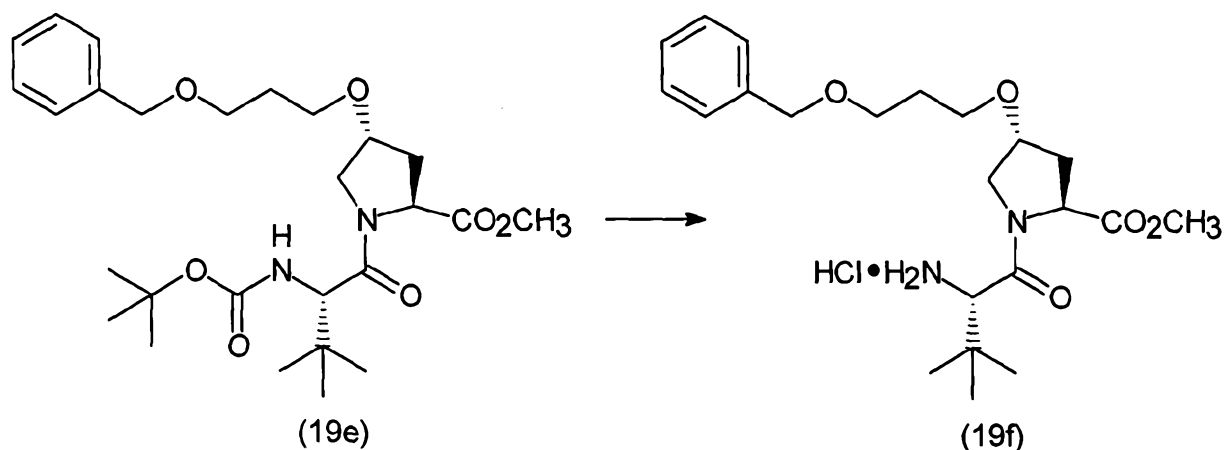


A 19B. lépésben kapott (19d) képletű amin-észtert és 14,9 mmol N-Boc-terc-butyl-glicint mint kapcsolandó vegyületeket, továbbá 2,60 g (15,9 mmol) 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ont és 3,41 g (17,8 mmol) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot 150 ml vízmentes dimetil-formamid és metilén-diklorid elegyében oldunk, és -20°C -on 6,50 ml (59,1 mmol) N-metil-morfolint adunk hozzá. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten 30 percig keverjük, majd egy éjszakára (18 óra) fagyasztó

szekrénybe tesszük. Ezután levegőn keverjük, és 1 óra alatt hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd 450 ml etil-acetátot, telített nátrium-klorid-oldatot és 100 ml 5 %-os foszfor-sav-oldatot adunk hozzá. Az elválasztott szerves oldatot 100 ml 5 %-os foszforsav-oldattal, kétszer 150 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 150 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük, és vákuumban bepároljuk.

A (19e) képletű vegyületet gyors oszlopkromatográfiával, metilén-diklorid és etil-acetát 90:10 arányú elegyének alkalmazásával tisztítjuk, így 73 % kihozattal kapjuk meg a vegyületet. ^{13}C NMR (rotamerek keveréke, CDCl_3) 26,20, 28,31, 29,07, 30,06, 34,94, 35,86, 37,06, 51,21, 52,16, 52,84, 57,78, 58,33, 65,95, 66,92, 72,97, 75,48, 79,45, 127,55, 127,66, 128,35, 138,45, 155,62, 165,06, 171,13, 172,54; HRMS(FAB) számított, a $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_7$ képlet alapján: 507,3070 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, mért: 507,3077.

E. lépés

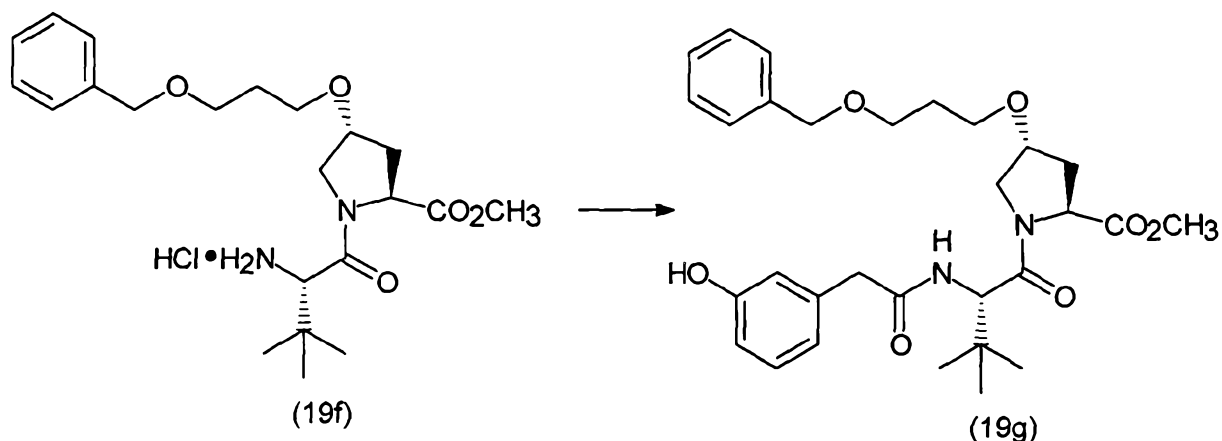


A kívánt (19f) képletű vegyületet a következőképpen állítjuk elő:

6,53 g (12,3 mmol) (19e) képletű Boc-amino-metil-észtert 60 ml 4M sósav-oldatban oldunk, és a kapott oldatot szobahőmér-

sékleten keverjük. A reakció előrehaladását TLC-vel követjük. 4 óra múlva az oldatot vákuumban egy éjszaka alatt bepároljuk, így fehér szilárd anyagot kapunk, melyet a következő kapcsolási reakcióban további tisztítás nélkül használunk fel.

F. lépés

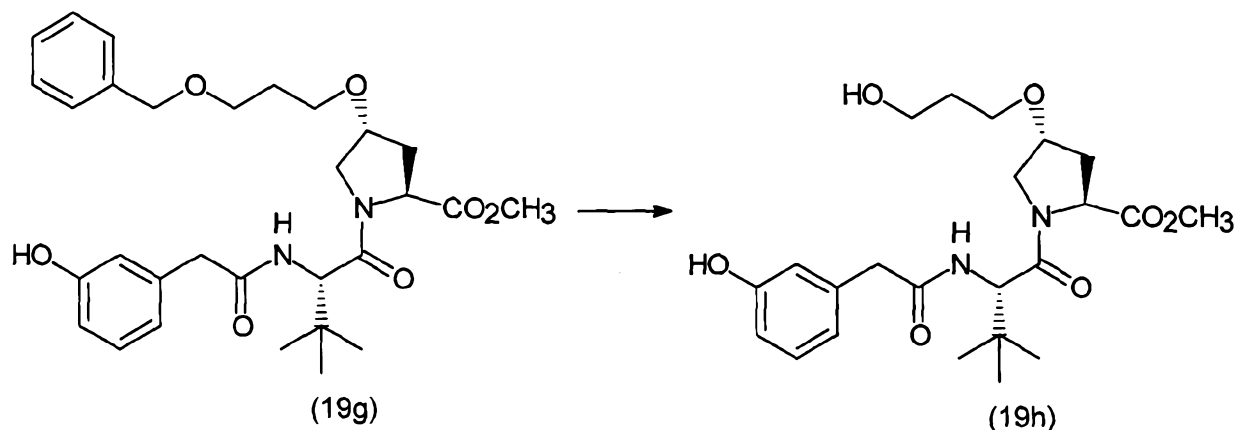


A kívánt (19g) képletű vegyületet a következőképpen állítjuk elő:

A D. lépésben kapott (19f) képletű amin-észtert, 1,90 g (12,5 mmol) 3-hidroxi-fenil-ecetsavat, 2,10 g (12,9 mmol) 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ont és 2,85 g (14,9 mmol) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot 250 ml vízmentes dimetil-formamid és 100 ml metilén-diklorid elegyében oldunk, és -20°C-on 4,20 ml (38,2 mmol) N-metil-morfolint adunk hozzá. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten 30 percig keverjük, majd egy éjszakára (18 óra) fagyasztó szekrénybe tesszük. Ezután levegőn keverjük, és 1 óra alatt hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd 500 ml etil-acetátot, 100 ml telített nátrium-klorid-oldatot és 100 ml 5 %-os foszforsav-oldatot adunk hozzá. Az elválasztott szerves oldatot 100 ml 5 %-os foszforsav-oldattal, kétszer 150 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 150 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük, és vákuumban bepároljuk.

Az anyagot gyors oszlopkromatográfiával, metilén-diklorid és metanol 99:1 arányú elegyének alkalmazásával tisztítjuk, így 91 % kihozattal kapjuk meg a (19g) képletű vegyületet. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 26,24, 29,93, 34,95, 35,96, 43,48, 52,18, 53,09, 57,06, 58,06, 66,10, 66,92, 72,93, 77,43, 114,59, 116,14, 120,87, 127,58, 127,64, 127,74, 128,37, 130,02, 135,95, 138,39, 156,90, 170,65, 171,06, 172,38; HRMS(FAB) számított, a $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_7$ képlet alapján: 541,2914 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, mért: 541,2921.

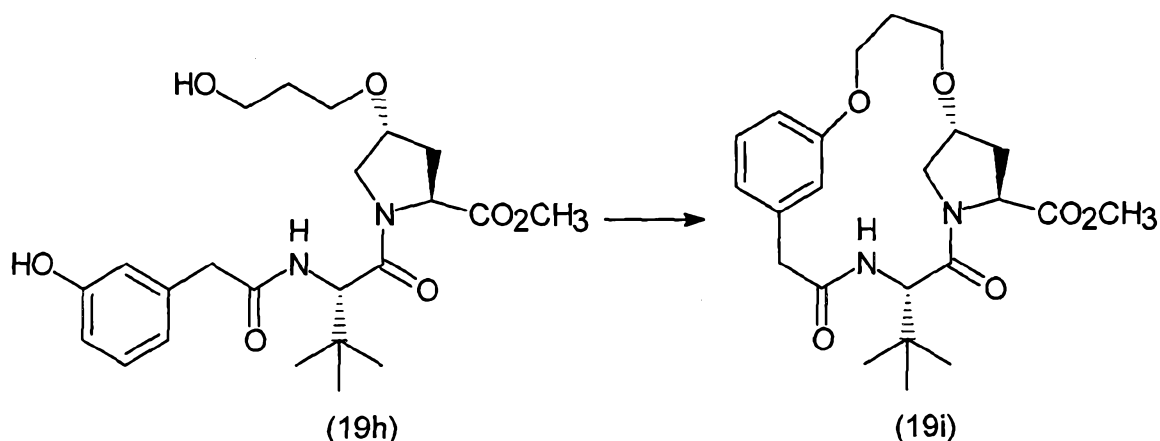
G. lépés



A kívánt (19h) képletű vegyületet a következőképpen állítjuk elő:

6,3 g (11,0 mmol) (19g) képletű benzil-észtert 200 ml etanolban oldunk, és szobahőmérsékleten, nitrogénatmoszférában óvatosan hozzáadunk 1,5 g palládiumozott szenet. A kapott szuszpenziót szobahőmérsékleten hidrogénáramban 23 órán át erőteljesen keverjük.

A katalizátor leszűrése után kapott (19h) képletű termék eléggé tiszta a következő műveletekhez. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 26,27, 32,09, 35,44, 35,67, 43,19, 52,21, 52,74, 57,60, 58,21, 58,75, 65,78, 77,74, 114,74, 116,02, 120,68, 130,07, 135,66, 157,11, 170,59, 172,05, 172,51; HRMS(FAB) számított, a $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_7$ képlet alapján: 451,2444 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, mért: 451,2436.

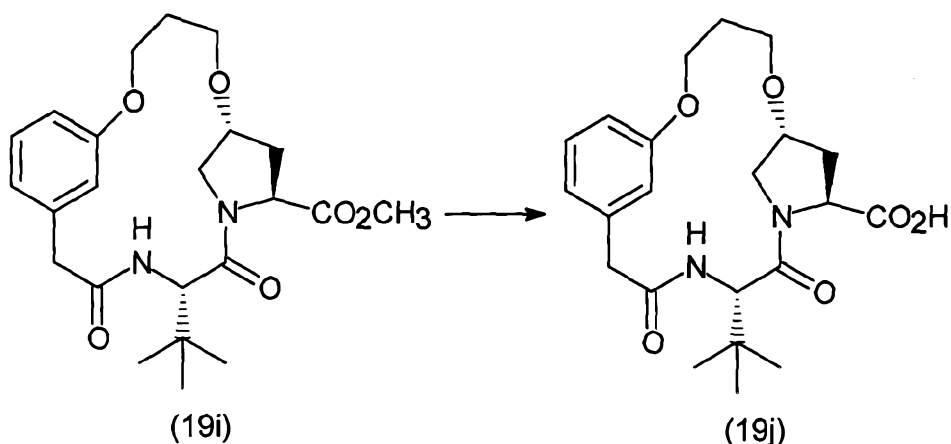
H. lépés

A kívánt (19i) képletű vegyületet a következőképpen állítjuk elő:

9,43 mmol fenol-alkoholt és 6,60 g (26,2 mmol) 1,1'-azo-dikarboxil-dipiperidint vízmentes metilén-dikloridban oldunk, és 20 percig argont buborékoltatunk át rajta egy zsugorított üveg buborékoltatón keresztül. Az így kapott oldathoz 4,10 g (16,3 mmol) trifenil-foszfint adunk, és 0°C-on 20 percig keverjük. Ezután egy újabb adag (3,40 g, 13,5 mmol) trifenil-foszfint adunk hozzá, szobahőmérsékletre melegítjük, és nitrogénatmoszférában addig keverjük, míg a TLC szerint az összes kiindulási anyag el nem fogyott (24 óra).

A nyers vegyületet körülbelül etil-acetát és hexán körülbelül 1:1 arányú elegyében szuszpendáljuk, és a feloldatlanul maradt szilárd anyagot leszűrjük. Ezt a lépést még egyszer megismételjük, majd a szűrletet bepároljuk, és metilén-dikloridos oldat alakjában felvisszük az oszlopra. Az oszlopot hexán és aceton 75:25 arányú elegyével eluáljuk, így 29 % kihozattal megkapjuk a (19i) képletű vegyületet. HRMS(FAB) számított, a $C_{23}H_{33}N_2O_6$ képlet alapján: 433,2339 (M+H)⁺, mért: 433,2339.

I. lépés



A kívánt (19j) képletű vegyületet a következőképpen állítjuk elő kvantitatív kihozattal:

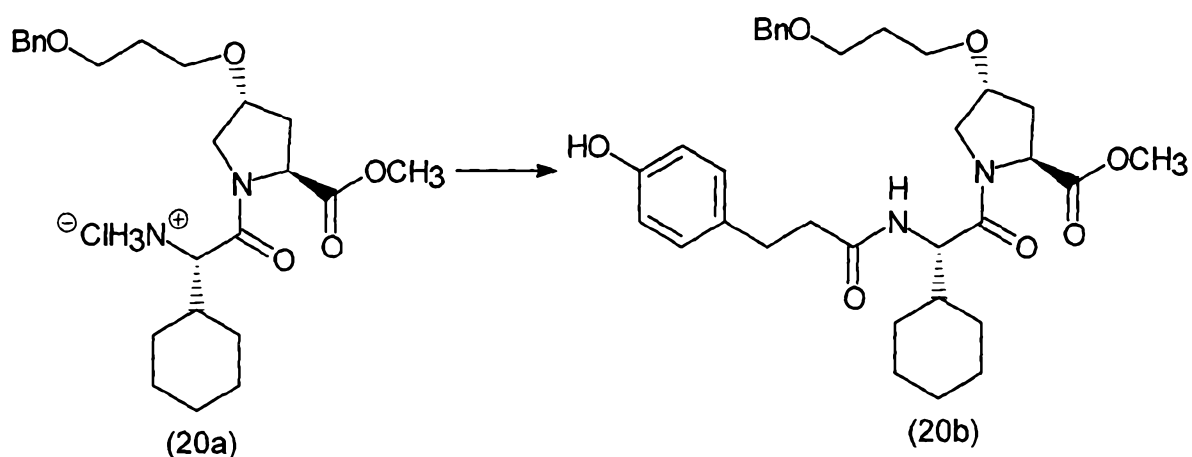
A (19i) képletű metil-észtert 30 ml tetrahidrofurán és 30 ml metanol elegyében oldjuk, és 0°C-on hozzáadunk 0,45 g lítium-hidroxidot 30 ml vízben oldva. A keveréket jeges fürdőben keverjük, majd azzal együtt 4 óra alatt szobahőmérsékletre melegítjük. A reakció előrehaladását TLC-vel követjük. Az illóanyagokat vákuumban eltávolítjuk, majd 150 ml etil-acetátot és 30 ml vizet adunk hozzá, és a két réteget elválasztjuk. A vizes oldatot 150 ml metilén-dikloriddal ismét extraháljuk, majd pH = 1-re megsavanyítjuk. Ezután 200 ml etil-acetátot adunk hozzá, és a vizes oldatot szilárd nátrium-kloriddal telítjük. A rétegek elválasztása után a vizes réteget kétszer 150 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves oldatokat egyesítjük, magnézium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük, és vákuumban bepároljuk, így megkapjuk a (19j) képletű vegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0,96 (s, 9H), 1,66-1,70 (m, 1H), 1,75-1,82 (m, 2H), 2,43 (dd, 1 H), 3,32-3,36 (m, 2H), 3,48-3,52 (m, 1 H), 3,55 (dd, 1H), 3,84 (app.d, 1H), 3,99 (app. d, 1H), 4,06-4,10 (m, 3H), 4,16 (dd, 1H), 4,69 (d, 1H), 6,70-6,72 (m, 3H), 7,15

(app. t, 1H), 8,42 (d, 1H), 12,43 (széles, s, 1 H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 26,25, 28,54, 33,31, 34,97, 41,22, 53,96, 56,11, 56,97, 63,36, 64,96, 76,84, 111,94, 115,25, 121,73, 129,13, 138,36, 158,27, 169,85, 170,15, 173,04; HRMS(FAB) számított, a $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6$ képlet alapján: 419,2182 (M+H), mért: 419,2180.

20. példa

A. lépés



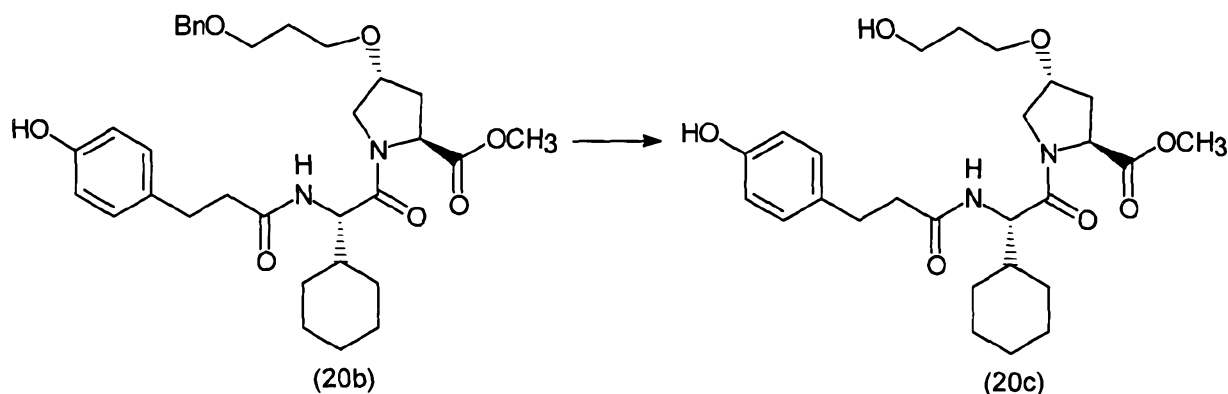
A (20a) képletű vegyületet a 8. reakcióvázlatra hivatkozó 9. reakcióvázlat szerinti módon állítjuk elő.

A (20b) képletű vegyületet a következőképpen állítjuk elő: 250 ml vízmentes dimetil-formamid és 100 ml metilén-diklorid elegyében 1,90 g (12,5 mmol) 3-hidroxi-fenil-ecetsavat, 2,10 g (12,9 mmol) 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ont és 2,85 g (14,2 mmol) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot tartalmazó oldathoz -20°C -on 4,20 ml (38,2 mmol) N-metil-morfolint adunk. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten 30 percig keverjük, majd egy éjszakán át (18 óra) fagyasztószekrényben tartjuk. Ezután levegőn keverjük, és 1 óra alatt hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd 500 ml etil-acetátot,

100 ml telített nátrium-klorid-oldatot és 100 ml 5 %-os foszforsav-oldatot adunk hozzá. Az elválasztott szerves oldatot 100 ml 5 %-os foszforsav-oldattal, kétszer 150 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 150 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük, és vákuumban bepároljuk.

Az anyagot gyors oszlopkromatográfiával, etil-acetát és hexán 7:3 arányú elegyét alkalmazva tisztítjuk, így 80 %-os kihozattal megkapjuk a 64a vegyületet $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) 7,35-7,29 (m, 5 H), 7,02 (d, 2 H, $J=8,4$ Hz), 6,72 (d, 2 H, $J=6,9$ Hz) 6,01 (d, 1 H), 4,60 (t, 1 H), 4,52 (s, 1 H), 3,8-3,61 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,54-3,51 (m, 4 H), 2,83 (t, 2 H, $J=7,5$ Hz), 2,39 (t, 2 H, $J=8,1$ Hz) 2,41-2,20 (m, 1 H), 2,05-1,83 (m, 1 H), 1,85-1,58 (m, 8 H), 1,26-1,24 (m, 5 H): $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , δ): 172,2, 171,9, 171,0, 154,4, 138,3, 132,2, 129,4, 128,4, 127,7, 127,6, 115,4, 73,0, 66,9, 66,2, 57,9, 54,9, 52,5, 52,3, 41,0, 38,5, 34,7, 30,8, 30,0, 29,4, 27,9, 26,1, 26,0, 25,9.

B. lépés

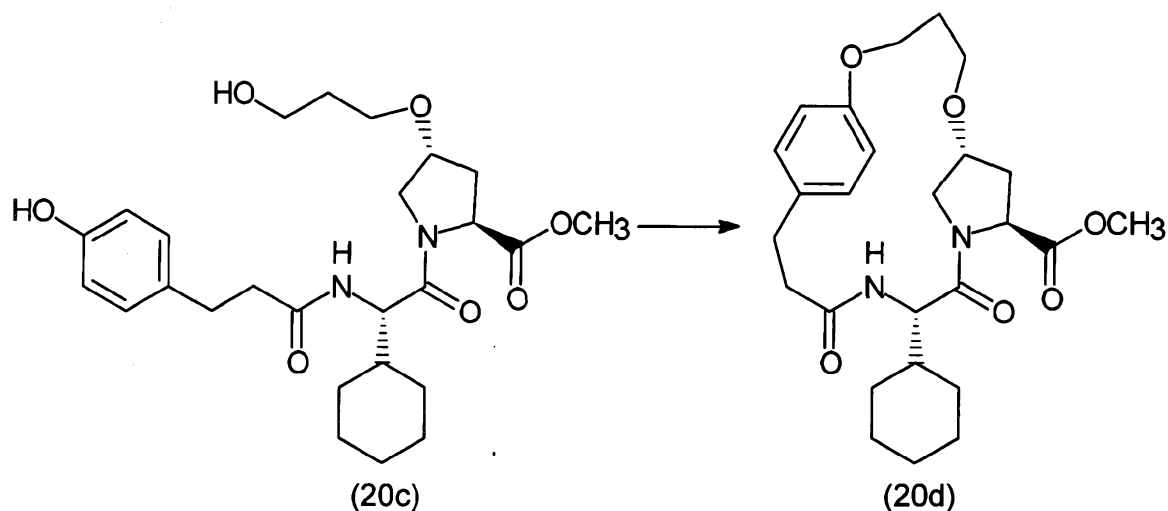


A (20c) képletű vegyületet a következőképpen állítjuk elő:

11 mmol (20b) képletű vegyületet 200 ml etanolban oldunk, és szobahőmérsékleten, nitrogénatmoszférában óvatosan hozzáadunk 1,5

g 10 %-os palládiumozott szenet. A kapott szuszpenziót szobahőmérsékleten, hidrogénáramban 23 órán át erőteljesen keverjük.

C. lépés



A kívánt (20d) képletű vegyületet a következőképpen állítjuk elő:

9,43 mmol (20c) képletű vegyületet és 6,60 g (26,2 mmol) 1,1'-azodikarboxil-dipiperidint vízmentes metilén-dikloridban oldunk, és 20 percig argont buborékoltatunk át rajta egy zsugorított üveg buborékoltatón keresztül. Az így kapott oldathoz 4,10 g (16,3 mmol) trifenil-foszfint adunk, és 0°C-on 20 percig keverjük. Ezután egy újabb adag (3,40 g, 13,5 mmol) trifenil-foszfint adunk hozzá, szobahőmérsékletre melegítjük, és nitrogénatmoszférában addig keverjük, míg a TLC szerint az összes kiindulási anyag el nem fogy (24 óra).

A nyers reakciókeveréket szilícium-dioxid gélkromatográfiával, eluensként aceton és hexán 7:3 arányú elegyét alkalmazva tisztítjuk, így 16 % kihozattal 64 mg színtelen szilárd anyag alakjában megkapjuk a 64c vegyületet; ^{13}C NMR (CDCl_3 , δ): 172,1, 171,1, 171,0, 157,7, 131,0, 129,9, 114,3, 78,1, 64,7, 63,3, 58,7, 55,3, 52,2, 52,0, 42,1, 37,9, 36,1, 30,8, 30,7, 29,7, 28,7, 28,5, 26,2, 26,0; MS (FAB) 473 ($\text{M}+1$)⁺, (100), 327 (20).

D. lépés



(20e)

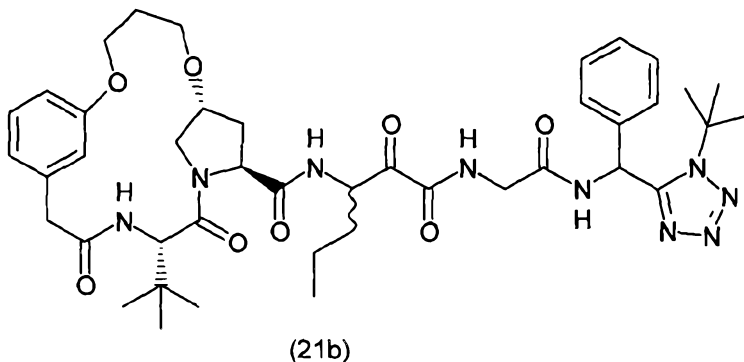
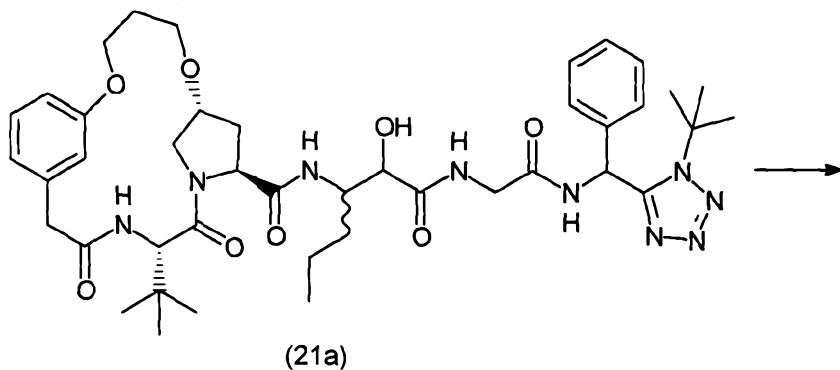
21. példa

A. lépés



A 19. példa szerinti vegyületből 62 mg-ot (0,148 mmol) 2,5 ml vízmentes dimetil-formamidban oldva 37 mg (0,22 mmol) 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-onnal és 58 mg (0,592 mmol) N-metil-morfolinnal reagáltatunk. A reakcióelegyet 0°C-ra hűtjük, 63 mg (0,33 mmol, 1,5 ekvivalens) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot adunk hozzá, 20 percig keverjük, majd 74 mg (0,016 mmol) [11Q2] példa B. lépés szerinti vegyülettel reagáltatjuk, és szobahőmérsékleten 48 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és 30 ml vízzel hígítjuk. A vizes réteget háromszor 50 ml metilén-dikloriddal és háromszor 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves rétegeket vizes 2M sósav-oldattal és vizes 2M nátrium-hidroxid-oldattal extraháljuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, és vákuumban bepároljuk, így 120 mg szintelen szilárd anyagot kapunk, ezt használjuk az oxidációhoz. MS: (elektron-spray, m/z rel. int.): 818 [$M+1^+$, 100].

B. lépés:



Az előző lépésben kapott terméket a 21. példa B. lépésében leírt módon a megfelelő vegyületté alakítjuk át. Ez szintelen szilárd anyag.

MS: [elektronspray, m/z (rel. int.)] 856 [(M+1)⁺, 100].

HCV proteáz inhibitor aktivitás vizsgálata

Spektrofotometriás vizsgálat

A találmány szerinti vegyületek HCV szerin spektrofotometriás vizsgálatát az R. Zhang és munkatársai [*Analytical Biochemistry*, 270 268-275 (1999)] által leírt módon végeztük. A fent idézett forrás tartalma a jelen leírás részét képezi. A kromogén észter szubsztrátok proteolízisén alapuló vizsgálat alkalmas a HCV NS3 proteáz aktivitás folyamatos követésére. A szubsztrátok az NS5A-NS5B jukncióos szekvencia (Ac-DTEDWX(Nva), ahol X = A vagy P) P oldaláról származnak, amelynek C-terminális karboxilcsoportját 1-4 különböző kromogén alkohollal (3- vagy 4-nitro-fenol, 7-hidrox-4-metil-kumarin vagy 4-fenil-azofenol) észtereztük. Az alábbiakban leírjuk ezen új spektrofotometriás észter szubsztrátok szintézisét, jellemzését és alkalmazását a HCV NS3 proteáz inhibitorok nagy teljesítményű szkrínelésében és részletes kinetikai vizsgálatában.

Anyagok és módszerek:

Anyagok: A vizsgálati pufferekhez alkalmazott kémiai reageneket a Sigma Chemical Company-tól (St. Louis, Missouri) kaptuk. A peptidszintézishez alkalmazott kémiai reagenseket a következő cégektől szereztük be: Aldrich Chemicals, Novabiochem (San Diego, California), Applied Biosystems (Foster City, California)

és Perseptive Biosystems (Framingham, Massachusetts). A peptidket manuálisan vagy egy automatizált ABI model 431A szintetizátorral (Applied Biosystems) állítottuk elő. A LAMBDA 12 típusú UV/VIS spektrométert a Perkin Elmer-től (Norwalk, Connecticut) a 96-lyukú mikrotiter UV lemezeket pedig a Corningtől (Corning, New York) szereztük be. Az előmelegítő blokkot az USA Scientific-től (Ocala, Florida), a 96-lyukú mikrotiter lemez vortexet pedig a Labline Instruments-től (Melrose Park, Illinois) kaptuk. A Spectramax Plus mikrotiter-lemezleolvasó a monokromátorral a Molecular Devices-től (Sunnyvale, California) származik.

Az enzim előállítása: A rekombináns heterodimer HCV NS3/NS4A proteázt (1a törzs) a D. L. Sali és munkatársai [*Biochemistry*, 37 3392-3401) (1998)] által közölt eljárásokkal állítottuk elő. A fehérjekoncentrációkat a Biorad festési módszerrel, rekombináns HCV proteáz standardok alkalmazásával határoztuk meg, amelyeken előzetesen aminosav-elemzéssel mennyiségi meghatározást végeztünk. A vizsgálat megkezdése előtt az enzimtároló puffert (50 mM nátrium-foszfát pH = 8,0, 300 mM nátrium-klorid, 10 % glicerin, 0,05 % lauril-maltozid és 10 mM DTT) egy Biorad Bio-Spin P-6 előretöltött oszlop alkalmazásával vizsgálati pufferre cseréltük (25 mM MOPS pH = 6,5, 300 mM nátrium-klorid, 10 % glicerin, 0,05 % lauril-maltozid, 5 μ M etilén-diamin-tetraecetsav és 5 μ M DTT).

A szubsztrátok szintézise és tisztítása: A szubsztrátok előállítását az R. Zhang és munkatársai által a fent idézett helyen leírt módon végeztük, és azzal kezdtük, hogy Fmoc-Nva-OH-t 2-

-klór-tritil-klorid gyantán a K. Barlos és munkatársai [*Int. J. Pept Protein Res.*, 37, 513-520 (1991)] által leírt szabványos eljárással megkötöttünk. A peptideket azután Fmoc-módszerrel, manuálisan vagy egy automatizált ABI 431A típusú peptidszintetizátorral (Applied Biosystems) építettük fel. Az N-acilezett és teljes mértékben védett peptidfragmentumoknak a gyantáról való lehasításához 10 % ecetsavat és 10% trifluor-etanolt (TFE) tartalmazó metilén-dikloridot alkalmaztunk 30 percig, vagy 2 % trifluor-ecetsavat tartalmazó metilén-dikloridot 10 percig. A metilén-dikloridos mosófolyadékkal egyesített szűrleteket a lehasításhoz alkalmazott sav eltávolítására azeotróposan bepároltuk (vagy nátrium-karbonát-oldattal többszörösen extraháltuk). A metilén-dikloridos fázist nátrium-szulfáton szárítottuk, és bepároltuk.

Az észter-szubsztrátokat a K. Hoimber és munkatársai [*Acta Chem. Scand.*, B33 410-412 (1979)] által leírt szokásos savas-alkoholos kapcsolási eljárásokkal állítottuk elő. A peptidfragmentumokat 30-60 mg/ml piridinben oldottuk, amelyhez 10 mólekvalens kromofort és katalitikus mennyiségű (0,1 ekvivalens) p-toluolszulfonsavat adtunk. A kapcsolási reakciót 3 ekvivalens diciklohexil-karbodiimid hozzáadásával indítottuk be. A termék képződését HPLC-vel követtük, és azt tapasztaltuk, hogy a reakció szobahőmérsékleten 12-72 óra alatt megy végbe. Az oldószerként alkalmazott piridint vákuumban elpárologtattuk, majd a maradékát toluollal végzett azeotrópos bepárlással távolítottuk el. A peptid-észter védőcsoportjának eltávolítására 95 % trifluor-ecetsavat tartalmazó metilén-dikloridot alkalmaztunk 2

órán át, azután a kromofor feleslegének eltávolítására vízmentes dietil-éterrel háromszoros extrakciót végeztünk. A védőcsoporttól megfosztott szubsztrátot reverz fázisú HPLC-vel tisztítottuk C3 vagy C8 oszlopon, hatszoros oszloptérfogatnak megfelelő 30 % → 60 % acetonitril gradiens alkalmazásával. A HPLC-tisztítás utáni teljes kihozatal körülbelül 20-30% volt. A molekulatömeget elektropray ionizációs tömegspektroszkópiával határoztuk meg. A szubsztrátokat por alakban, szárítással tároltuk.

A szubsztrátumok és vegyületek spektruma: A szubsztrátumok és a megfelelő kromofor vegyületek spektrumát pH = 6,5-es vizsgáló pufferben vettük fel. Az extinkciós együtthatókat az optimális csúcson kívüli hullámhossznál (a 3-Np-nél és HMC-nél 340 nm, a PAP-nél 370 nm, a 4-Np-nél 400 nm), 1 cm-es küvettákban, többszörös hígítás alkalmazásával mértük. Az optimális csúcson kívüli hullámhosszon azt a hullámhosszt értjük, amely a szubsztrát és a vegyület között az elnyelés legnagyobb relatív különbségét eredményezi [(a vegyület optikai sűrűsége – a szubsztrát optikai sűrűsége) / a szubsztrát optikai sűrűsége].

Proteáz-vizsgálat: A HCV proteáz vizsgálatokat 30°C-on, 200 µl reakciókeverékkel, 96-lyukú mikrotiter lemezen végeztük. A vizsgálati puffer összetételét (25 mM MOPS pH 6,5, 300 mM nátrium-klorid, 10 % glicerin, 0,05 % lauril-maltozid, 5 µM etilén-diamin-tetraecetsav és 5 µM DTT) az NS3/NS4A heterodimerre a D. L. Sali és munkatársai (az idézett helyen) által leírt módon optimalizáltuk. A puffer, szubsztrát és inhibitor keverékéből rendszerint 150 µl-t töltöttünk a lyukakba (a dimetil-szulfoxid végkoncentrációja 4 térfogat%), és 30°C-on körülbelül 3 percig

preinkubáltuk. Ezután a reakció beindítására 50 μ l vizsgáló pufferben 12nM 30°C-ra előmelegített proteázt alkalmaztunk (végső térfogat 200 μ l). A lemezeken a vizsgálat során (60 percen át) monokromátorral felszerelt Spectromax Plus mikrotiter-lemezleolvasó alkalmazásával mértük az elnyelőkéesség változását a megfelelő hullámhossznál (a 3-Np-nél és HMC-nél 340 nm, a PAP-nél 370 nm, a 4-Np-nél 400 nm) [csak olyan lemezleolvasókkal kapunk elfogadható eredményeket, melyek levágószűrőkkel (cutoff filter) vannak felszerelve]. Az Nva és a kromofor közötti észterkötés proteolitikus hasítását a megfelelő hullámhosszon vizsgáltuk, ehhez az enzim nélküli hidrolízist mutató összehasonlítóként egy enzim-mentes vakpróbát alkalmaztunk. A szubsztrát kinetikai jellemzőit egy 30-szoros (körülbelül 6 és 200 μ M közötti) szubsztrátkoncentráció-tartományban vizsgáltuk. A kezdeti sebességeket lineáris regresszióval határoztuk meg, a kinetikai állandókat pedig úgy, hogy az adatokat nem-lineáris regressziós analízissel (Mac Curve Fit 1.1, K. Raner) a Michaelis-Menten egyenlethez illesztettük. Az átalakulási értékek (k_{cat}) számításánál az enzimet teljes mértékben aktívnak tételeztük fel.

Az inhibitorok és inaktivátorok vizsgálata: A kompetitív (versengő) inhibitorokra az A táblázatban megadott inhibíciós állandókat (K_i) kísérletileg határoztuk meg megadott enzim- és szubsztrát-koncentrációknál, úgy, hogy a V_0/v_i értékeket az inhibitor-koncentráció ($[I]_0$) függvényében ábráztuk a kompetitív inhibíciós kinetikára vonatkozó átrendezett Michaelis-Menten egyenlet

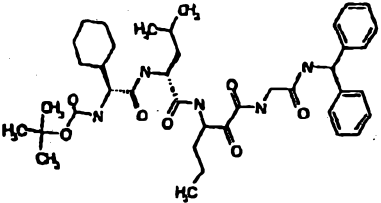
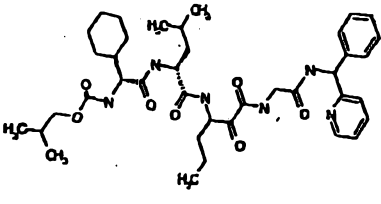
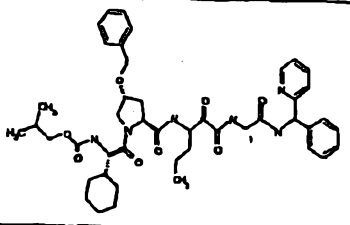
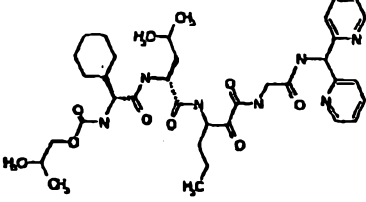
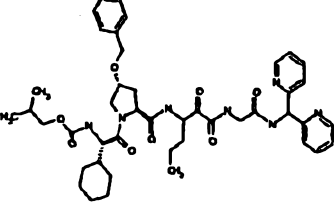
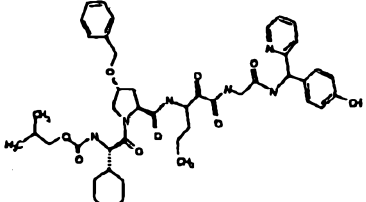
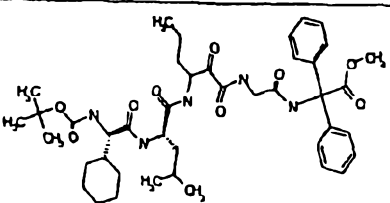
$$V_0/v_i = 1 + [I]_0 / [(K_i (1 + [S]_0/K_m))]$$

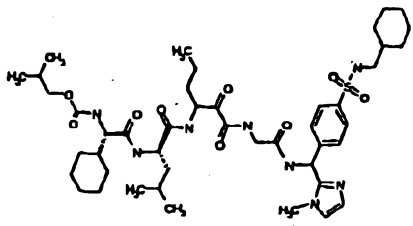
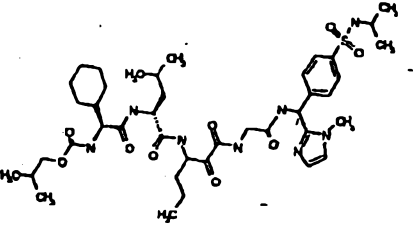
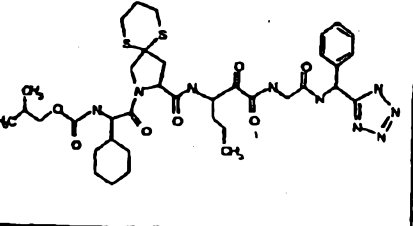
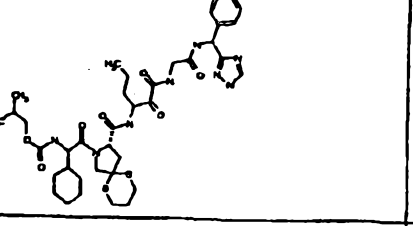
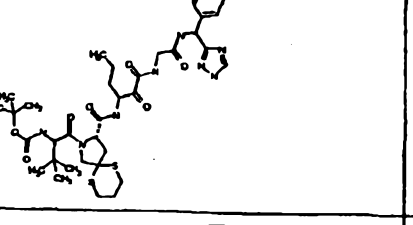
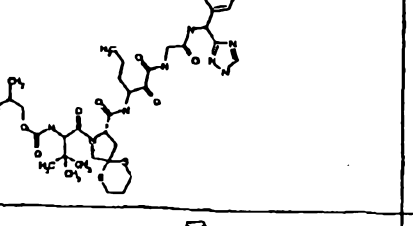
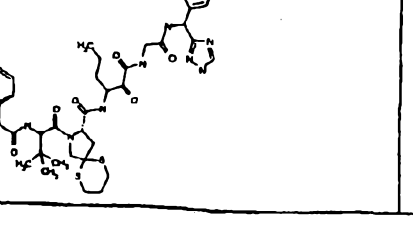
szerint, amelyben V_0 az inhibitor nélküli kezdeti sebesség, v_i pedig az inhibitor jelenlétében mért kezdeti sebesség adott inhibitor-koncentrációnál ($[I]_0$) és szubsztrát-koncentrációnál ($[S]$). A kapott eredményeket lineáris regresszió alkalmazásával illesztettük, és az így kapott $1/K_i(1+[S]_0/K_m)$ meredekségből számítottuk a K_i értéket.

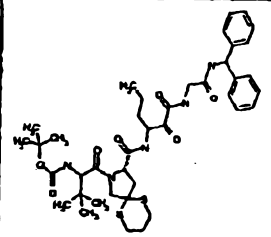
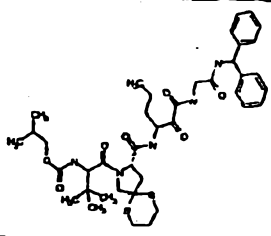
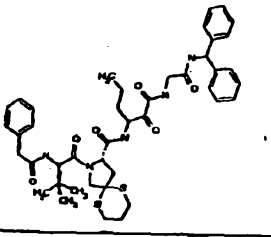
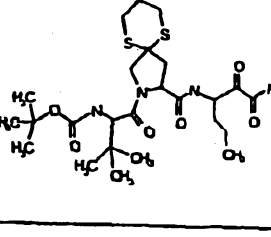
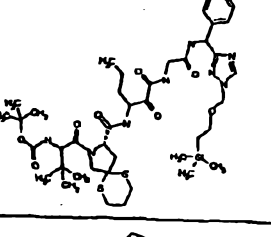
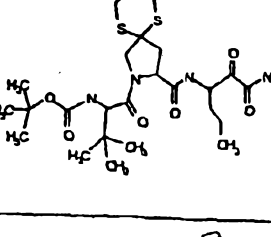
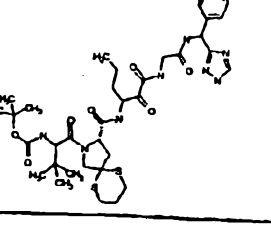
A találmány szerinti különböző vegyületekre ily módon kapott K_i értékeket nagyságrendben adjuk meg az említett táblázaton. Ezen eredményekből a szakmában jártasak előtt nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti vegyületek kiválóan alkalmazhatók mint NS3-szerin proteáz inhibitorok.

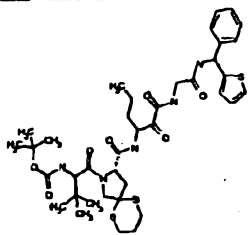
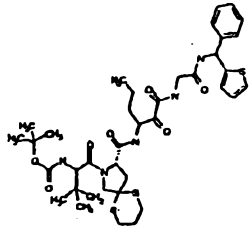
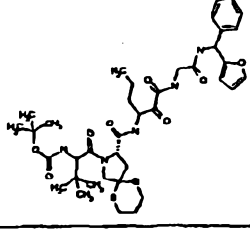
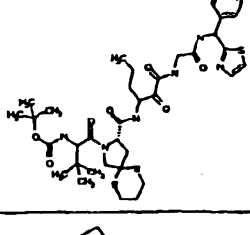
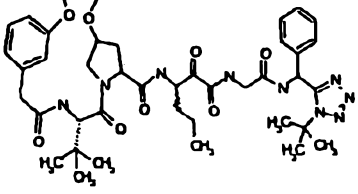
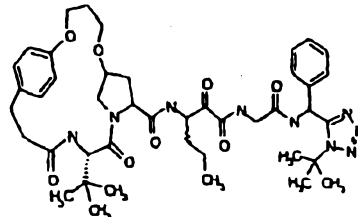
A találmányt a fenti speciális megvalósításokkal kapcsolatban írtuk le, de a szakmában jártasak előtt nyilvánvaló, hogy a találmányon sokféle módosítás és változtatás hajtható végre. Szándékaink szerint mindezen alternatívák, módosítások és változtatások a találmány oltalmi körébe tartoznak.

A-táblázat: Szerin proteáz inhibitor aktivitás

Pld.	Szerkezeti képlet	Móltómeg	HCV megh. tartomány
			Ki* (nM)
I		719,93	d
II		720,92	c
III		811,00	b
IV		721,90	c
V		811,99	b
VI		827,00	c
VII		777,97	c

VIII		899,17	d
IX		845,08	c
X		800,02	a
XI		799,03	b
XII		772,99	a
XIII		772,99	b
XIV		791,01	b

XV		782,04	b
XVI		782,04	b
XVII		800,06	b
XVIII		773,98	b
XIX		903,26	c
XX		788,01	b
XXI		772,99	a

XXII		788,07	b
XXIII		788,07	c
XXIV		772,00	b
XXV		789,05	b
XXVI		815,98	b
XXVII		830,01	c

HCV-meghatározás K_i^* tartományai:

a kategória = 10 - 99 nM,

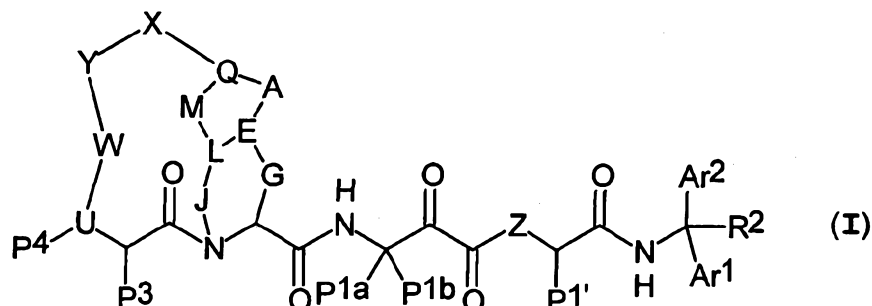
b kategória = 100 - 999 nM,

c kategória = 1000 - 9999 nM,

d kategória = 10000 - 50000 nM.

Szabadalmi igénypontok

1. Az



általános képletű vegyületek – amelyekben

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkil-, alkil-aril-, heteroalkil-, heteroaril-, aril-heteroaril-, alkil-heteroaril-, cikloalkil-, alkil-éter-, alkil-aril-éter-, aril-éter-, alkil-amino-, aril-amino-, alkil-aril-amino-, alkil-tio-, alkil-aril-tio-, aril-tio-, alkil-szulfon-, alkil-aril-szulfon-, aril-szulfon-, alkil-alkil-szulfoxid-, alkil-aril-szulfoxid-, alkilamid-, alkil-aril-amid-, arilamid-, alkil-szulfonamid-, alkil-aril-szulfonamid-, aril-szulfonamid-, alkil-karbamid-, alkil-aril-karbamid-, aril-karbamid-, alkil-karbamát-, alkil-aril-karbamát-, aril-karbamát-, alkil-hidrazid-, alkil-aril-hidrazid-, alkil-hidroxamid-, alkil-aril-hidroxamid-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil-, heteroalkil-szulfonil-, heteroaril-szulfonil-, alkil-karbonil-, aril-karbonil-, heteroalkil-karbonil-, heteroaril-karbonil-, alkoxi-karbonil-, aril-oxi-karbonil-, heteroaril-oxi-karbonil-, alkil-amino-karbonil-, aril-amino-karbonil-, heteroaril-amino-karbonil vagy ezek kombinációi, azzal a feltétellel, hogy X és Y adott esetben

további X^{11} vagy X^{12} szubsztituenseket hordozhat;

X^{11} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterociklusos, heterociklo-alkil-, aril-, alkil-aril-, aril-alkil-, heteroaril-, alkil-heteroaril- vagy heteroaril-alkil-csoport, azzal a feltétellel, hogy X^{11} adott esetben további szubsztituensként egy X^{12} csoportot is hordozhat;

X^{12} jelentése hidroxil-, alkoxi-, aril-oxi-, tio-, alkil-tio-, aril-tio-, amino-, alkil-amino-, aril-amino-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil-, alkil-szulfonamido-, aril-szulfonamido-, karboxil-, alkoxi-karbonil-, karboxamido-, alkoxi-karbonil-amino-, alkoxi-karbonil-oxi-, alkil-ureido-, aril-ureido-csoport, halogénatom, ciano- vagy nitrocsoport, azzal a feltétellel, hogy az alkil-, alkoxi- és arilcsoport további szubsztituensként az X^{12} jelentései közül egymástól függetlenül választott csoportokat is hordozhat;

az adott esetben jelenlévő W jelentése karbonil-, tiokarbonil- vagy szulfonilcsoport;

az adott esetben jelenlévő Q jelentése metilidércsoport, nitrogén- vagy foszforatom, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CRR')_p$ általános képletű csoport, oxigénatom, RNR általános képletű csoport, kénatom vagy szulfonilcsoport; és ha sem Q, sem M nincs jelen, akkor A közvetlenül X-hez kapcsolódik;

A jelentése oxigénatom, metilércsoport, $(CHR)_p$, $(CHR-CHR')_p$, $(CRR')_p$, NR általános képletű csoport, kénatom, szulfonilcsoport vagy egy kötés;

U jelentése oxigén-, nitrogénatom vagy metilércsoport;

- E jelentése metilénecsoporthoz, nitrogénatomhoz, CR általános képletű csoport vagy egy A-hoz, L-hez vagy G-hez kapcsolódó kettős kötés;
- az adott esetben jelenlévő G jelentése $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$ vagy $(CRR')_p$ általános képletű csoport; és ha G nincs jelen, akkor J van jelen, és E közvetlenül azon szénatomhoz kapcsolódik, amelyhez G kapcsolódna;
- az adott esetben jelenlévő J jelentése $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$ vagy $(CRR')_p$ általános képletű csoport, szulfonil-, iminocsoport, NR általános képletű csoport vagy oxigénatom; és ha J nincs jelen, akkor G van jelen, és L közvetlenül a nitrogénatomhoz kapcsolódik;
- az adott esetben jelenlévő L jelentése metilidénecsoporthoz, CR általános képletű csoport, oxigén-, kénatom S vagy NR általános képletű csoport; és ha L nincs jelen, akkor M vagy jelen van, vagy nincs, és ha M jelen van, L pedig nincs jelen, akkor M közvetlenül és a többi szubsztituensstől függetlenül E-hez kapcsolódik, és J közvetlenül és a többi szubsztituensstől függetlenül E-hez kapcsolódik;
- az adott esetben jelenlévő M jelentése oxigénatom, NR általános képletű csoport, kénatom, szulfonilcsoport, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CHR-CHR')_p$ vagy $(CRR')_p$ általános képletű csoport, amelyekben p értéke 0 és 6 közötti szám;
- R és R' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 3-8 szénatomos heterocikloalkil-, alkoxi-, aril-oxi-, alkil-tio-, aril-tio-, amino-, amido-, ciano-,

nitrocsoporth; cikloalkil-alkil- vagy heterocikloalkil-alkil-csoport, amelyekben a cikloalkilcsoport 3-8 szénatomot és az oxigén-, nitrogén-, kén- és foszforatom közül választott 0-6 atomot, az alkilcsoport pedig 1-6 szénatomot tartalmaz; aril-, heteroaril-, alkil-aril- vagy alkil-heteroaril-csoport; amely alkil-, heteroalkil-, alkenil-, heteroalkenil-, heteroaril-, cikloalkil- és heterocikloalkilcsoportok adott esetben szubsztituáltak, ami azt jelenti, hogy adott esetben az alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, aralkil-, cikloalkil-, heterogyűrűs csoportok, halogénatomok, hidroxil-, tio-, alkoxi-, aril-oxi-, alkil-tio-, aril-tio-, amino-, ciano-, nitro- és szulfonamidocsoportok közül alkalmasan választott egy vagy több szubsztituenszt hordoznak;

P^{1a} , P^{1b} , $P^{1'}$ és P^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-10 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil-, 2-10 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkenil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 3-8 szénatomos heterogyűrűs csoport; olyan cikloalkil-alkil- vagy heterociklusos-alkil-csoport, amelynek cikloalkil-része 3-8 szénatomból és 0-6 oxigén-, kén-, nitrogén- vagy foszforatomból áll, alkil-része pedig 1-6 szénatomos; aril-, heteroaril-, aril-alkil- vagy heteroaril-alkil-csoport, amelynek alkil-része 1-6 szénatomos; és a fenti alkil-, alkenil-, cikloalkil-, heterogyűrűs, cikloalkil-alkil- és heterociklusos-alkil-csoportok adott esetben R'' -vel szubsztituáltak; P^{1a} és P^{1b} adott esetben egymással összekapcsolódva egy spiro- vagy spiroheterogyűrűt képez, amely 0-6 oxigén-, nitrogén-, kén- vagy foszforatomot tar-

- talmaz, és adott esetben R"-vel szubsztituált;
- R" jelentése hidroxil-, alkoxi-, aril-oxi-, tio-, alkil-tio-, aril-tio-, amino-, alkil-amino-, aril-amino-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil-, alkil-szulfonamido-, aril-szulfonamido-, karboxil-, alkoxi-karbonil-, karboxamido-, alkoxi-karbonil-amino-, alkoxi-karbonil-oxi-, alkil-ureido-, aril-ureido-csoport, halogénatom, ciano- vagy nitrocsoport, az-
 azal a feltétellel, hogy az alkil-, alkoxi- és arilcsoport
 adott esetben az R" jelentései közül egymástól függetlenül
 választott további szubsztituenseket hordoz;
- Z jelentése oxigénatom, iminocsoport vagy NR'" általános kép-
 letű csoport;
- R'" jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, ciklo-
 alkil-alkil-, heterociklusos, heterociklusos-alkil-, aril-,
 alkil-aril-, aril-alkil-, heteroaril-, alkil-heteroaril-
 vagy heteroaril-alkil-csoport, azzal a feltétellel, hogy R'"
 adott esetben egy további R" szubsztituenst hordoz;
- Ar¹ és Ar² jelentése egymástól függetlenül fenilcsoport; 2-piri-
 dil-, 3-piridil-, 4-piridil-csoport vagy az ezeknek megfele-
 lő N-oxidok; 2-tiofenil-, 3-tiofenil-, 2-furanil-, 3-fura-
 nil-, 2-pirrolil-, 3-pirrolil-, 2-imidazolil-, 3(4)-imid-
 azolil-, 3-(1,2,4-triazolil)-, 5-tetrazolil-, 2-tiazolil-,
 4-tiazolil-, 2-oxazolil- vagy 4-oxazolil-csoport, és bármelyikük
 vagy mindkettő adott esetben R¹-gyel szubsztituált;
- R¹ jelentése hidrogénatom, halogénatom, ciano-, nitro-, tri-
 fluor-metil-, trialkil-szilil-, egyenes vagy elágazó láncú
 kis szénatomszámú alkil-, alkenil- vagy alkinil-, ciklo-

alkil-, cikloalkil-alkil-, aril-, alkil-aril-, aril-alkil-, heteroaril-, hidroxil-, alkoxi-, aril-oxi-, alkoxi-karbonil-oxi-, (alkil-amino)-karbonil-oxi-, merkaptó-, alkil-tio-, aril-tio-, alkil-szulfinil-, heterociklusos-szulfinil-, aril-szulfinil-, heteroaril-szulfinil-, alkil-szulfonyl-, heterociklusos-szulfonyl-, aril-szulfonyl-, heteroaril-szulfonyl-, alkil-karbonil-, aril-karbonil-, karboxil-, alkoxi-karbonil-, aril-oxi-karbonil-, heteroaril-oxi-karbonil-, alkil-amino-karbonil-, aril-amino-karbonil-, amino-, alkil-amino-, aril-amino-, alkil-szulfonamido-, aril-szulfonamido-, alkoxi-karbonil-amino-, alkil-ureido- vagy aril-ureido-csoport;

P⁴ jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú alkil-, aril-alkil- vagy arilcsoport; és

R^{2'} jelentése hidrogénatom, ciano-, trifluor-metil-, egyenes vagy elágazó láncú kis szénatomszámú alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, aril-, alkil-aril-, aril-alkil-, heteroaril-, alkil-szulfonyl-, aril-szulfonyl-, karboxil-, alkoxi-karbonil-, aril-oxi-karbonil-, alkil-amino-karbonil-, (allil-amino)-karbonil- vagy aril-amino-karbonil-csoport -

és enantiomerek, sztereoizomerek, rotomerek és tautomerek valamint gyógyászatiilag elfogadható sóik, szolvátjaik vagy származékaik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^{2'} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkoxi-karbonil vagy (allil-amino)-karbonil-csoport.

3. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben $R^{2'}$ jelentése hidrogénatom, U jelentése nitrogénatom, és P^4 jelentése hidrogénatom.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Ar^1 és Ar^2 jelentése egymástól függetlenül fenil-, 2-tiofenil-, 2-furil-, 3-furil-, 3(4)-imidazolil-, 3-(1,2,4-triazolil)-, 5-tetrazolil- vagy 2-tiazolil-csoport.

5. A 4. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Ar^2 jelentése fenilcsoport, Ar^1 jelentése 3-(1,2,4-triazolil)-, 5-tetrazolil- vagy 2-tiazolil-csoport, U jelentése nitrogénatom, és P^4 jelentése hidrogénatom.

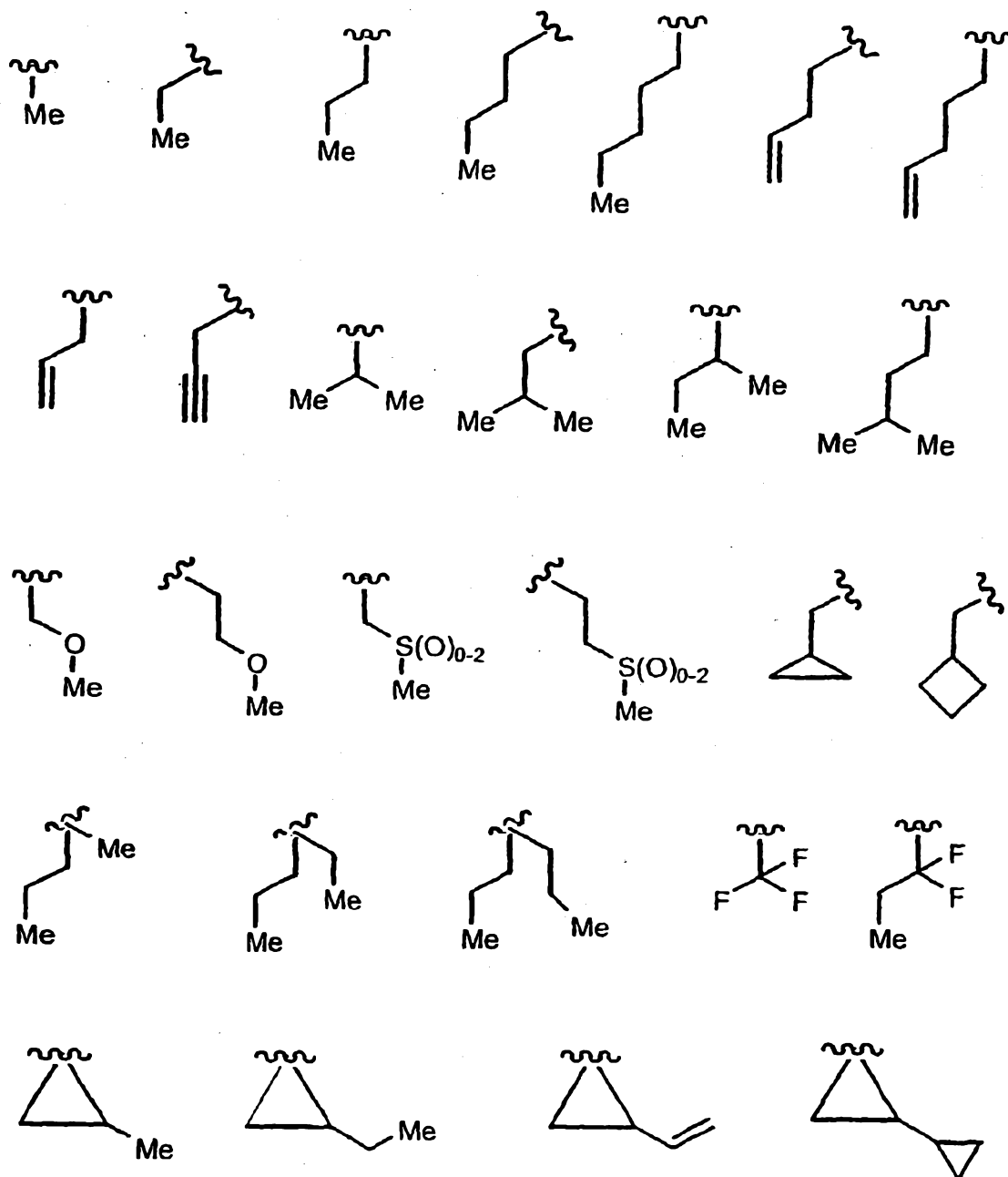
6. Az 1. vagy 4. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése hidrogénatom, trifluor-metil-, metil-, alkil- vagy alkenilcsoport.

7. A 4. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése hidrogénatom, trifluor-metil-, metil-, alkil- vagy alkenilcsoport.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben $P^{1'}$ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

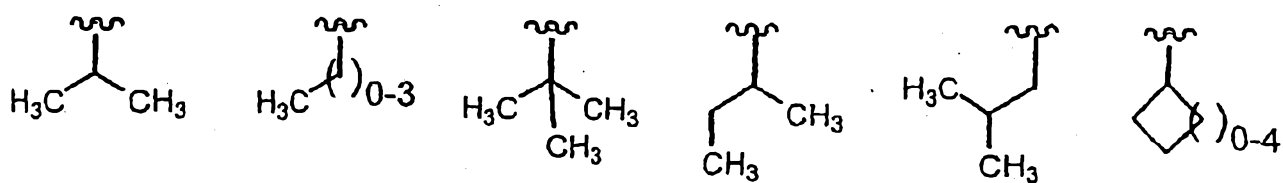
9. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben $P^{1'}$ jelentése hidrogénatom, így $P^{1'}$ a szomszédos nitrogénatommal és karbonilcsoporttal egy glicin-maradéknak megfelelő egységet képez.

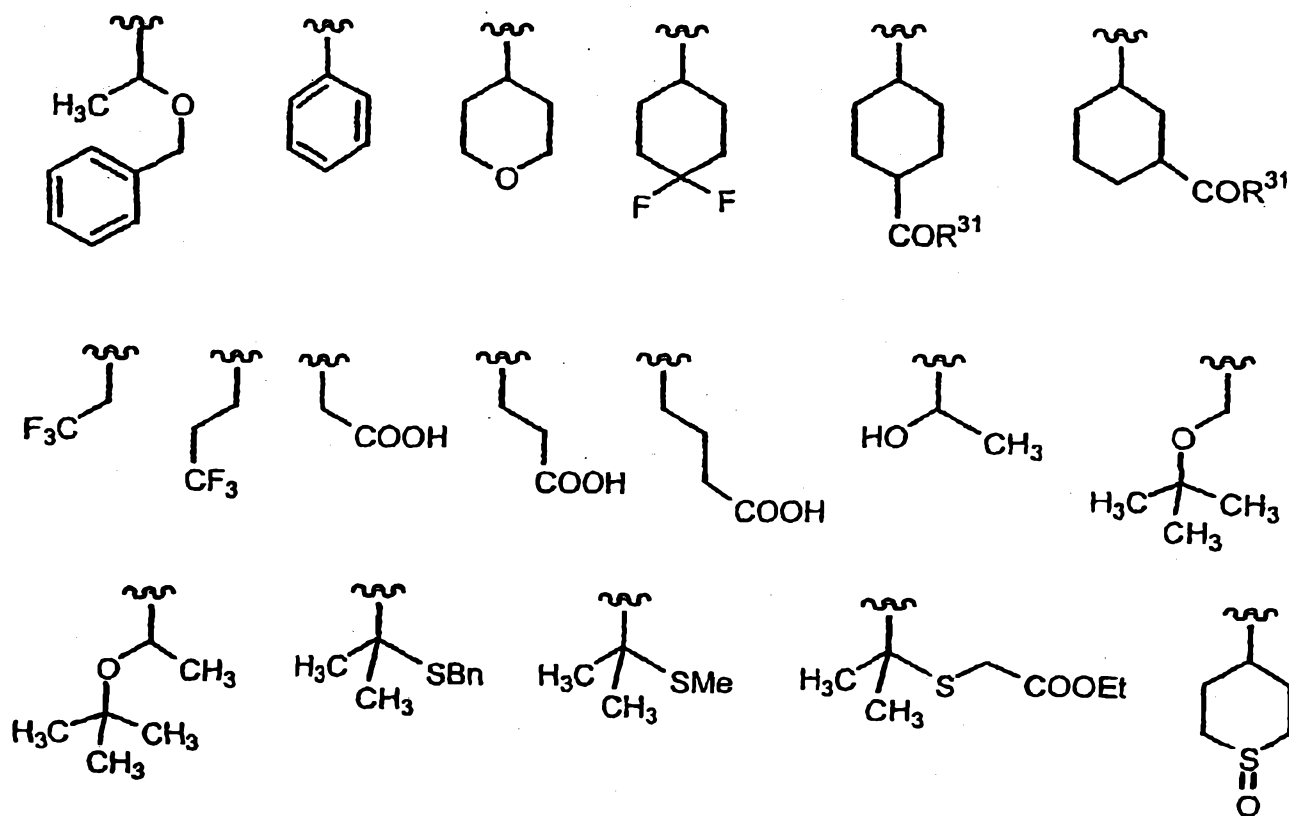
10. A 4. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben P^{1a} és P^{1b} jelentése az alábbiak közül



egymástól függetlenül választott csoport.

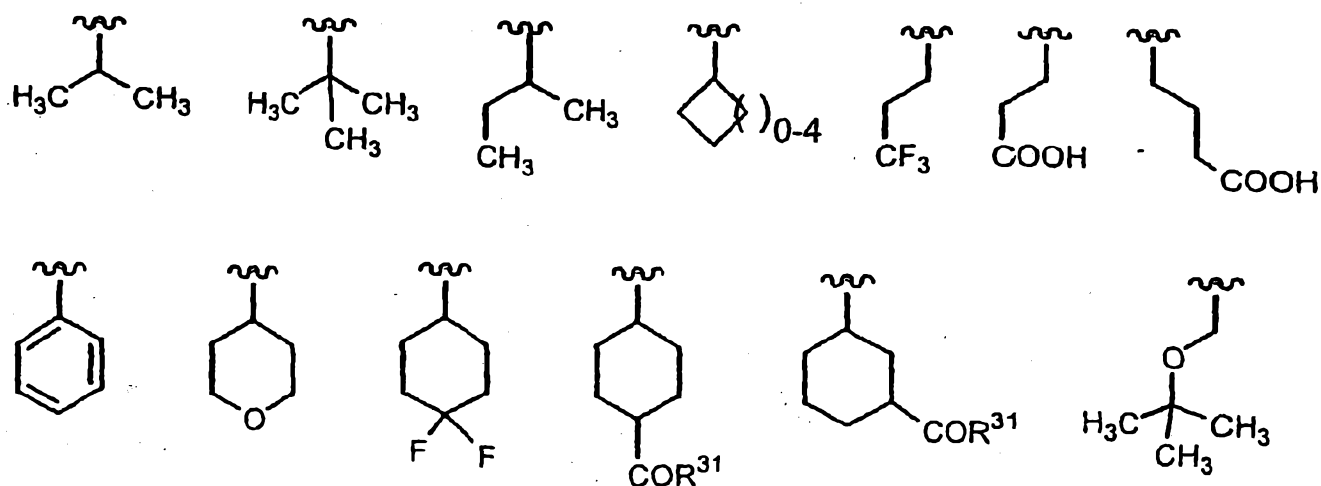
11. A 4. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben P^3 jelentése az alábbiak közül választott csoport:





ahol R^{31} jelentése hidroxil- vagy O-alkil-csoport.

12. A 4. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben P^3 jelentése az alábbiak közül választott csoport:



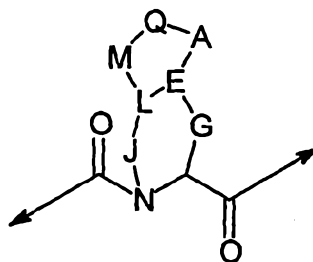
ahol R^{31} jelentése hidroxil- vagy -O-alkil csoport.

13. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben P^4 jelentése hidrogénatom, terc-butil-, izobutil- vagy fenilcsoport.

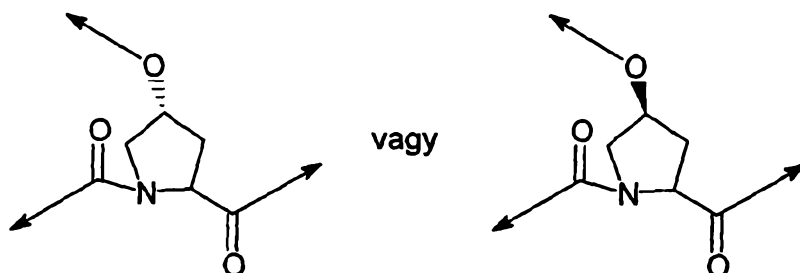
14. A 11. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Z je-

lentése iminocsoport, és U jelentése nitrogénatom.

15. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben az



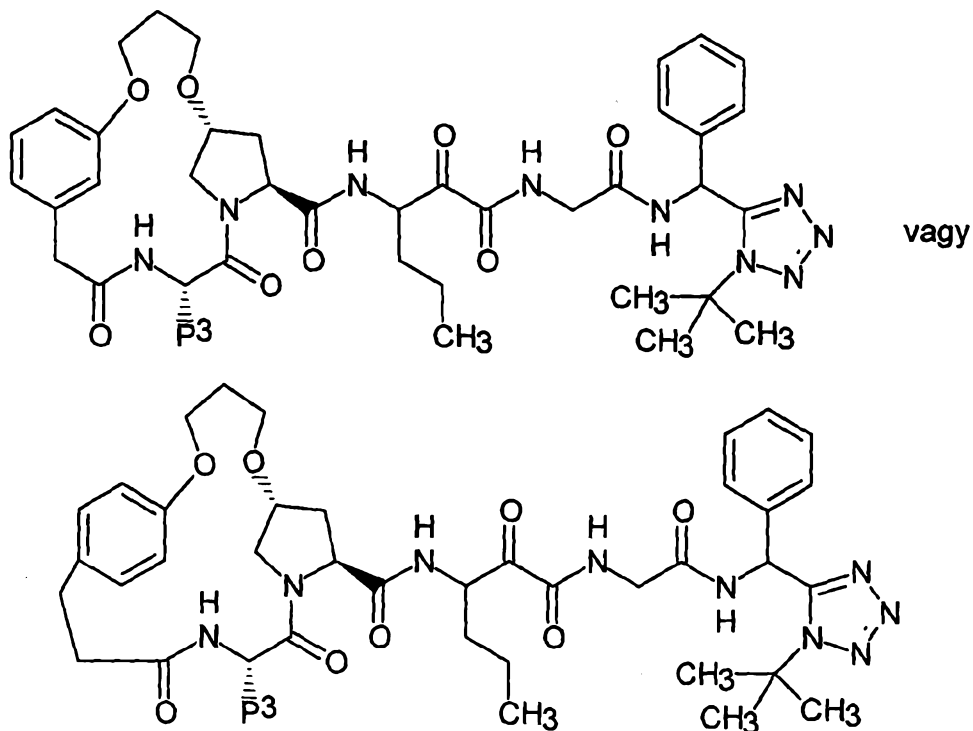
általános képletű csoport egy



képletű csoport.

16. A 15. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Z jelentése iminocsoport, és U jelentése nitrogénatom.

17. Az 1. igénypont szerinti



általános képletű vegyületek, amelyekben P^3 jelentése izopropil-, terc-butil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport.

18. Gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként egy 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz.

19. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény HCV-vel kapcsolatos betegségek kezelésére történő alkalmazásra.

20. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely egy gyógyászati lag elfogadható hordozóanyagot is tartalmaz.

21. A 20. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely egy vírusellenes hatóanyagot is tartalmaz.

22. A 21. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely egy interferont is tartalmaz.

23. A 22. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely vírusellenes hatóanyagként ribavirint, interferonként pedig α -interferont tartalmaz.

24. Eljárás a HCV vírussal kapcsolatos betegségek kezelésére, azzal jellemezve, hogy az arra rászoruló pacienseknek egy 1. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazó gyógyszerkészítményt adunk be.

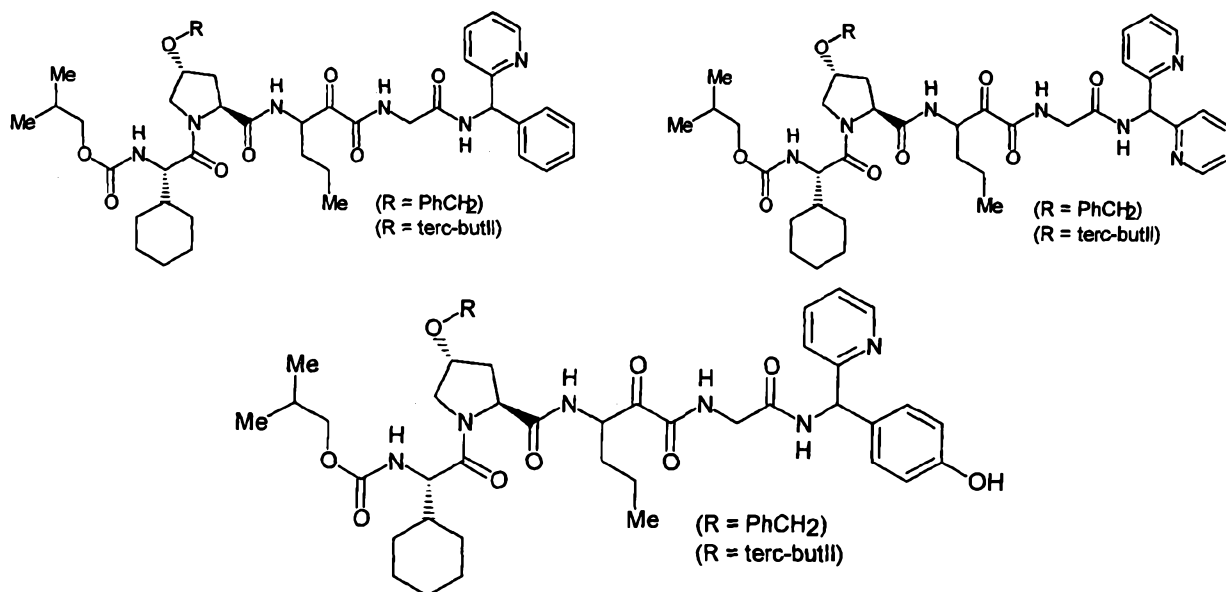
25. A 24. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a készítményt szubkután adjuk be.

26. Az 1. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása HCV proteázzal kapcsolatos betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

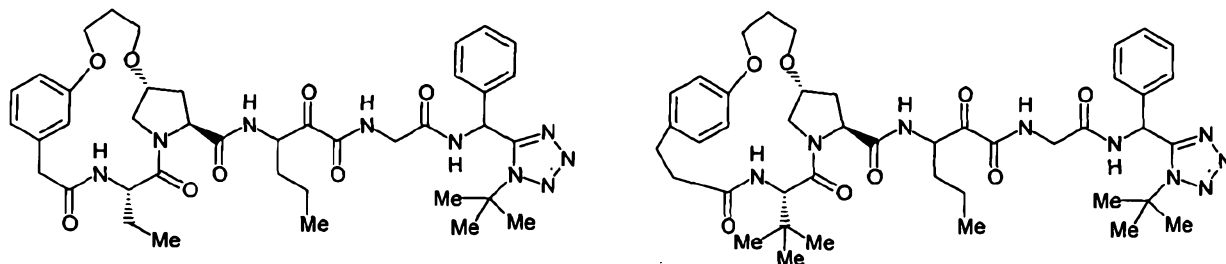
27. Eljárás a HCV vírussal kapcsolatos betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy egy 1. igénypont szerinti vegyületet bensőségesen keverünk

egy gyógyászati lag elfogadható hordozóanyaggal.

28. A HCV proteáz inhibitor hatású

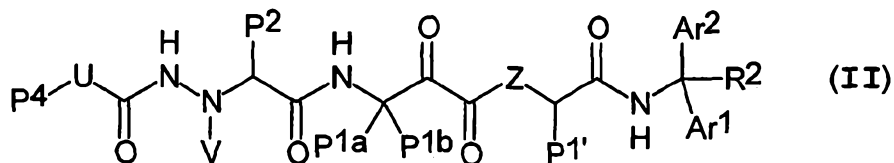


vagy



képletű vegyületek, enantiomereik, sztereoizomereik, tautomereik valamint gyógyászati lag elfogadható sóik vagy szolvátjaik.

29. A



általános képletű vegyületek – amelyekben

P^{1a}, P^{1b}, P^{1'}, P² és P³ jelentése egymástól függetlenül hidrogén-atom, 1-10 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil-, 2-10 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkenil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 3-8 szénatomos heterogyűrűs csoport;

- olyan cikloalkil-alkil- vagy heterociklusos-alkil-csoport, amelynek cikloalkil-része 3-8 szénatomból és 0-6 oxigén-, nitrogén-, kén- vagy foszforatomból áll, alkil-része pedig 1-6 szénatomos; aril-, heteroaril-, aril-alkil- vagy heteroaril-alkil-csoport, amelynek alkil-része 1-6 szénatomos; és a fenti alkil-, alkenil-, cikloalkil-, heterogyűrűs, cikloalkil-alkil- és heterociklusos-alkil-csoportok adott esetben R''-vel szubsztituáltak; P^{1a} és P^{1b} adott esetben egymással összekapcsolódva egy spiro- vagy spiroheterogyűrűt képez, amely 0-6 oxigén-, nitrogén-, kén- vagy foszforatomot tartalmaz, és adott esetben R''-vel szubsztituált;
- R'' jelentése hidroxil-, alkoxil-, aril-oxil-, tio-, alkil-tio-, aril-tio-, amino-, alkil-amino-, aril-amino-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil-, alkil-szulfonamido-, aril-szulfonamido-, karboxil-, alkoxil-karbonil-, karboxamido-, alkoxil-karbonil-amino-, alkoxil-karbonil-oxil-, alkil-ureido-, aril-ureido-csoport, halogénatom, ciano- vagy nitrocsoport, azaz a feltétellel, hogy az alkil-, alkoxil- és arilcsoport adott esetben az R'' jelentései közül egymástól függetlenül választott további szubsztituenseket hordoz;
- Z jelentése oxigénatom, iminocsoport vagy NR''' általános képletű csoport;
- R''' jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterociklusos, heterociklusos-alkil-, aril-, alkil-aril-, aril-alkil-, heteroaril-, alkil-heteroaril- vagy heteroaril-alkil-csoport, azzal a feltétellel, hogy R''' adott esetben egy további R'' szubsztituenst hordoz;

Ar¹ és Ar² jelentése egymástól függetlenül fenilcsoport; 2-piridil-, 3-piridil-, 4-piridil-csoport vagy az ezeknek megfelelő N-oxidok; 2-tiofenil-, 3-tiofenil-, 2-furanil-, 3-furanil-, 2-pirrolil-, 3-pirrolil-, 2-imidazolil-, 3(4)-imidazolil-, 3-(1,2,4-triazolil)-, 5-tetrazolil-; 2-tiazolil-, 4-tiazolil-, 2-oxazolil- vagy 4-oxazolil-csoport, és bármelyikük vagy mindkettő adott esetben R¹-gyel szubsztituált;

R¹ jelentése hidrogénatom, halogénatom, ciano-, nitro-, trifluor-metil-, trialkil-szilil-, egyenes vagy elágazó láncú kis szénatomszámú alkil-, alkenil- vagy alkinil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, aril-, alkil-aril-, aril-alkil-, heteroaril-, hidroxil-, alkoxil-, aril-oxil-, alkoxil-karbonil-oxil-, (alkil-amino)-karbonil-oxil-, merkaptol-, alkil-tiol-, aril-tiol-, alkil-szulfonil-, heterociklusos-szulfonil-, aril-szulfonil-, heteroaril-szulfonil-, alkil-szulfonil-, heterociklusos-szulfonil-, aril-szulfonil-, heteroaril-szulfonil-, alkil-karbonil-, aril-karbonil-, karboxil-, alkoxil-karbonil-, aril-oxil-karbonil-, heteroaril-oxil-karbonil-, alkil-amino-karbonil-, aril-amino-karbonil-, amino-, alkil-amino-, aril-amino-, alkil-szulfonamido-, aril-szulfonamido-, alkoxil-karbonil-amino-, alkil-ureido- vagy aril-ureido-csoport;

P⁴ jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú alkil-, aril-alkil- vagy arilcsoport;

R^{2'} jelentése hidrogénatom, ciano-, trifluor-metil-, egyenes vagy elágazó láncú, kis szénatomszámú alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, aril-, alkil-

-aril-, aril-alkil-, heteroaril-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil-, karboxil-, alkoxi-karbonil-, aril-oxi-karbonil-, alkil-amino-karbonil-, (allil-amino)-karbonil- vagy aril-amino-karbonil-csoport;

U jelentése oxigénatom, imino-, metilénecsopót vagy CHR'' általános képletű csoport; és

V jelentése hidrogénatom, metil- vagy kis szénatomszámú alkilcsoport -

és enantiomerek, sztereoizomerek, rotomerek, tautomer formáik, gyógyászatilag elfogadható sóik, szolvátjaik vagy származékaik.

30. A 29. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben $\text{R}^{2'}$ jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkoxi-karbonil- vagy (allil-amino)-karbonil-csoport.

31. A 30. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben $\text{R}^{2'}$ jelentése hidrogénatom.

32. A 31. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Ar^1 és Ar^2 jelentése egymástól függetlenül fenil-, 2-tienil-, 2-furil-, 3-furil-, 3(4)-imidazolil-, 3-(1,2,4-triazolil)-, 5-tetrazolil- vagy 2-tiazolil-csoport.

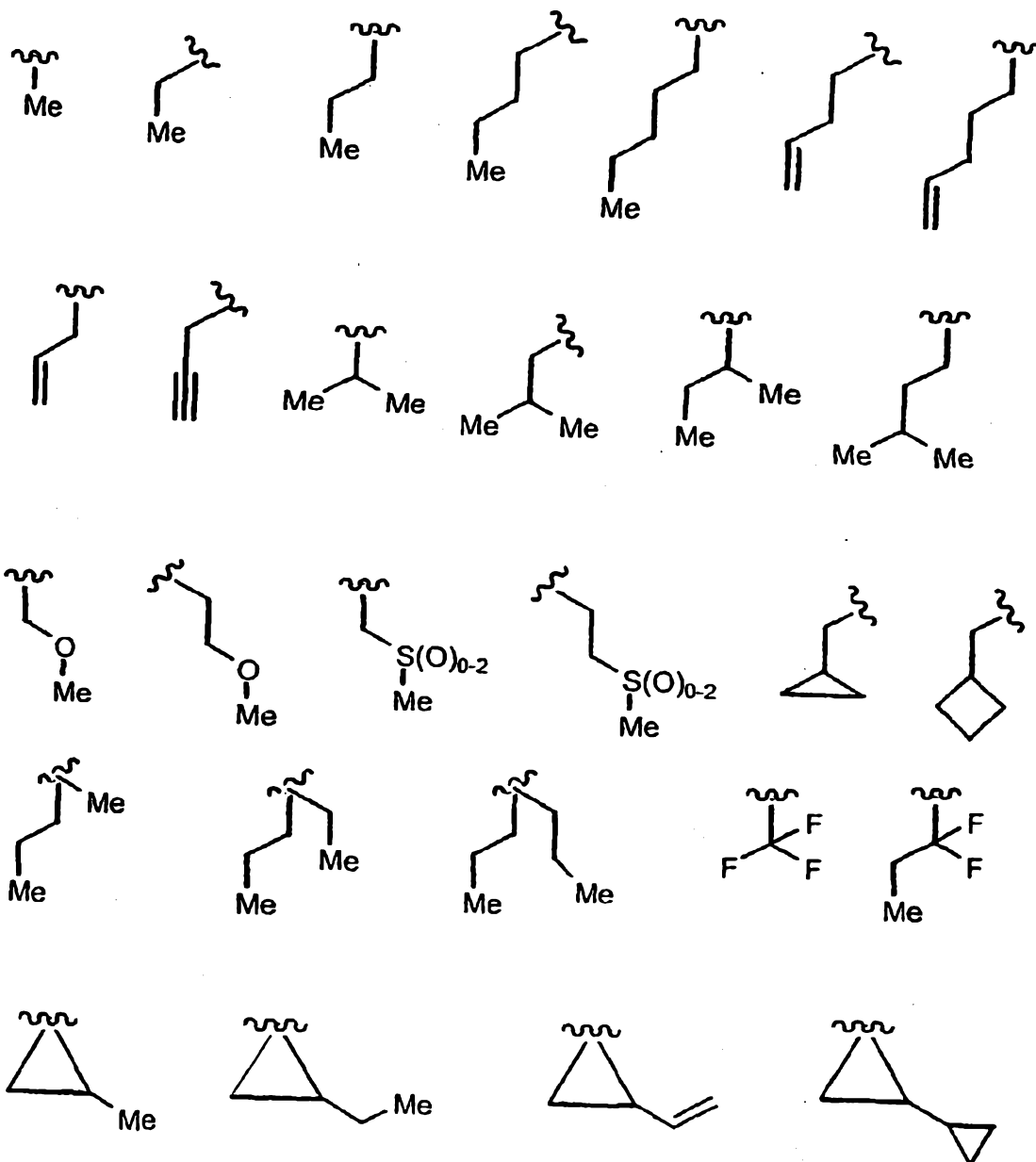
33. A 32. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Ar^2 jelentése fenilcsoport, és Ar^1 jelentése 3-(1,2,4-triazolil)-, 5-tetrazolil- vagy 2-tiazolil-csoport.

34. A 29. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése hidrogénatom, trifluor-metil-, metil-, alkil- vagy alkenilcsoport.

35. A 29. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben $\text{P}^{1'}$ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

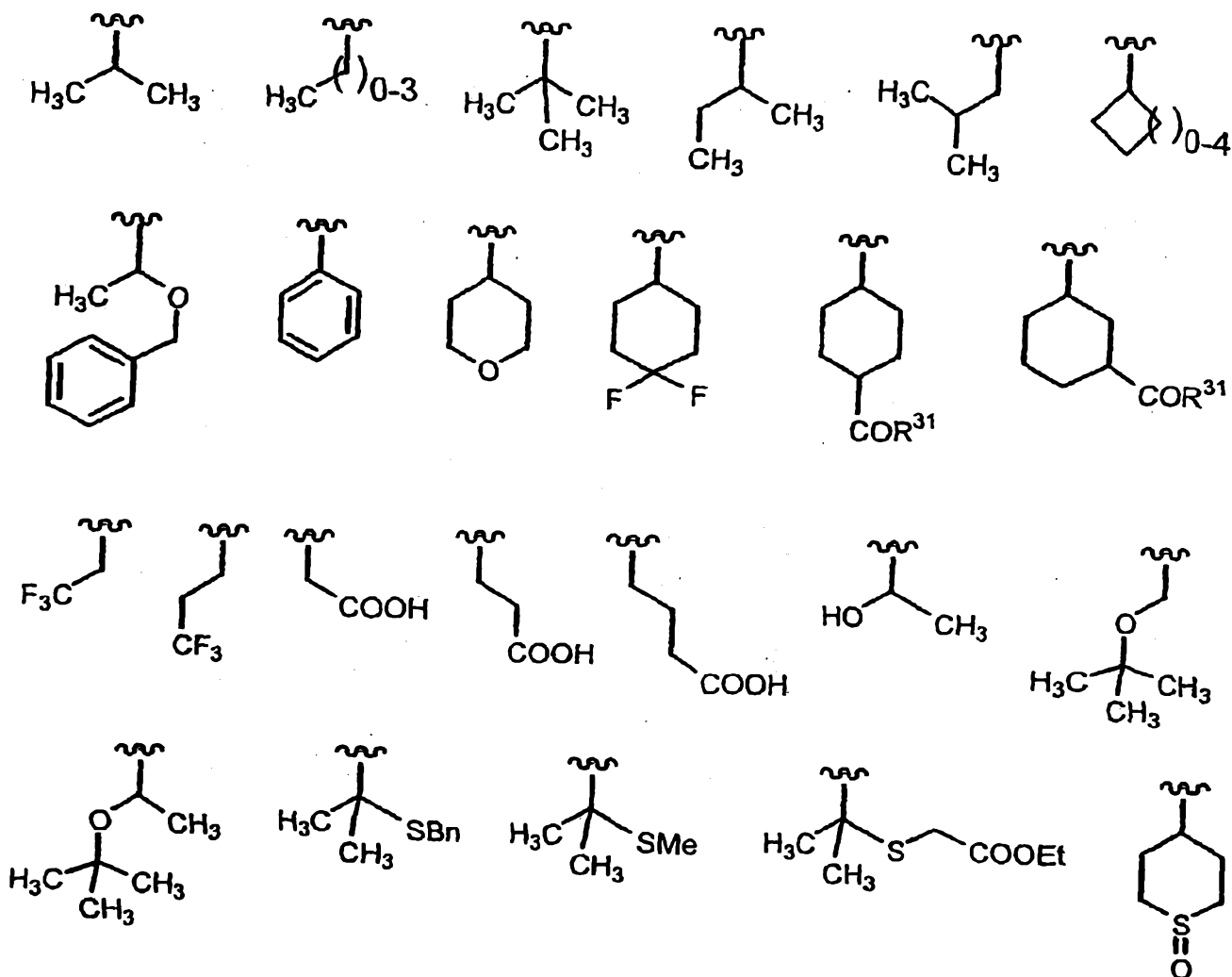
36. A 29. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben $P^{1'}$ jelentése hidrogénatom, így $P^{1'}$ a szomszédos nitrogénatommal és karbonilcsoporttal egy glicin-maradéknak megfelelő egységet képez.

37. A 29. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben P^{1a} és P^{1b} jelentése az alábbiak közül



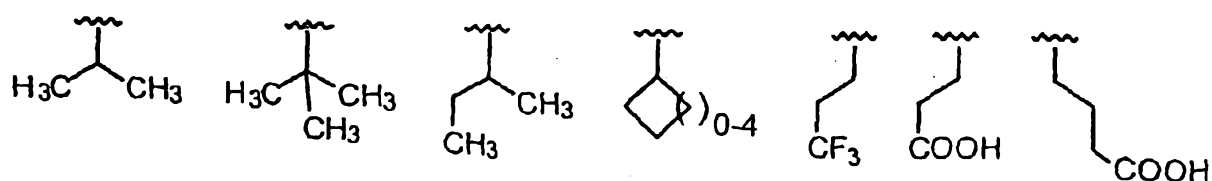
függetlenül választható csoport.

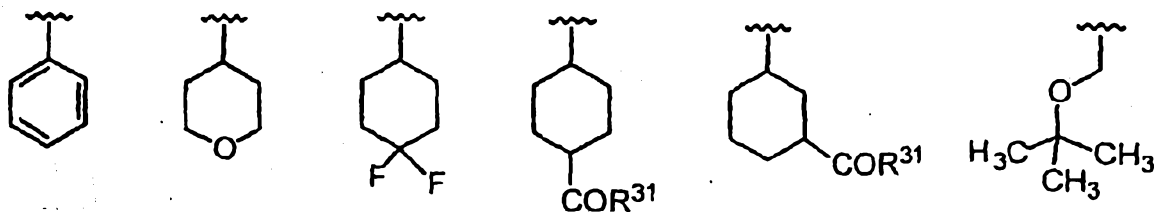
38. A 29. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben P^3 jelentése az alábbiak közül választott csoport:



ahol R^{31} jelentése hidroxil- vagy O-alkil-csoport.

39. A 38. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben P^3 jelentése az alábbiak közül választott csoport:



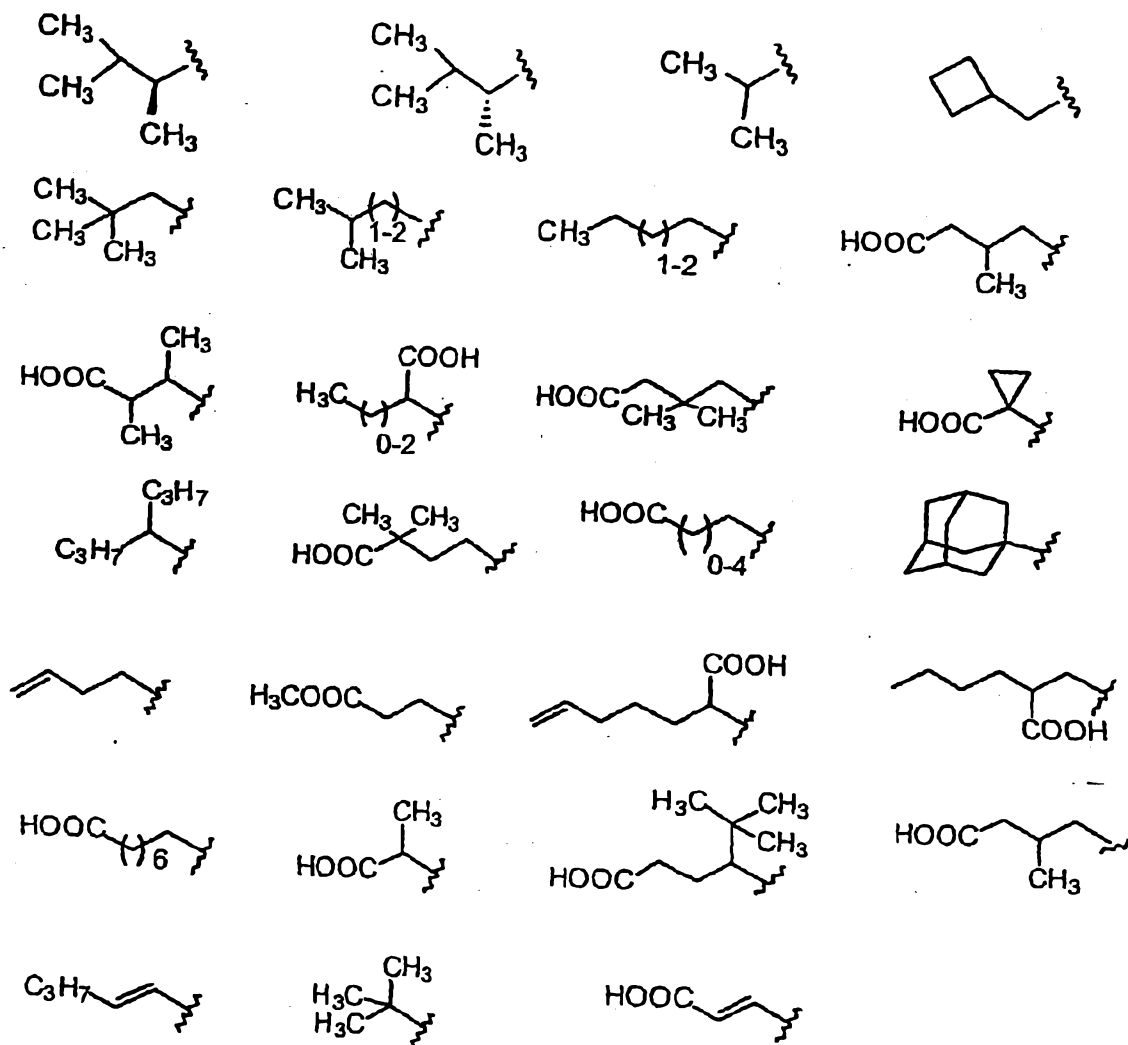


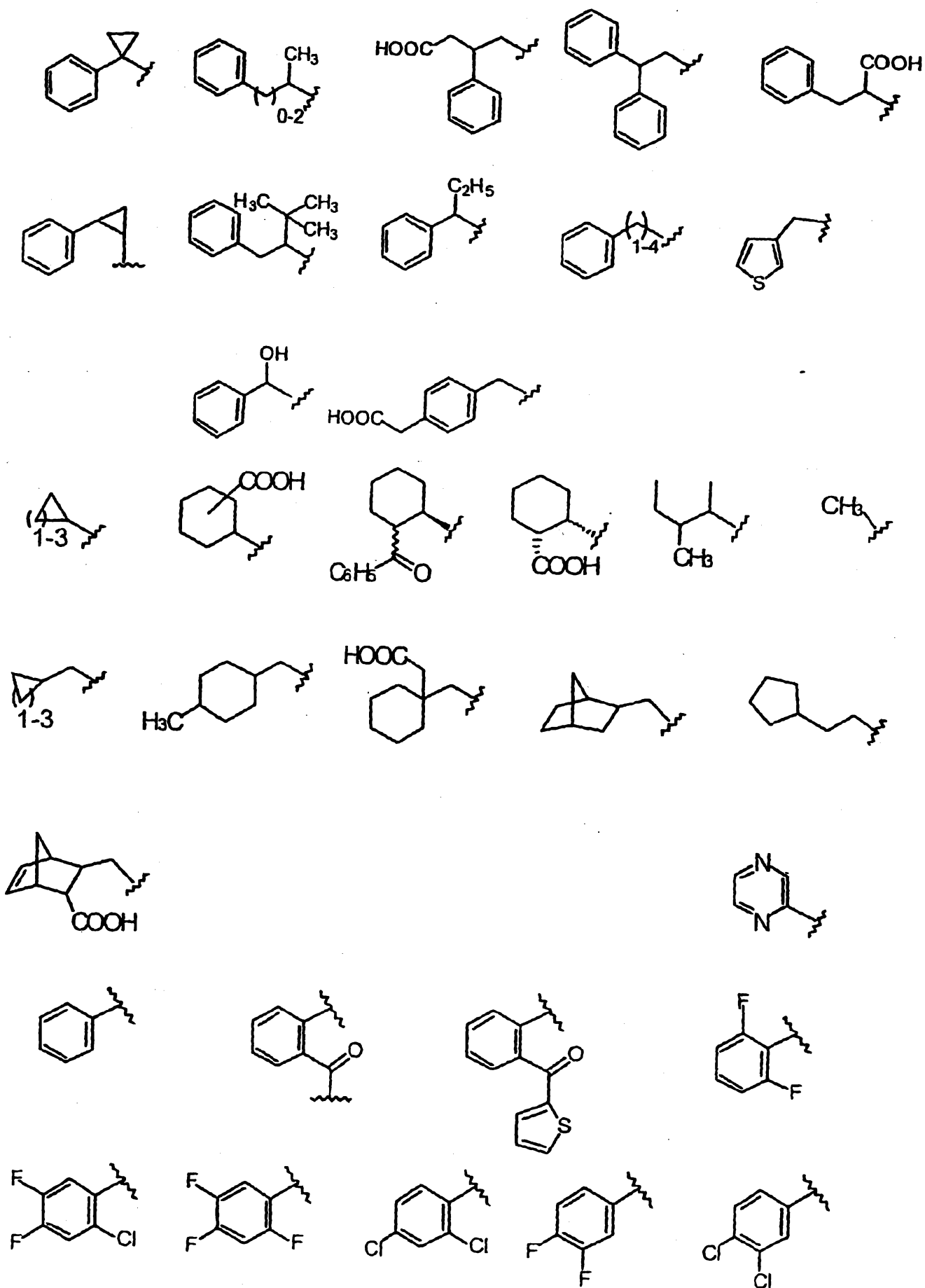
ahol R^{31} jelentése hidroxil- vagy O-alkil-csoport.

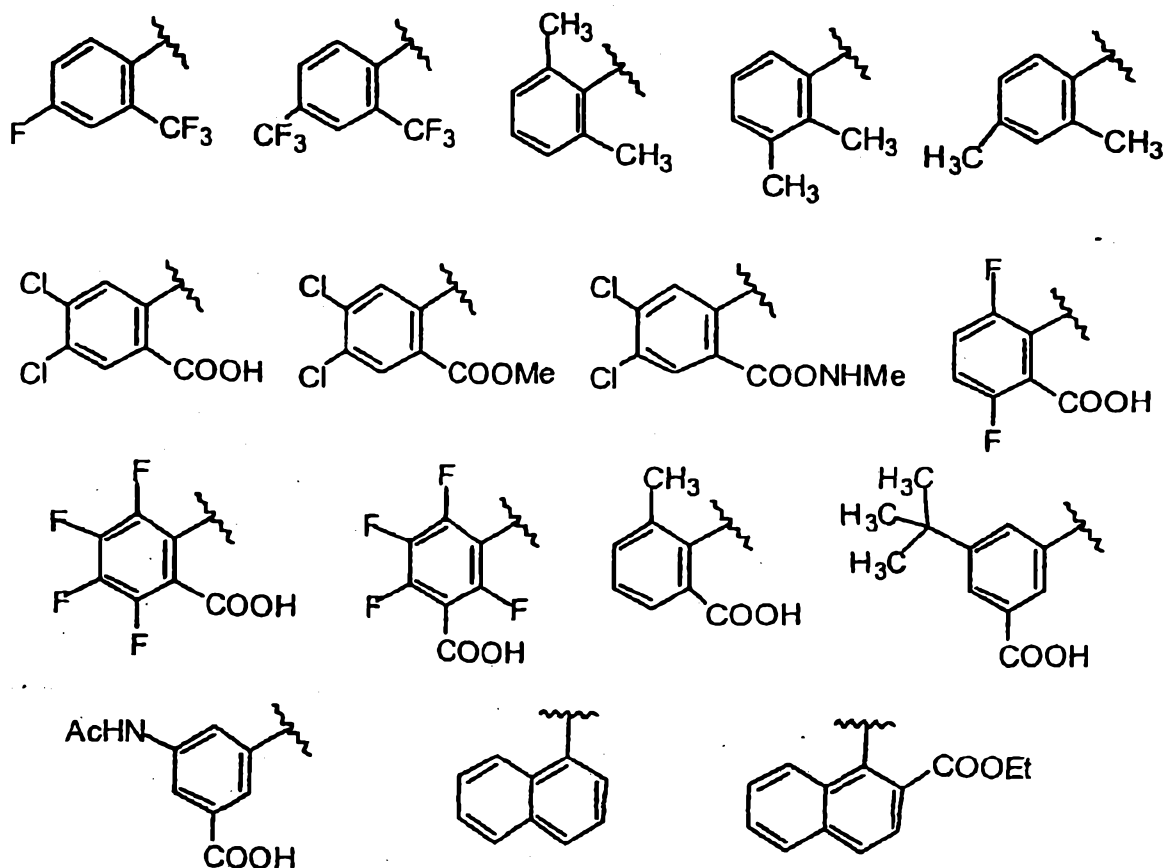
40. A 29. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben U jelentése nitrogénatom, és P^4 jelentése alkil- vagy aralkilcsoport.

41. A 29. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben U jelentése oxigénatom vagy metilénecsoport.

42. A 29. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben P^4 jelentése az alábbiak közül választott csoport:





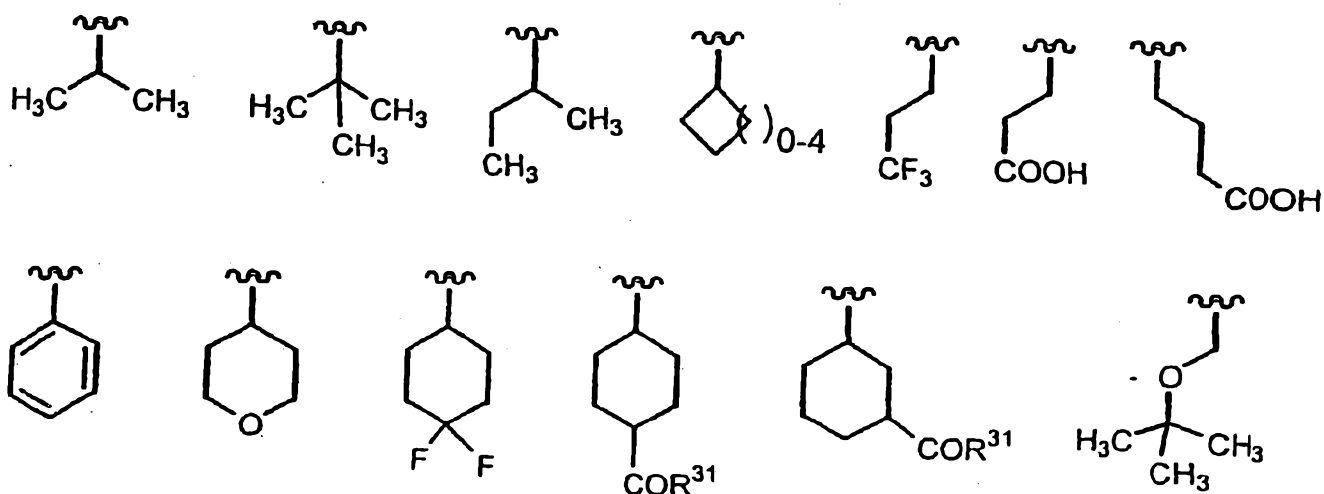


43. A 42. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben U jelentése metilénecsoporthoz, és P⁴ jelentése fenilcsoporthoz.

44. A 42. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben U jelentése oxigénatom, és P⁴ jelentése metil-, terc-butil-, izobutil- vagy (2,3-dimetil)-propil-csoport.

45. A 42. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben P² és P³ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, egyenes láncú alkil-, elágazó láncú alkilcsoporthoz vagy aralkilcsoporthoz, így P² vagy P³ a szomszédos nitrogénatommal és karbonilcsoporthoz egy α -aminosav maradékának megfelelő egységet képez.

46. A 45. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben P³ jelentése az alábbiak közül választott csoport:



ahol R^{31} jelentése hidroxil- vagy O-alkil-csoport.

47. A 46. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben P^3 jelentése izopropil-, terc-butyl-, izobutyl- vagy ciklohexilcsoport.

48. A 45. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben V jelentése hidrogénatom.

49. Gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként egy 29. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz.

50. A 49. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény HCV-vel kapcsolatos betegségek kezelésére.

51. A 49. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot is tartalmaz.

52. Az 51. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy egy vírusellenes hatóanyagot is tartalmaz.

53. Az 52. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy egy interferont is tartalmaz.

54. Az 53. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal

jellemezve, hogy vírusellenes hatóanyagként ribavirint, interferonként pedig α -interferont tartalmaz.

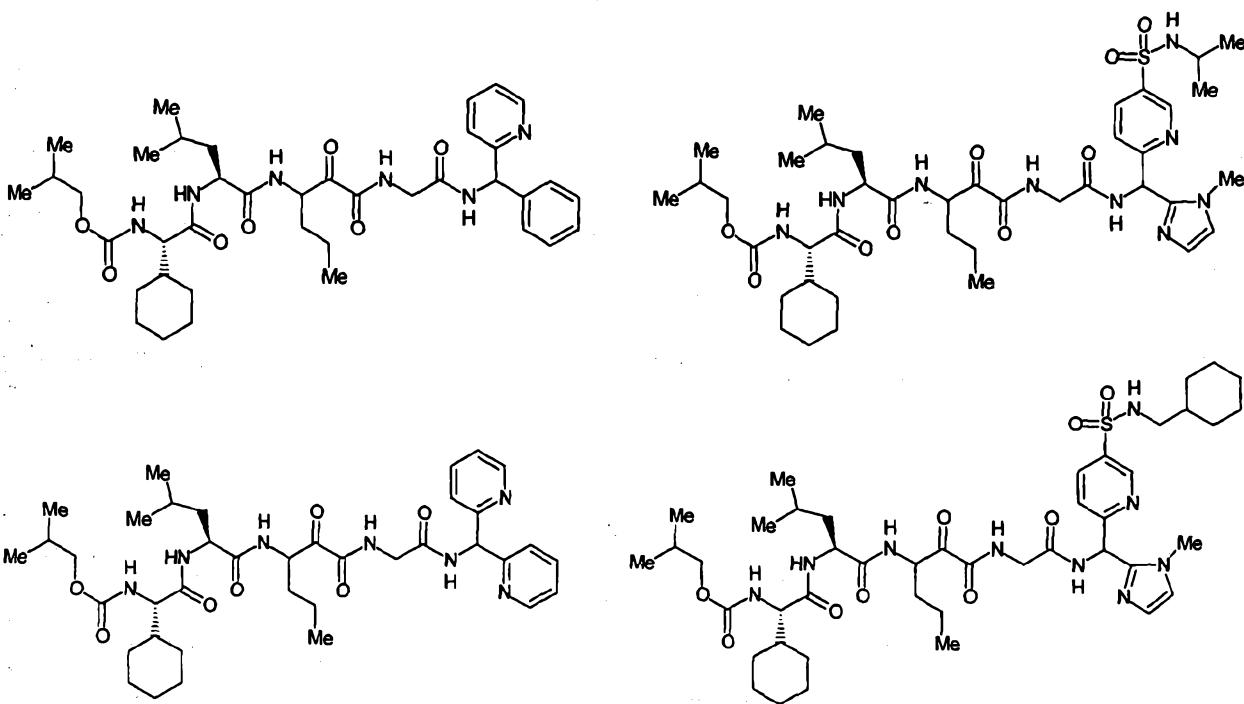
55. Eljárás HCV-vírussal kapcsolatos betegségek kezelésére, amely abból áll, hogy az arra rászoruló pacienseknek egy 29. igénypont szerinti vegyületből terápiásan hatásos mennyiséget tartalmazó gyógyszerkészítményt adunk be.

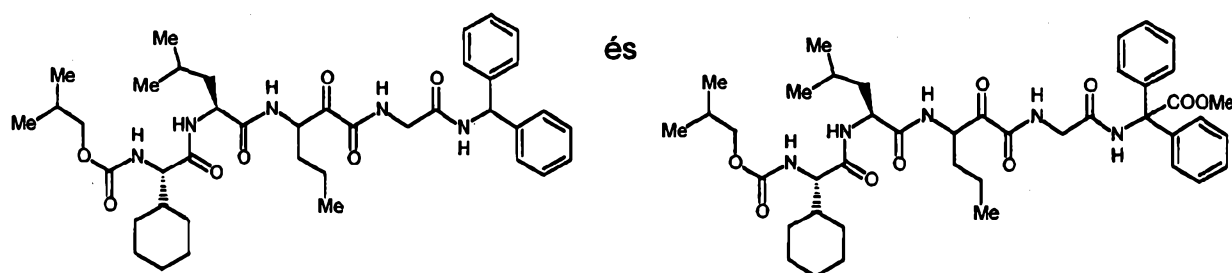
56. Az 55. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a készítményt szubkután adjuk be.

57. A 29. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása HCV vírussal kapcsolatos betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

58. Eljárás a HCV vírussal kapcsolatos betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására, amelynek során egy 29. igénypont szerinti vegyületet közvetlen kapcsolatba hozunk egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal.

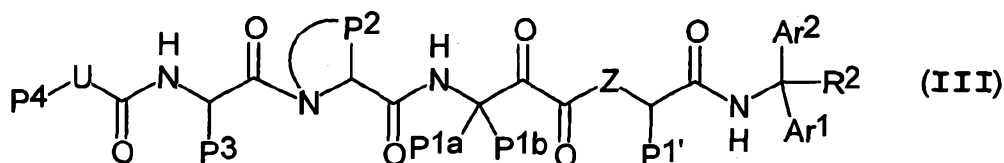
59. A HCV proteáz hatását inhibiáló





képletű vegyületek és enantiomereik, sztereoizomereik, tautomereik, gyógyászatilag elfogadható sóik és szolvátjaik.

60. A



általános képletű vegyületek – amelyekben

P^{1a} , P^{1b} , $P^{1'}$ és P^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-10 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil-, 2-10 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkenil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 3-8 szénatomos heterogyűrűs csoport; olyan cikloalkil-alkil- vagy heterociklusos-alkil-csoport, amelynek cikloalkil-része 3-8 szénatomból és 0-6 oxigén-, kén-, nitrogén- vagy foszforatomból áll, alkil-része pedig 1-6 szénatomos; aril-, heteroaril-, aril-alkil- vagy heteroaril-alkil-csoport, amelyeknek alkil-része 1-6 szénatomos; és a fenti alkil-, alkenil-, cikloalkil-, heterogyűrűs, cikloalkil-alkil- és heterociklusos-alkil-csoportok adott esetben R'' -vel szubsztituáltak; P^{1a} és P^{1b} adott esetben egymással összekapcsolódva egy spiro- vagy spiroheterogyűrűt képez, amely 0-6 oxigén-, nitrogén-, kén- vagy foszforatomot tartalmaz, és adott esetben R'' -vel szubsztituált;

R'' jelentése hidroxil-, alkoxil-, aril-oxil-, tio-, alkil-tio-, aril-tio-, amino-, alkil-amino-, aril-amino-, alkil-szul-

- fonil-, aril-szulfonil-, alkil-szulfonamido-, aril-szulfonamido-, karboxil-, alkoxi-karbonil-, karboxamido-, alkoxi-karbonil-amino, alkoxi-karbonil-oxi-, alkil-ureido-, aril-ureido-csoport, halogénatom, ciano- vagy nitrocsoport, az-
 zal a feltétellel, hogy az alkil-, alkoxi- és arilcsoport
 adott esetben az R'' jelentései közül egymástól függetlenül
 választott további szubsztituenseket hordoz;
- Z jelentése oxigénatom, iminocsoport vagy NR''' általános ké-
 letű csoport;
- R''' jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, ciklo-
 alkil-alkil-, heterociklusos, heterociklusos-alkil-, aril-,
 alkil-aril-, aril-alkil-, heteroaril-, alkil-heteroaril-
 vagy heteroaril-alkil-csoport, azzal a feltétellel, hogy R'''
 adott esetben egy további R'' szubsztituenst hordoz;
- Ar¹ és Ar² jelentése egymástól függetlenül fenilcsoport; 2-piri-
 dil-, 3-piridil-, 4-piridil-csoport vagy az ezeknek megfele-
 lő N-oxidok; 2-tiofenil-, 3-tiofenil-, 2-furanil-, 3-fura-
 nil-, 2-pirrolil-, 3-pirrolil-, 2-imidazolil-, 3(4)-imid-
 azolil-, 3-(1,2,4-triazolil)-, 5-tetrazolil-, 2-tiazolil-,
 4-tiazolil-, 2-oxazolil- vagy 4-oxazolil-csoport, és bárme-
 lyikük vagy mindkettő adott esetben R¹-gyel szubsztituált;
- R¹ jelentése hidrogénatom, halogénatom, ciano-, nitro-, tri-
 fluor-metil-, trialkil-szilil-, egyenes vagy elágazó láncú
 kis szénatomszámú alkil-, alkenil- vagy alkinil-, ciklo-
 alkil-, cikloalkil-alkil-, aril-, alkil-aril-, aril-alkil-,
 heteroaril-, hidroxil-, alkoxil-, aril-oxil-, alkoxi-karbonil-
 -oxil-, (alkil-amino)-karbonil-oxil-, merkaptol-, alkil-tiol-,
 aril-tiol-, alkil-szulfonil-, heterociklusos-szulfonil-,

aril-szulfinil-, heteroaril-szulfinil-, alkil-szulfonil-, heterociklusos-szulfonil-, aril-szulfonil-, heteroaril-szulfonil-, alkil-karbonil-, aril-karbonil-, karboxil-, alkoxi-karbonil-, aril-oxi-karbonil-, heteroaril-oxi-karbonil-, alkil-amino-karbonil-, aril-amino-karbonil-, amino-, alkil-amino-, aril-amino-, alkil-szulfonamido-, aril-szulfonamido-, alkoxi-karbonil-amino-, alkil-ureido- vagy aril-ureido-csoport;

P⁴ jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú alkil-, aril-alkil- vagy arilcsoport; és

R^{2'} jelentése hidrogénatom, ciano-, trifluor-metil-, egyenes vagy elágazó láncú, kis szénatomszámú alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, aril-, alkil-aril-, aril-alkil-, heteroaril-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil-, karboxil-, alkoxi-karbonil-, aril-oxi-karbonil-, alkil-amino-karbonil-, (allil-amino)-karbonil- vagy aril-amino-karbonil-csoport;

U jelentése oxigénatom, imino-, metilénecsoport vagy CHR" általános képletű csoport; és

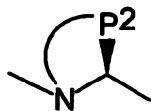
a



általános képletű molekularész egy gyűrűs szerkezetet jelent, amely a gyűrű részeként karbonilcsoportot nem tartalmaz –

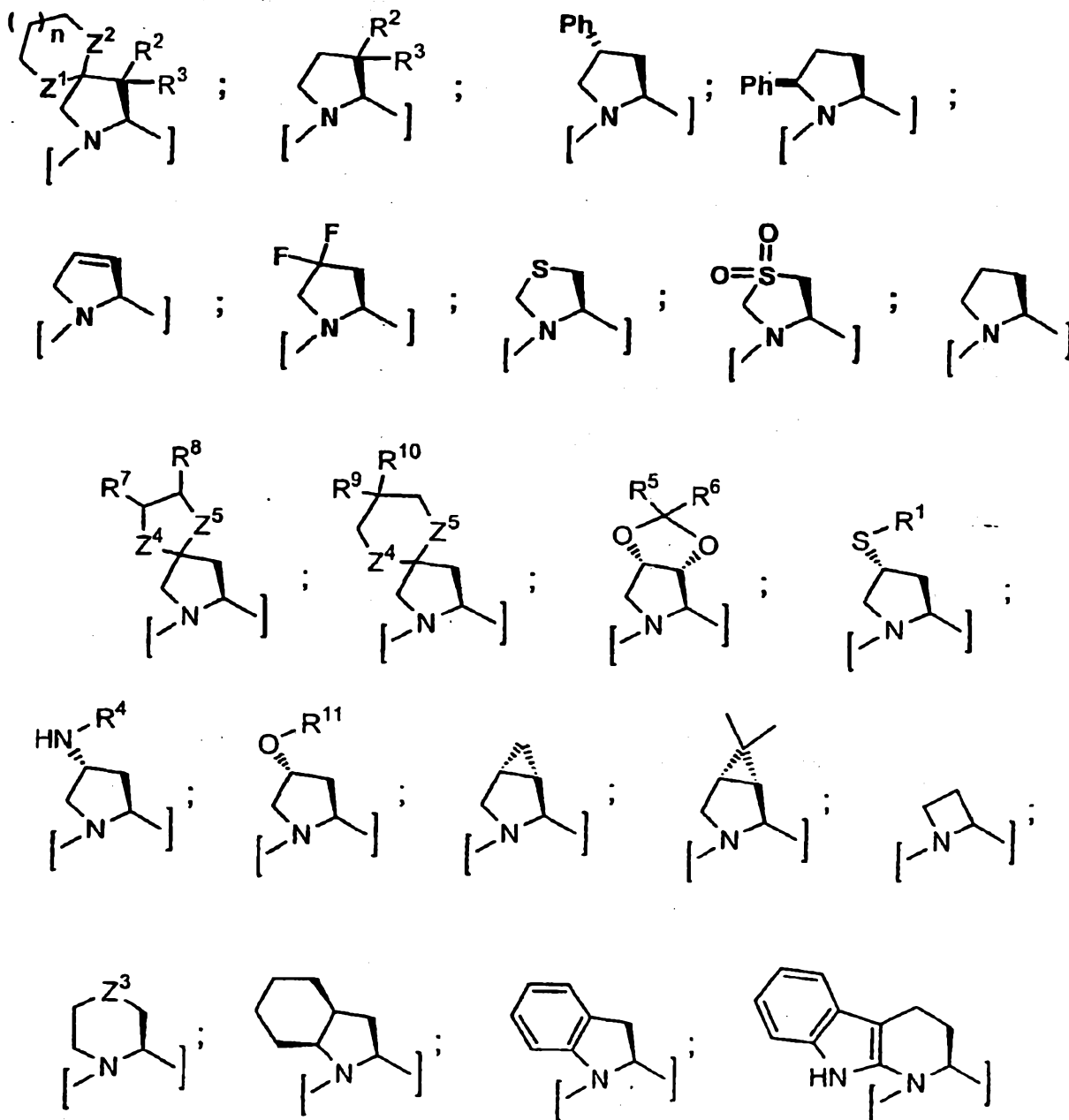
és enantiomereik, sztereoizomereik, rotomereik, tautomereik valamint gyógyászatilag elfogadható sóik, szolvátjaik vagy származékaik.

61. A 60. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben a



általános képletű csoport egy 5- vagy 6-tagú gyűrű.

62. A 60. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben a (IV) általános képletű csoport az alábbiak közül választott



szerkezeti egység, amelyben

$n = 0, 1, 2$ vagy 3 ; és

$R^2 = R^3 =$ hidrogénatom; vagy

$R^2 = 1-6$ szénatomos egyenes láncú alkilcsoport vagy ciklo-alkil-csoport, és $R^3 =$ hidrogénatom;

$R^4 =$ alkil-karbonil-csoport (egyenes láncú vagy gyűrűs $1-6$ szénatomos), aril-karbonil-, alkil-karbonil-oxi-, aril-karbonil-oxi-, alkilszulfonil- vagy arilszulfonil-csoport;

$R^5 =$ hidrogénatom, és $R^6 = 1-3$ szénatomos alkilcsoport; vagy

$R^6 =$ hidrogénatom, és $R^5 = 1-3$ szénatomos alkilcsoport;

$R^7 =$ hidrogénatom, és $R^8 = 1-3$ szénatomos alkilcsoport vagy hidroximetil-csoport; vagy

$R^8 =$ hidrogénatom, és $R^5 = 1-3$ szénatomos alkilcsoport vagy hidroximetil-csoport;

$R^9 = R^{10} = 1-3$ szénatomos alkilcsoport; vagy

$R^9 =$ hidrogénatom, és $R^{10} = 1-3$ szénatomos alkilcsoport, metil-karbonil-oxi-, karboxil- vagy hidroximetil-csoport; vagy

$R^{10} =$ hidrogénatom, és $R^9 = 1-3$ szénatomos alkilcsoport, metil-karbonil-oxi-, karboxil- vagy hidroximetil-csoport;

$R^{11} = 1-6$ szénatomos egyenes vagy elágazó láncú, vagy gyűrűs alkilcsoport, vagy adott esetben szubsztituált arilmetil-csoport;

$X^1 =$ hidrogénatom, $1-4$ szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil- vagy adott esetben szubsztituált arilmetil-csoport;

$Z^1 = Z^2 =$ kén- vagy oxigénatom;

$Z^1 =$ kénatom, és $Z^2 =$ oxigénatom; vagy

$Z^1 =$ oxigénatom, és $Z^2 =$ kénatom; vagy

Z^1 = metiléncsoport, és Z^2 = oxigénatom; vagy

Z^1 = oxigénatom, és Z^2 = metiléncsoport; vagy

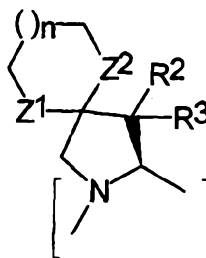
Z^1 = kénatom, és Z^2 = metiléncsoport; vagy

Z^1 metiléncsoport, és Z^2 = kénatom;

Z^3 = metiléncsoport, kénatom, szulfonil-, imino- vagy $=NR^4$ általános képletű csoport; és

$Z^4 = Z^5$ = kén- vagy oxigénatom.

63. A 62. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben az említett gyűrű egy



általános képletű csoport, amelyben Z^1 és Z^2 jelentése kénatom, R^2 és R^3 jelentése hidrogénatom, és n értéke 1 vagy 2.

64. A 63. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben $R^{2'}$ jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkoxi-karbonil- vagy (allil-amino)-karbonil-csoport.

65. A 64. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben $R^{2'}$ jelentése hidrogénatom.

66. A 63. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Ar^1 és Ar^2 jelentése egymástól függetlenül fenil-, 2-tienil-, 2-furil-, 3-furil-, 3(4)-imidazolil-, 3-(1,2,4-triazolil)-, 5-tetrazolil- vagy 2-tiazolil-csoport.

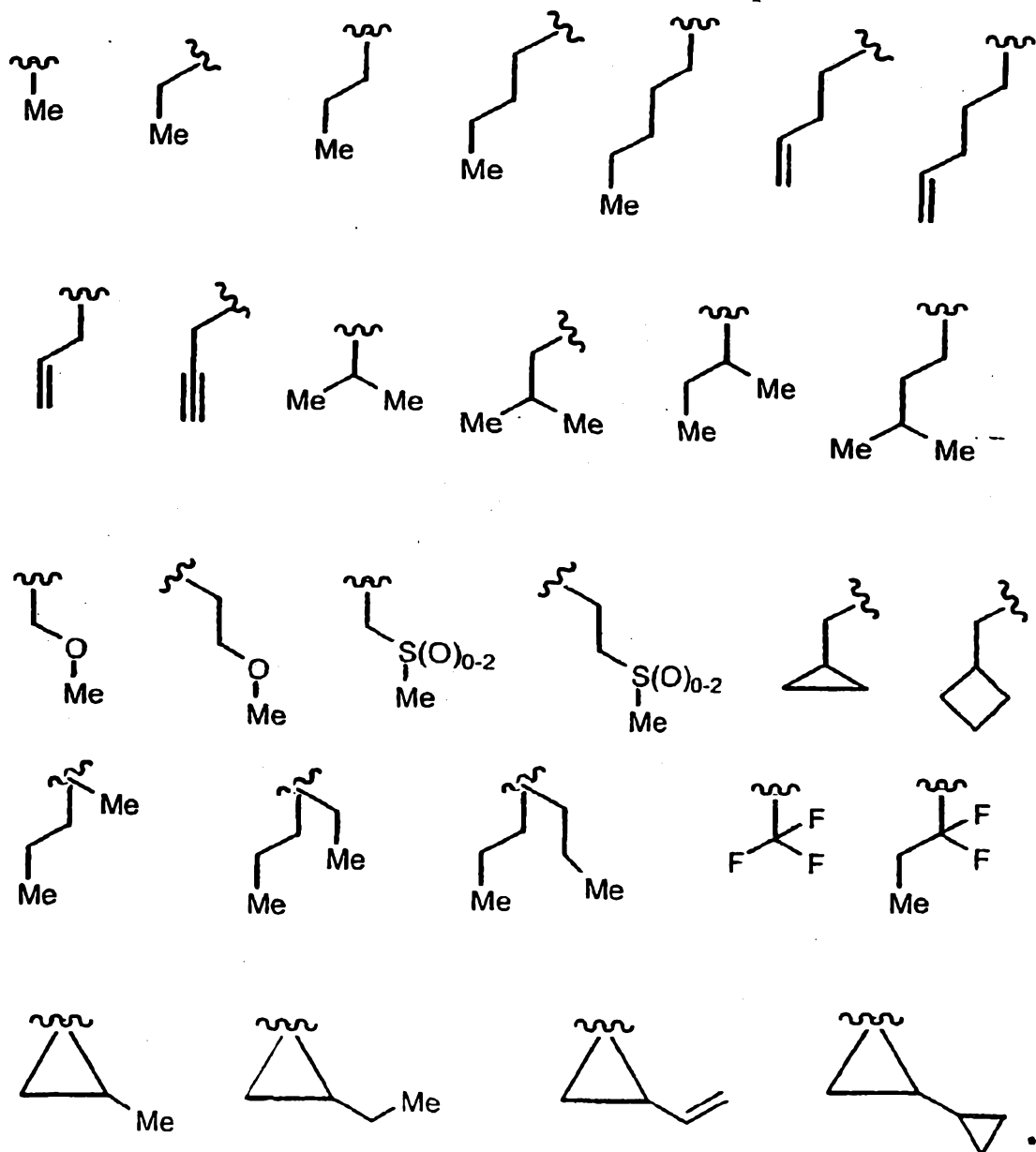
67. A 66. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Ar^2 jelentése fenilcsoport, és Ar^1 jelentése 3-(1,2,4-triazolil)-, 5-tetrazolil- vagy 2-tiazolil-csoport.

68. A 63. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése hidrogénatom, trifluor-metil-, metil-, alkil- vagy alkenilcsoport.

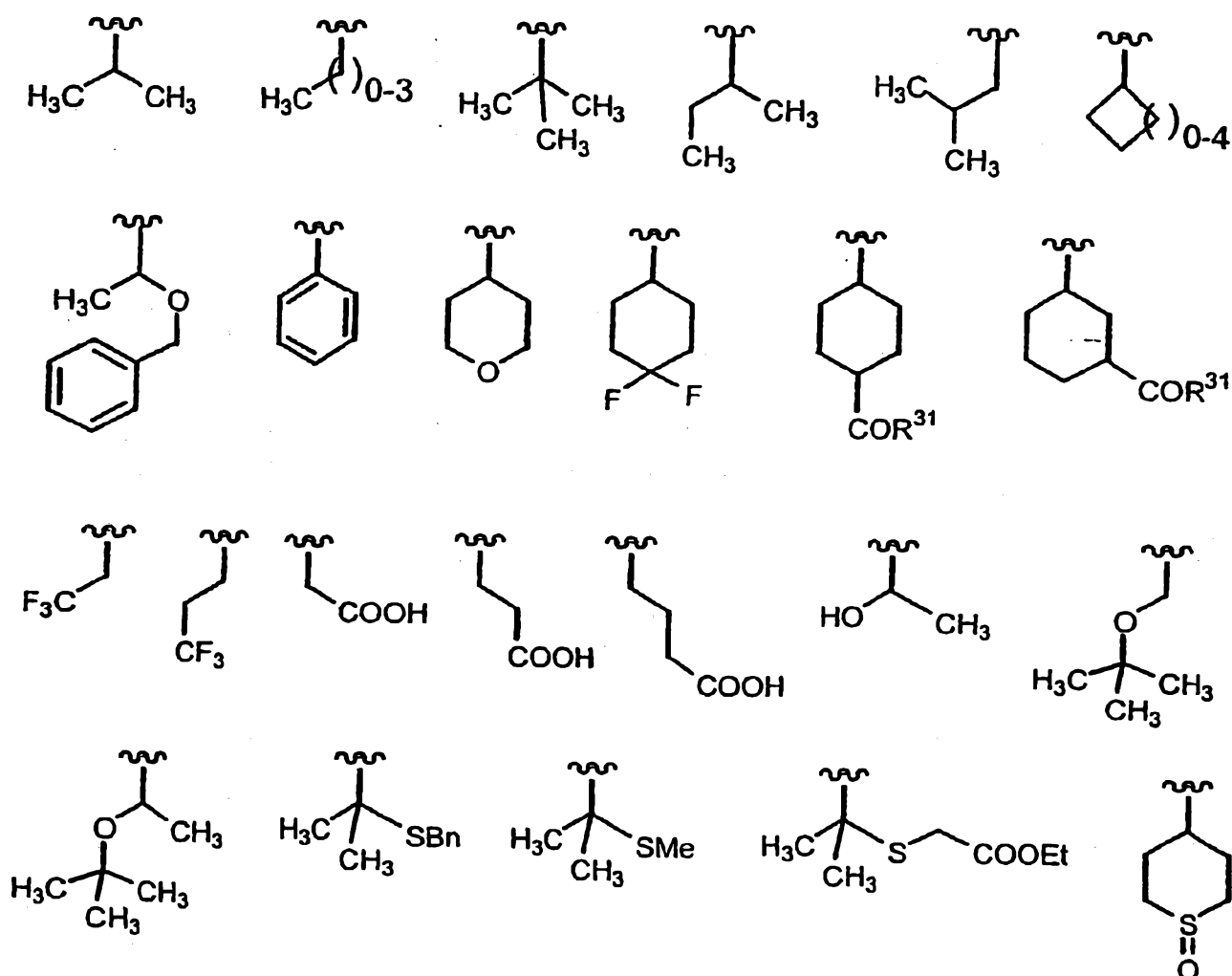
69. A 63. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben $P^{1'}$ jelentése hidrogénatom, fluoratom vagy metilcsoport.

70. A 63. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben $P^{1'}$ jelentése hidrogénatom, így $P^{1'}$ a szomszédos nitrogénatommal és karbonilcsoporttal együtt egy glicin-egység maradékának felel meg.

71. A 63. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben P^{1a} és P^{1b} jelentése az alábbiak közül választott csoport:

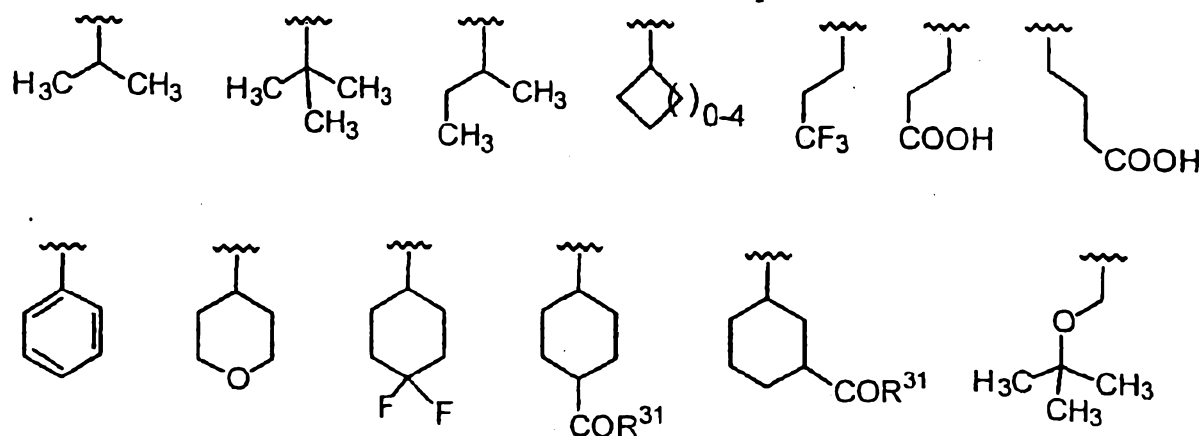


72. A 63. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben P^3 jelentése az alábbiak közül választott csoport:



ahol R^{31} jelentése hidroxil- vagy alkoxycsoport.

73. A 72. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^3 jelentése az alábbiak közül választott csoport:

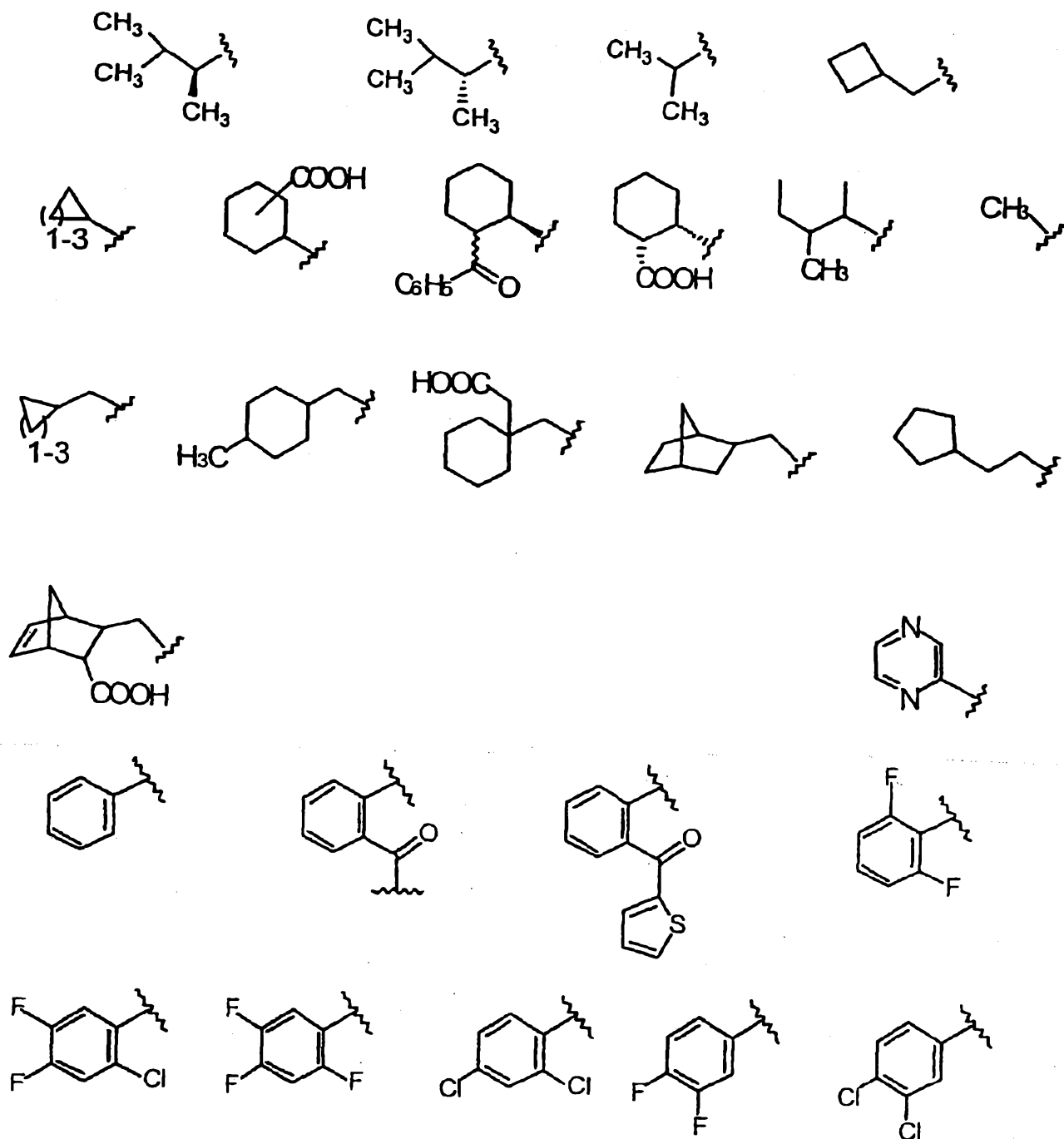


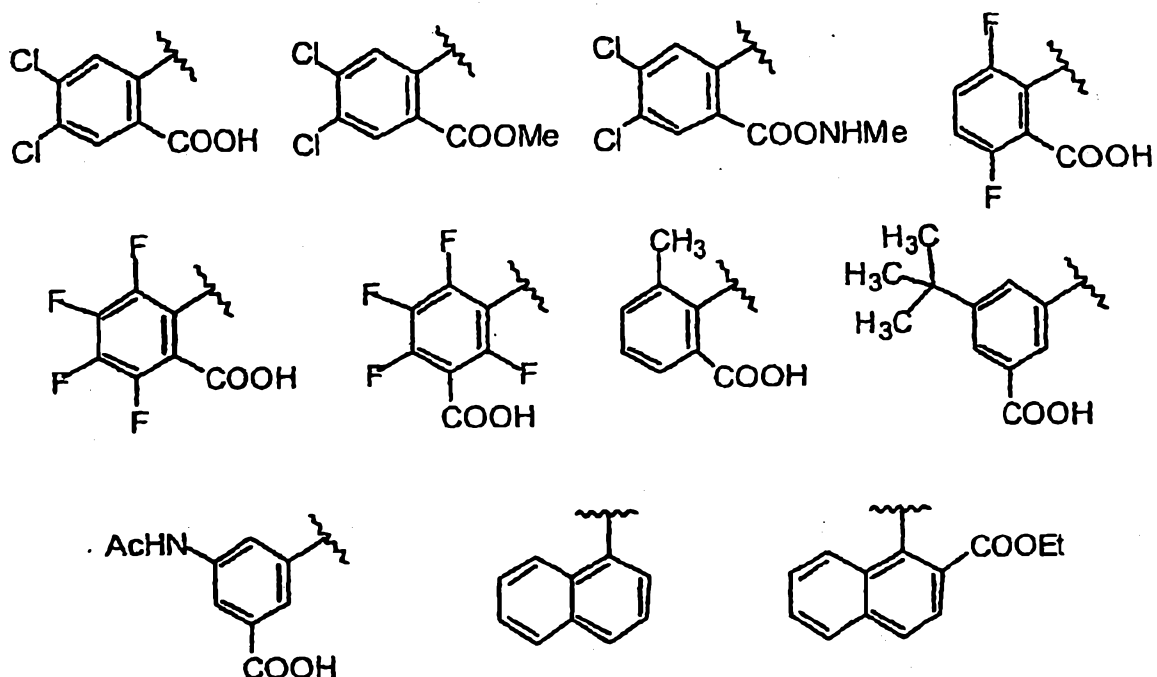
ahol R^{31} jelentése hidroxil- vagy alkoxycsoport.

74. A 63. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben U jelentése iminocsoport, és P^4 jelentése alkil- vagy aralkilcsoport.

75. A 63. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben U jelentése oxigénatom vagy metilénecsoport.

76. A 63. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben P^4 jelentése az alábbiak közül választott csoport:



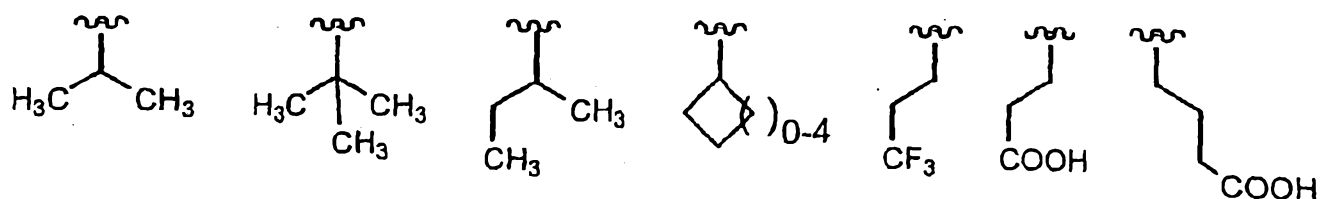


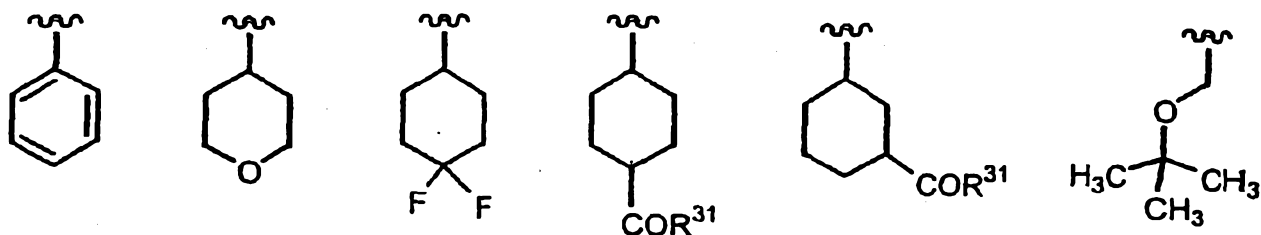
77. A 76. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben U jelentése metilénecsoport, és P^4 jelentése fenilcsoport.

78. A 76. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben U jelentése oxigénatom, és P^4 jelentése metil-, terc-butil-, izobutil- vagy (2,3-dimetil)-propil-csoport.

79. A 76. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben P^2 és P^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, egyenes láncú alkil-, elágazó láncú alkilcsoport, vagy aralkilcsoport, így P^2 vagy P^3 a szomszédos nitrogénatommal és karbonilcsoporttal együtt egy α -aminosavmaradékot képez.

80. A 79. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben P^3 jelentése az alábbiak közül választott csoport:





ahol R^{31} jelentése hidroxil- vagy alkoxycsoport.

81. A 80. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben P^3 jelentése izopropil-, terc-butyl-, izobutyl- vagy ciklohexil-csoport.

82. Gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként egy 60. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz.

83. A 82. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény HCV-vel kapcsolatos betegségek kezelésére.

84. A 82. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot is tartalmaz.

85. A 84. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy egy vírusellenes hatóanyagot is tartalmaz.

86. A 85. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy egy interferont is tartalmaz.

87. A 86. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely vírusellenes hatóanyagként ribavirint, interferonként pedig α -interferont tartalmaz.

88. Eljárás a HCV vírussal kapcsolatos betegségek kezelésére, amely abból áll, hogy az arra rászoruló pacienseknek egy 60. igénypont szerinti vegyületből terápiásan hatásos mennyiséget tartalmazó gyógyszerkészítményt adunk be.

89. A 88. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a készítményt szubkután adjuk be.

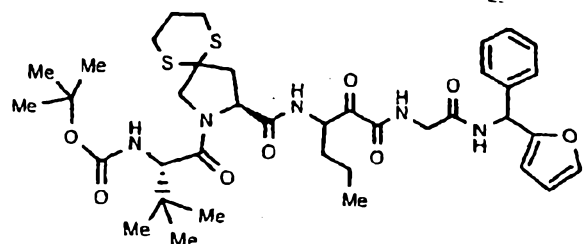
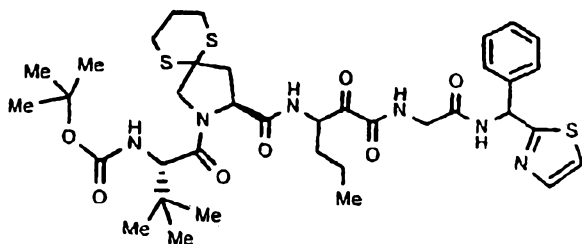
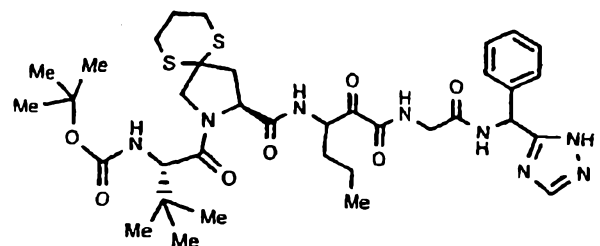
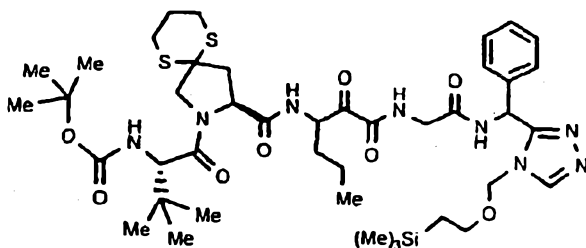
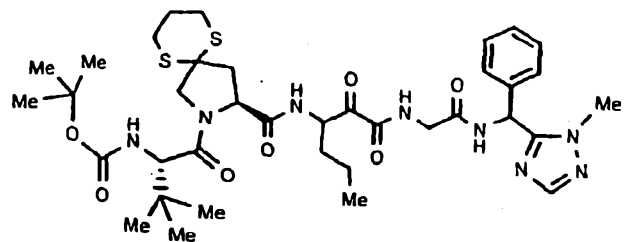
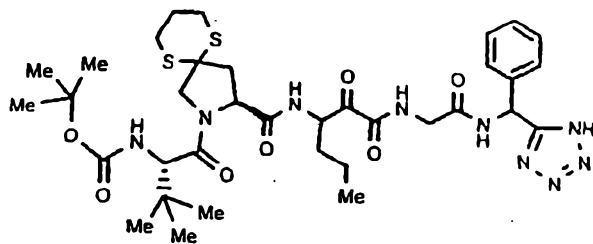
90. A 60. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása HCV ví-

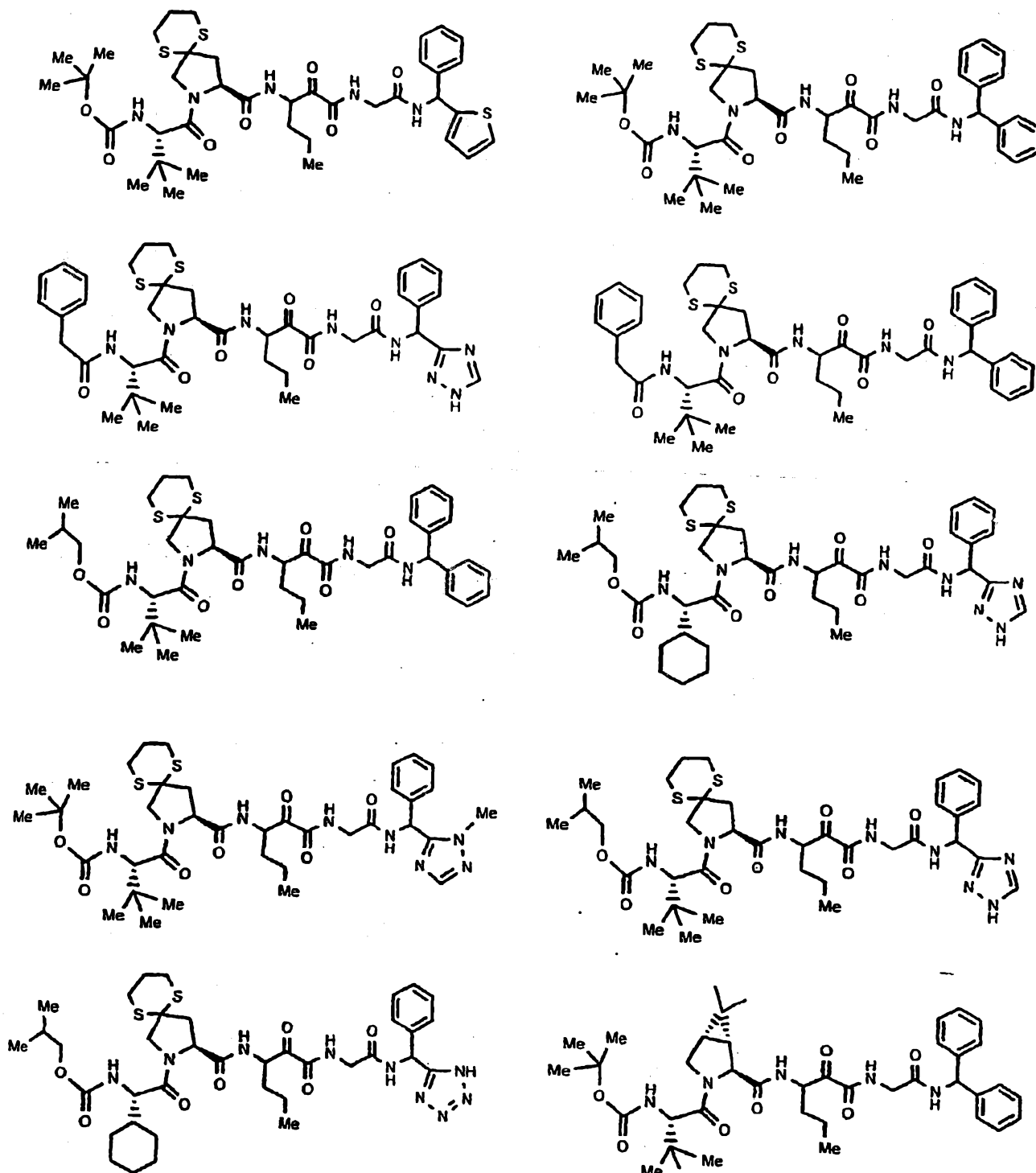
russal kapcsolatos betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

91. Eljárás a HCV vírussal kapcsolatos betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására, amelynek során egy 60. igénypont szerinti vegyületet közvetlen kapcsolatba hozunk egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal.

92. A 60. igénypontban felsorolt szerkezetek közül választott, HCV proteáz inhibitor aktivitást mutató vegyületek, enantiomereik, sztereoizomereik, tautomer formáik, gyógyászatilag elfogadható sóik és szolvátjaik.

93. A 60. igénypontban felsorolt szerkezetek közül választott alábbi vegyületek:





94. A HCV vírussal kapcsolatos betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény, amely egy vagy több 93. igénypont szerinti vegyületből terápiásan hatásos mennyiséget és egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot tartalmaz.

76.860/BE

S. B. G. & K.
 Szabadalmi Ügyvivői Iroda
 H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
 Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

A meghatalmazott:

rajz nélkül 2003 11.06. PK