



K I V O N A T

Peptidvegyületek és gyógyászati alkalmazásuk metalloproteáz
inhibitorokként

Chiroscience Limited, CAMBRIDGE, GB

A bejelentés napja: 1995. 10. 05.

Elsőbbségei: 1994. 10. 05. (9420057.3), GB

1995. 03. 10. (9504907.8), GB

1995. 05. 10. (9509431.4), GB

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB/02362

A nemzetközi közzététel száma: EO 96/11209

A találmány tárgya új (I) általános képletű peptidilszármazékok – a képletben R^1 alkil-, alkenil-, alkil-aril-, aril-, alkil-heteroaril-, heteroaril- vagy -alkil- AR^9 csoport; A oxigénatom, NR^2 vagy $S(O)_m$ csoport, ahol m 0-2, R^9 hidrogénatom, alkil-, aril-, heteroaril-, alkil-aril- vagy alkil-heteroaril-csoport; R^2 hidrogénatom vagy alkilcsoport; R^3 $[Alk]_nR^6$ csoport, Alk alkil- vagy alkenilcsoport, és n 0 vagy 1; X NR^4R^5 csoport, R^4 hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoport, és R^5 hidrogénatom vagy alkilcsoport; vagy NR^4R^5 egy gyűrű; R^7 hidrogénatom vagy $R^{10}CO$ csoport, R^{10} alkil-, alkil-aril-, alkil-heteroaril-, cikloalkil-, alkil-cikloalkil-, alkenil-, alkenil-aril-, aril- vagy heteroarilcsoport; R^8 adott esetben szubsztituált aril-,

heteroaril-, alkil-, alkil-aril-, alkil-heteroaril-, cikloalkil-, cikloalkenil-, alkil-cikloalkil-csoport vagy (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport; p 1 vagy 2, B és C oxigénatom, kénatom, $C(R^9)_2$ vagy NR^9 csoport; R^6 cikloalkil-, cikloalkenil-, alkil-, -alkoxi-aril-, benzil-oxi-aril-, aril-, heteroaril-, -alkil-heteroaril-, -alkil-aril-, alkil-COOR⁹, -alkil-NHR, CONHR, NHCO₂R, NHSO₂R, NHCOR vagy AR⁹ csoport, ezekben R = R¹⁰ -, az előállításukra szolgáló eljárás és gyógyszerként történő felhasználásuk.

receptor agonisták
(G-protein)

P 97 02 22 2

63.653/ZE

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

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY: 1000

A

Peptidvegyületek és gyógyászati alkalmazásuk metalloproteáz
inhibítorokként

Chiroscience Limited, CAMBRIDGE, GB

Feltalálók:

MONTANA John,
BAXTER, Andrew Douglas,
OWEN, David Alan,
WATSON, Robert John,
PHILLIPSON, Neil,
CAMBRIDGE, GB

A bejelentés napja: 1995. 10. 05.

Elsőbbségei: 1994. 10. 05. (9420057.3), GB
1995. 03. 10. (9504907.8), GB
1995. 05. 10. (9509431.4), GB

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB/02362

A nemzetközi közzététel száma: EO 96/11209



A találmány tárgya a peptidilszármazékok egy új csoportja, az előállításukra szolgáló eljárás és gyógyszerként történő felhasználásuk.

A normális szövetekben a sejtekben végbemenő kötőszövet-szintézist a matrix (sejten kívüli állomány) lebomlása ellensúlyozza, így a két, ellentétes irányú hatás dinamikus egyensúlyban van egymással. A matrix lebomlását a megmaradt kötőszövet-sejtekből felszabaduló proteináz hatása okozza, és ebben a metalloproteinázoknak legalább három csoportja játszik szerepet. Ezek a kollagenázok (szövetközi kollagenáz, MMP-1; PMN kollagenáz, MMP-8, kollagenáz-3, MMP13), a zselatinázok (zselatináz A, MMP-2, 72 kDa-zselatináz, IV. típusú kollagenáz; zselatináz B, MMP-9, 92 kDa-zselatináz, IV. típusú kollagenáz) és a stromelizinek (proteoglikanáz, MMP-3, stromelizin-1, tranzin; stromelizin-2, MMP:10; stromelizin-3, MMP:11). Normális esetben ezeknek a katalitikus enzimek a szintézise, kiválasztása és sejten kívüli aktivitása szigorúan szabályozott. A sejten kívüli aktivitást specifikus inhibitorok, például a metalloproteinázokkal inaktív komplexeket képző TIMP-k (a metalloproteináz szövet-inhibitorai) továbbá általánosabb inhibitorok, például az α_2 -makroglobulinok szabályozzák.

A kötőszövetek felgyorsult, szabályozatlan leépülése, amit a sejten kívüli állománynak a metalloproteináz által katalizált reszorpciója okoz, sokféle kóros állapot jellemzője. Ilyen például a reumatoid arthritis, az osteoarthritis, a septicus arthritis, a szaruhártya, bőr és gyomor fekélyesedése; a tumor metasztázisok (áttételek) vagy invázió; a periodontális betegség-

gek, a proteinuria (fehérjevizelés), az atherosclerosis plak-
kok lehasadásával kapcsolatos koronáriás trombózis és az osteo-
pathia (csontbántalom). A találmány szerinti inhibitorok hasz-
nálhatók egy baleseti sérülés utáni patológiás sqaelae mege-
lőzésésére is, amely tartós gyengélkedést okozhat. Továbbá ezek
a vegyületek a peteérés vagy -beágyazódás gátlása révén szüle-
tésszabályozásra is használhatók. Várható, hogy az ilyen beteg-
ségek patogenézise (kórfejlődése) a metalloproteináz inhibito-
rok beadásának hatására kedvezően változik; e célra sokféle ve-
gyület alkalmazását javasolták, ezekről áttekintést nyújtanak
R.C. Wahl és munkatársai [Ann. Rep, Med. Chem. 25: 175-184
Academic Press Inc., San Diego (1990)].

Sok olyan kis molekulájú, peptidszerű vegyületet írtak le,
amely a metalloproteinázokat inhibiálja. Ezek közül talán a
legfigyelemreméltóbbak azok, amelyek az angiotenzin konvertáló
enzimmel (ACE) kapcsolatosak, éspedig úgy, hogy ezek a vegyüle-
tek blokkolják az angiotenzin I dekaeptidnek angiotenzin II-vé,
egy hatásos vérnyomásfokozó szerré történő átalakulását. Ilyen
vegyületek leírása megtalálható az EP-A-0012401 számon nyilvá-
nosságra hozott európai szabadalmi bejelentésben, továbbá H. N.
Weller és munkatársai [Biochem. Biophys: Res. Comm. 125(1): 82-
-89 (1984)] kimutatták hasonló merkaptoamid peptidilszármazékok
in vitro és in vivo ACE inhibitor hatását.

A TNF α egy citokin, amely eredetileg egy sejthez kötött,
28 kD-os prekurzorként termelődik. D-M. Jue és munkatársai
[Biochemistry 29: 8371-8377 (1990)] leírják, hogy ez a prekurzor
aktív, 17 kD-os formában szabadul fel, amely in vivo sokféle
káros hatást közvetíthet. Állatoknak vagy embereknek beadva

gyulladást, lázat, kardiovaszkuláris effektusokat, vérzést, koagulációt valamint olyan fázisreakciókat idéz elő, amilyenek akut fertőzések és sokkos állapotok esetén láthatók. A szer krónikus alkalmazása cachexiát (leromlás) és anorexiát (étvágytalanság) is okozhat. A TNF α feleslegének felgyülemzése halálos lehet. Állatmodellek vizsgálataiból számottevő bizonyék van arra, hogy ha a TNF α -t specifikus antitestekkel blokkoljuk, ez akut fertőzések, sokkos állapotok, transzplantációnál fellépő reakciók és autoimmun betegségek esetén kedvező hatást válthat ki. Továbbá a TNF α bizonyos myelomák és lymphomák autokrin növekedési faktora, így az ilyen daganatos betegekben a normális vérképződést gátolhatja.

Ezért a TNF α képződésének vagy hatásának megelőzés hatásos kezelési stratégia lehet sokféle gyulladásos, fertőzőes, immunológiai vagy rosszindulatú betegség esetén. Ilyenek például a szepszisz sokk, a hemodinamikus sokk vagy a szepszis szindróma {lásd: Mathison és munkatársai [J. Clin. Invest. 81: 1925-1937 (1998)]}, az isémia utáni reperfüziós károsodás, a malária {Grau és munkatársai [Immunol. Rev. 122: 49-70 (1989)]}; a mycobakteriális infekció {Barnes és munkatársai [Infect. Imm. 60: 1441-6 (1992)]}, a meningitis, psoriasis, a pangásos szívelégtelenség, fibrózis (rostos elfajulás), cachexia, a transzplantátum kilökődése, rák, autoimmun betegségek, reumatoid arthritis, sclerosis multiplex, sugárfertőzés, az immunszuppresszív monoklonális antitestek, például OKT3 vagy CAMPATH-1 beadása után fellépő mérgezés és a hiperoxiás alveoláris sérülések.

A TNF α ellen jelenleg alkalmazott klinikai stratégiákban kortikoszteroidokat, például dexamethasont és cyclosporin-A-t vagy FK506-ot használnak, ezek a citokin gén-transzkripció nem-

specifikus inhibitorai. Enderes S. és munkatársai [Immunol. 72: 56-60 (1991)], Schandene és munkatársai [Immunol. 76: 30-34 (1992)], Alegre ML és munkatársai [Transplantation 52: 674-679 (1991)] valamint Bianco és munkatársai [Blood 78: 1205-1221 (1991)] kimutatták, hogy a foszfodiészteráz inhibitorok – például a pentoxifillin – a TNF α specifikusabb inhibitorai. Sampajo és munkatársai [J. Exp. Med. 173: 699-703 (1991)] szerint a thalidomid is inhibálja a leukociták TNF α -termelését. Bagby és munkatársai [J. Infect. Dis. 163: 83-88 (1991)], Charpentier és munkatársai [Presse-med. 20: 2009-2011 (1991)], Silva és munkatársai [J. Infect. Dis. 162: 421-427 (1990)], Franks és munkatársai [Infect. Immun. 59: 2609-2614 (1992)], Tracey és munkatársai [Nature 330: 662-664 (1987)] Fischer és munkatársai [PNAS USA, nyomtatvány (1992)], Lesslauer és munkatársai Eur. J. Immunol. 21: 2883-2886 (1991)] valamint Ashkenazi és munkatársai [PNAS USA, 88: 10535-10539 (1992)] leírják, hogy anti-TNF α monoklonális antitestek, oldható TNF-receptorok és oldható TNF-receptor/immunadhezinek a TNF α hatását kísérleti körülmények között specifikusan gátolják.

Nemrégiben mutatták ki, hogy a TNF hatásait két peptid, a TNF α és TNF β mediálja. Annak ellenére, hogy ez a két peptid egymással csak 30 %-ban homológ, ugyanazokat a receptorokat aktiválják, és egymással közvetlenül szomszédos gének kódolják őket. Ezért a leírásban a "tumor nekrosis faktor" vagy TNF az α tumor nekrosis faktort és a vele szekvenciálisan nagy mértékben homológ, vagy a TNF α -val lényegében azonos fiziológiai hatású peptideket, például a TNF β -t jelenti.

A találmány egyik tárgyát olyan vegyületek képezik, amelyek

lényegében meggátolják a sejtek TNF-kibocsátását, ezért felhasználhatók a TNF által mediált állapotok kezelésére. Ilyen felhasználási területek például a gyulladás, láz, kardiovaszkuláris ef-
fektusok, vérzés, koaguláció, akut fázisreakciók, cachexia, anorexia, akut fertőzések és sokkos állapotok, a transzplantátum kilökődése és autoimmun betegségek.

AJH Gearing és munkatársai [Nature, 370: 555-557 (1994)], GM McGeehan és munkatársai [Nature, 370: 558-561 (1994)] valamint MJ Crimmin és munkatársai a WO 93/20047 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben kimutatták, hogy azok a vegyületek, amelyek a kötőszövetek leépülésében szerepet játszó metalloproteinázok hatását gátolják – mint a kollagenáz, a stromelizin és a zselatinázok –, in vitro és in vivo egyaránt inhibiálják a TNF-kibocsátást. Mindezek az inhibitorok egy hidroxámsavas cinkkötő csoportot tartalmaznak.

Ezért a találmány további tárgyát olyan vegyületek képezik, amelyek a TNF-kibocsátás gátlásán kívül az MMP-k hatását is inhibiálják, és így a TNF és/vagy az MMP-k által mediált kóros állapotokban szenvedő paciensek kezelésére használhatók.

Az átlagosan művelt szakember tudja, hogy a humán fibroblaszt kollagenáz, a stromelizin és a zselatináz között fennálló jelentős homológia azt eredményezi, hogy egy vegyület, amely az egyik enzimet inhibiálja, bizonyos mértékig mindegyiküket inhibiálhatja.

A 4,511,504 és a 4,568,666 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás olyan, a kollagenázt inhibiáló vegyületeket ismertet, amelyek a találmány szerinti vegyületekhez hasonló szerkezeti részeket tartalmaznak.

A találmány szerinti, stromelizint inhibiáló vegyületekhez (proteoglikanáz) hasonló szerkezetűeket ismertet a 4,771,037 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás.

Úgy véljük, hogy a stromelizin és a kollagenáz inhibitorai felhasználhatók az ízületi porcoknak a septicus arthritis folytán bekövetkező károsodásának megelőzésére. Az ízületek bakteriális fertőzése gyulladásos reakciót idézhet elő, ez a gyulladás a fertőző ágens eltávolítása után is fennmaradhat, és a szerkezeti elemeket tartósan károsíthatja. J.P. Case és munkatársai [J. Clin. Invest., 84: 1731-40 (1989)] valamint R.J. Williams és munkatársai [Arth. Rheum., 33: 533-41 (1990)] állatmodellekben bakteriális ágensekkel arthritises választ idéztek elő, és ezzel együtt proteolitikus (fehérjeoldó) hatás is fellépett.

Továbbá L. M. Matrisian és munkatársai [Proc. Natl. Acad. Sci., USA 83: 9413-7 (1986)]; S. M. Wilhelm és munkatársai [ugyanott, 84: 6725-29 (1987)]; Z. Werb és munkatársai [J. Cell. Biol., 109: 872-889 (1989)]; L. A. Liotta és munkatársai [Lab. Invest., 49: 636-649 (1983)]; valamint R. Reich és munkatársai [Ciba Foundation Symposium, Wiley, Chicester 193-210 (1988)] eredményei alapján Úgy véljük, hogy a stromelizin, a kollagenáz és a zselatináz inhibitorai – adott esetben korszerű kemoterápiával és/vagy besugárzással együtt – felhasználhatók a tumoros metasztázisok kontrollálására.

A szervezet által kiválasztott proteinázok – mint a stromelizin, kollagenáz és zselatináz – fontos szerepet játszanak a sejtek mozgásában a metasztázisos tumor-invázió során. Valóban bebizonyították, hogy bizonyos metasztázisos tumor sejtvonalak-

ban a metalloproteinázok túltermelődnek. Az enzimek itt úgy működnek, hogy behatolnak az alapmembránokba, és lehetővé teszik, hogy a tumorsejtek az elsődleges tumorképződés helyéről kiszabadulva bekerüljenek a vérkeringésbe. Miután a véredények falán megtapadtak, a tumorsejtek ugyanezeket a metalloproteinázokat használják arra, hogy az alapmembránokon áthatolva bejussanak más szövetekbe, és ezáltal tumoros áttételeket hoznak létre. Ennek a folyamatnak a gátlásával a metasztázis megelőzhető, és fokozható a jelenleg alkalmazott kemoterápiás és/vagy besugárzós kezelések hatásossága. Ezek az inhibitorik a periodontális betegségek, például a fogínygyulladás kezelésében is hasznosak lehetnek. V. J. Uitto és munkatársai [J. Periodontal Res., 16: 417-424 (1981)] begyulladt fogínyből származó fibroblasztokból mind kollagenáz, mind pedig stromelizin aktivitást izoláltak.

S. I. Brown és munkatársai [Arch. Ophthalmol., 81: 370-373 (1969)] a szaruhártya lúgos marást követő fekélyesedése során proteolitikus folyamatokat észleltek. F. R. Burns és munkatársai [Invest. Ophthalmol., 30: 1569-1575 (1989)] kimutatták, hogy merkaptocsoportot tartalmazó peptidok valóban inhibíálják a lúgmarásos nyúl-szaruhártyából kinyert kollagenázt. Ha a lúgmarásos vagy fertőzés következtében szaruhártya-fekélyesedést mutató szemet az ilyen metalloproteinázok inhibitoraival és nátrium-citráttal vagy nátrium-aszkorbáttal és/vagy mikroba ellenes szerekkel kezeljük, ez hatásos lehet a szaruhártya-degradáció megelőzésében.

W. H. Baricos és munkatársai [Biochem. J. 254: 609-612 (1989)] szerint a stromelizin részt vesz a vese glomeruláris alapmembrán (GMB) szerkezeti részeinek degradációjában: ebben a

folyamatban legfőbb funkciója, hogy korlátozza a plazmafehérjék bejutását a vizeletbe. A glomeruláris (érgomolyos) betegség következtében fellépő proteinuria abban áll, hogy a GMB áteresztőképessége a plazmafehérjékkel szemben megnövekszik, és ezáltal a vizeletben nagyobb mennyiségű fehérje jelenik meg. Nem tudjuk, hogy mi okozza a GMB áteresztőképességének növekedését, de a proteínázok – köztük a stromelizin – fontos szerepet játszhatnak a glomeruláris betegségekben. Ennek az enzimnek az inhibíciója enyhítheti a nem kielégítő veseműködés miatt fellépő proteinuriát.

Feltételezzük, hogy a stromelizin hatásának gátlása megelőzheti az atherosclerosisos plakkok lehasadását, ami koronáriás trombózishoz vezethet. A koronáriás trombózist a legtöbb esetben az atherosclerosisos plakkok lehasadása idézi elő. A plakkok lehasadásának egyik okaként említik az ilyen plakkokat körülvevő kötőszövet destabilizációját és degradációját, amit a proteolitikus enzimek vagy a beszűrődő gyulladásos sejtekből felszabaduló citokinek okoznak. A plakkok lehasadása akut trombózis eseményt idézhet elő, amint a vér nagy sebességgel kifolyik a véredényből. A. M. Henney és munkatársai [Proc. Natl. Acad. Sci., USA 88: 8154-8158 (1991)] a betegekből szívatültetési műtét során eltávolított atherosclerosisos plakkokban nagy mennyiségű stromelizin messenger RNS-t találtak az egyedi sejtekhez lokalizálva. Ha a stromelizint a találmány szerinti vegyületekkel inhibáljuk, ez elősegítheti az atherosclerosisos plakkokat stabilizáló kötőszövetek degradációjának megelőzését vagy késleltetését, és ezáltal megelőzhetjük az akut koronáriás trombózishoz vezető eseményeket.

Továbbá úgy véljük, hogy a stromelizin és a kollagenáz specifikus inhibitorai hasznosak lehetnek a születésszabályozásban is. C. A. Brenner és munkatársai [Genes & Develop., 3: 848-59 (1989)] bebizonyították, hogy megtermékenyítetlen petesejtekben és zigótákban valamint a további hasadási állapotokban a metalloproteinázok – köztük a stromelizin és kollagenáz – expressziója figyelhető meg, és ez a magzati fejlődés blasztocita stádiumában és az entoderm differenciálódás során még fokozódik. A tumor-invázióhoz hasonlóan feltehetően a blasztociták is expresszálnak metalloproteinázokat, hogy azok a beágyazódás során behatoljanak a méhfal sejtközi állományába. A stromelizin és kollagenáz inhibíciója ezen korai fejlődési folyamatok során feltehetőleg meggátolja a normális embrionális fejlődést és/vagy a méhbe történő beágyazódást. Ez a beavatkozás a születésszabályozás egyik új módszere lehet. Ez esetben a tüsző csúcs-régiójában a petének bizonyára át kell hatolnia egy kollagén-bevonaton ahhoz, hogy kijuthasson. J. F. Woessener és munkatársai [Steroids,, 54: 491-499 (1989)] e folyamatok során kollagenáz jelenlétét figyelték meg, és kimutatták, hogy egy inhibitor gátolja az ovulációt (peteérés, peteleválás). C. K. K. Too és munkatársai [Endocrin., 115: 1043-1050 (1984)] szerint a stromelizinnek az ovulációban is szerepe lehet.

A. Kronberger és munkatársai [J. Invest. Dermatol., 79: 208-211 (1982)] valamint D. Sawamura és munkatársai [Biochem. Biophys. Res. Commun. 184: 1003-8 (1991)] kollagenolízis és stromelizin aktivitást tapasztaltak a disztrófiás epidermolysis bullosa esetén is. A metalloproteinázok inhibíciója bizonyára korlátozza a bőr kötőszövet-elemeinek gyors lebomlását.

P. G. Winyard és munkatársai [FEBS Letts., 279,1: 91-94 (1991)] kimutatták, hogy a stromelizin a szervezet sejtközi anyagot tartalmazó szerkezeti elemein kívül más in vivo szubsztátumokat, például az α_1 -proteínáz inhibitorát is lebonthatja, és így más proteínázok, például az elasztáz aktivitását is befolyásolhatja. A metalloproteínázok inhibíciója az ilyen endogén inhibitorok antiproteínáz hatását potenciálhatja.

Az utóbbi időkben megjelent közleményekből kiderül, hogy az MMP-családban több új enzimet azonosítottak, ezek közül néhányuk fontos szerepe lehet a betegségekben. JMP Freije és munkatársai [J. Biol. Chem., 269 (24): 16766-16773 (1994)] szerint a kollagenáz 3, amely csak a mell karcinómasejtjeiben fordul elő, felhasználható lehet a mellrák kezelésében, míg H. Sato és munkatársai [Nature, 370: 61-65 (1994)] kimutatták, hogy a zselatináz A aktiválásában kulcsszerepet játszik az MMP-család egyik másik tagja, az MT-MMP. A zselatináz A a tumorok növekedésének és (fent definiált) metasztázis-képzésének egyik fontos enzime.

Kimutatták, hogy a β -amiloid prekursor protein (APP) amiloid plakkokat képez, ez az öregedéssel járó plakkok egyik főkomponense, amelyet Alzheimer-kórban szenvedő pacienseknél találtak. A közelmúltban megjelent két közleményben CR Abraham és munkatársai [Biochemistry, 33: 192-199 (1994)] valamint G. Huber és munkatársai [Biochem. Biophys. Res. Commun., 201 (1): 45-53 (1994)] leírják azt a felfedezésüket, hogy az APP-t a metalloproteínáz enzimek tapasztják az amiloid plakkokhoz.

Az átlagosan művelt szakember tudja, hogy az ezen új enzimek és a többi MMP-k között fennálló jelentős homológia azt eredményezi, hogy egy vegyület, amely az egyik enzimet inhibiál-

ja, bizonyos mértékig az új enzimeket is inhibíálhatja. Tehát a találmány szerinti vegyületek hasznosak lehetnek az olyan betegségek kezelésében, amelyekben ezek az új enzimek szerepet játszanak.

Tehát a találmány tárgya új (I) általános képletű merkaptó-peptidilszármazékok, amelyek a matrix metalloproteinázok és/vagy a TNF α által mediált betegségek, például a fent felsorolt degeneratív betegségek és bizonyos rákok inhibitoraiként használhatók.

A találmány egyik elsődleges tárgya egy szabad állapotban, só, szolvát vagy hidrát alakjában jelenlévő (I) általános képletű vegyület – a képletben

R^1 jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, -(1-6 szénatomos alkil)-aril-, aril-, -(1-6 szénatomos alkil)-heteroaril-, heteroaril- vagy -(1-6 szénatomos alkil)-AR⁹ általános képletű csoport, amelyben A jelentése oxigénatom, NR₂ vagy S(O)_m általános képletű csoport, ahol m értéke 0 és 2 közötti, és R⁹ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, aril-, heteroaril-, -(1-4 szénatomos alkil)-aril- vagy -(1-4 szénatomos alkil)-heteroaril-csoport; ha A jelentése NR⁹ általános képletű csoport, akkor az R⁹ csoportok jelentése lehet azonos vagy különböző;

R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^3 jelentése [Alk]_nR⁶ általános képletű csoport, amelyben Alk jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport, és n értéke 0 vagy 1;

X jelentése NR⁴R⁵ általános képletű csoport, amelyben R⁴

jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben amino- ($-NH_2$), aril-, aril-amino-, védett amino-, di(1-6 szénatomos alkil)-amino-, 1-6 szénatomos monoalkil-amino-, karboxil-, védett karboxil-, karbamoil-, 1-6 szénatomos monoalkil-karbamoil- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil-csoporttal szubsztituált, és R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy az NR^4R^5 általános képletű csoport egy gyűrűt, például pirrolidino-, piperidino- vagy morfolinogyűrűt képez;

R^7 jelentése hidrogénatom vagy $R^{10}CO$ általános képletű csoport, amelyben R^{10} jelentése 1-4 szénatomos alkil-, -(1-4 szénatomos alkil)-aryl-, -(1-4 szénatomos alkil)-heteroaryl-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, -(1-4 szénatomos alkil)-(3-6 szénatomos cikloalkil)-, 2-6 szénatomos alkenil-, -(2-6 szénatomos alkenil)-aryl-, aril- vagy heteroaryl csoport;

R^8 jelentése R^{11} általános képletű csoporttal szubsztituált aril-, adott esetben R^{11} általános képletű csoporttal szubsztituált heteroaryl-, -(1-4 szénatomos alkil)- R^{11} , R^{11} általános képletű csoporttal szubsztituált -(1-4 szénatomos alkil)-aryl-, adott esetben R^{11} általános képletű csoporttal szubsztituált -(1-4 szénatomos alkil)-heteroaryl-, adott esetben R^{11} általános képletű csoporttal szubsztituált 3-6 szénatomos cikloalkil-, adott esetben R^{11} általános képletű csoporttal szubsztituált 3-6 szénatomos cikloalkenil-, adott esetben R^{11} általános képletű csoporttal szubsztituált -(1-4 szénatomos alkil)-

tomos alkil)-(3-6 szénatomos cikloalkil)-csoport vagy (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport, amelyekben p értéke 1 vagy 2, és B és C jelentése egymástól függetlenül oxigénatom, kénatom, $C(R^9)_2$ vagy NR^9 általános képletű csoport;

R^6 jelentése AR^9 általános képletű csoport, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 3-6 szénatomos cikloalkenil-, 1-6 szénatomos alkil-, -(1-6 szénatomos alkoxi)-aril-, benzil-oxi-aril-, aril-, heteroaril-, -(1-3 szénatomos alkil)-heteroaril-, -(1-3 szénatomos alkil)-aril-csoport, vagy -(1-6 szénatomos alkil)- $COOR^9$, -(1-6 szénatomos alkil)- NHR , $CONHR$, $NHCO_2R$, $NHSO_2R$ vagy $NHCOR$ általános képletű csoport, amelyekben R jelentése megegyezik az R^{10} -re megadottal;

R^{11} jelentése SO_2R^{13} , SR^7 , SR^9 , COR^{13} , $N(R^9)_2$, NR^9R^{12} , OR^9 általános képletű csoport, szukcinimido- vagy ftálimidocsoport;

R^{12} jelentése hidrogénatom, COR^9 általános képletű csoport, CO_2R^9 általános képletű csoport, amelyben R^9 hidrogénatomtól eltérő jelentésű, $CONHR^9$ általános képletű csoport, vagy SO_2R^9 általános képletű csoport, amelyben R^9 hidrogénatomtól eltérő jelentésű; és

R^{13} jelentése hidroxilcsoport, -O-(1-4 szénatomos alkil)-, -O-(1-4 szénatomos alkil)-aril-csoport, $N(R^9)_2$ általános képletű csoport – amelyben az R^9 szubsztituensek jelentése lehet azonos vagy különböző –, 1-4 szénatomos alkil-, aril-, heteroaril-, -(1-4 szénatomos alkil)-aril- vagy -(1-4 szénatomos alkil)-heteroaril-csoport.

A találmány szerinti vegyületek közül előnyösek azok, amelyekben egymástól függetlenül vagy bármely kombinációban

R^1 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy -(1-4 szénatomos alkil)- AR^9 általános képletű csoport, amelyben A jelentése $S(O)_m$ vagy NR^9 általános képletű csoport vagy oxigénatom, és m értéke 0, 1 vagy 2, és R^9 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy arilcsoport;

R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^3 jelentése $[Alk]_n R^6$ általános képletű csoport, amelyben n értéke 0 vagy 1, Alk jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, és R^6 jelentése 1-4 szénatomos alkil-, -(1-3 szénatomos alkil)-aril-, -(1-3 szénatomos alkil)-heteroaril-csoport vagy AR^9 általános képletű csoport;

R^4 jelentése hidrogénatom;

R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

az $NR^4 R^5$ általános képletű csoport egy 5-7 tagú gyűrű például pirrolidino-, piperidino- vagy morfolinogyűrűt képezhet;

R^7 jelentése hidrogénatom vagy $R^{10}CO$ általános képletű csoport, amelyben R^{10} jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^8 jelentése (1-4 szénatomos alkil)- R^{11} , (1-4 szénatomos alkenil)- R^{11} , (3-6 szénatomos cikloalkil)- R^{11} általános képletű csoport;

R^{11} jelentése COR^{13} , $NR^9 R^{12}$, $N(R^9)_2$ általános képletű csoport, szukcinimido- vagy ftálimidocsoport;

R^{12} jelentése COR^9 vagy $CO_2 R^9$ általános képletű csoport,

amelyekben R^9 hidrogénatomtól eltérő jelentésű, vagy SO_2R^9 általános képletű csoport, amelyben R^9 hidrogénatomtól eltérő jelentésű; és

R^{13} jelentése hidroxilcsoport, $-O-(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ csoport vagy $N(R^9)_2$ általános képletű csoport.

A találmány szerinti vegyületek 50 mM alatti IC_{50} értékeket mutatnak az MMP enzimekkel szemben, és ugyancsak 50 mM alatti értékeket a TNF-inhibíció egész-sejtes vizsgálatában.

Látható, hogy a találmány szerinti vegyületek tartalmazhatnak egy vagy több aszimmetriás szénatomot, ilyenek például azok, amelyeket az (I) általános képletben *-gal jelöltünk. Az egy vagy több aszimmetriacentrum jelenléte egy (I) általános képletű vegyületben sztereoizomereket eredményezhet, és a találmány oltalmi köre minden esetben kiterjed minden ilyen sztereoizomerre, az enantiomereket és diasztereomereket valamint keveréseiket, így racém keveréseiket is beleértve.

A leírásban szereplő képletekben a hullámvonalat ($\sim$) egy potenciális aszimmetria-centrumban az R- és S-konfiguráció lehetőségének jelölésére, a < és pontozott (...) vonalat pedig az adott aszimmetria-centrumban fennálló egyedi konfigurációk jelölésére használjuk.

A leírásban önállóan vagy más csoportok részeként szereplő "1-6 szénatomos alkilcsoport" kifejezés egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, terc-butil-, pentil-, hexil- vagy hasonló csoportot jelent.

Az "1-4 szénatomos alkilcsoport" kifejezés egyenes vagy elágazó láncú, 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, például metil-,

etil-, propil-, izopropil-, butil-, terc-butyl-csoportot vagy hasonló csoportot jelent.

A "2-6 szénatomos alkenilcsoport" egyenes vagy elágazó láncú, 2-6 szénatomot és egy kettős kötést tartalmazó – ahol ennek lehetősége fennál, ott E vagy Z konfigurációjú – alkneil-, például vinil-, 1-propenil-, 1- vagy 2-butenil-, 2-metil-2-propenil- vagy hasonló csoportot jelent.

A "3-6 szénatomos cikloalkilcsoport" egy 3-6 szénatomot tartalmazó telített aliciklusos csoportot, például ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- vagy hasonló csoportot jelent.

A "3-6 szénatomos cikloalkenilcsoport" 3-6 szénatomot és egy kettős kötést tartalmazó aliciklusos csoportot, például ciklopentenil-, ciklohexenil- vagy hasonló csoportot jelent.

Az "arilcsoport" kifejezés egy adott esetben például halogénatommal, trifluor-metil-, 1-6 szénatomos alkil-, alkoxi-fenil- vagy hasonló csoporttal szubsztituált fenil- vagy naftilcsoportot jelent. A halogénatom lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom.

A "védett aminocsoport" vagy "védett karboxicssoport" olyan amino- vagy karboxicssoportot jelent, amelyek az átlagosan művelt szakember számára ismert módon védettek. Az aminocsoport például védhető benzil-oxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-, acetil- és hasonló csoportokkal, vagy ftálimido- és hasonló csoportok alakjában. A karboxicssoport védhető valamilyen könnyen bontható észter, például metil-, etil-, benzil- vagy terc-butyl-észter alakjában.

Az "alkoxicssoport" kifejezés egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 6 szénatomot tartalmazó alkoxi-, például metoxi-,

etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, terc-butoxi- vagy hasonló csoportot jelent.

A "0-4 szénatomos alkilcsoport" kifejezés egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomot tartalmazó alkil-, például metil-, etil-, propil-, izopropil- vagy hasonló csoportot jelent.

A "heteroarilcsoport" kifejezés egy 5-10 atomból álló aromás rendszert jelent, amelynek legalább egy atomja oxigén-, kén- vagy nitrogénatom.

Az (I) általános képletű vegyületek sói közé tartoznak a gyógyászatilag elfogadható sók, például a szervetlen vagy szerves savakkal képzett savaddíciós sók, így a hidrogén-kloridok, hidrogén-bromidok, p-toluolszulfonátok, foszfátok, szulfátok, perklorátok, acetátok, trifluor-acetátok, propionátok, citrátok, malonátok, szukcinátok, laktátok, oxalátok, tartarátok és benzoátok.

A vegyületek bázisokkal is képezhetnek sókat. Ilyenek például a szervetlen vagy szerves bázisokkal képzett, például alkálifémsók – így a kalcium-vagy magnézium-sók –, továbbá a szerves aminok – mint morfolin, piperidin, dimetil-amin vagy dietil-amin – sói.

Ha a találmány szerinti vegyületekben a "védett karboxicsoport" egy észterezett csoportot jelent, ez lehet egy metabolikusan labilis CO_2R^{14} általános képletű észtercsoport, amelyben R^{14} jelentése lehet például etil-, benzil-, fenetil-, fenil-propil-, α - vagy β -naftil-, 2,4-dimetil-fenil-, 4-terc-butyl-fenil-, 2,2,2-trifluor-etil-, 1-(benzil-oxi)-benzil-, 1-(benzil-oxi)-etil-, 2-metil-1-propionil-oxi-propil-, 2,4,6-trimetil-benzil-oxi-metil- vagy pivaloil-oxi-metil-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók bármely alkalmas, a szakmában ismert módszerrel és/vagy az alábbi, a találmány oltalmi körébe tartozó eljárásokkal.

Tehát a találmány további tárgya eljárás a fenti (I) általános képletű vegyületek előállítására. Ha az (I) általános képletű vegyületnek egy adott sztereoizomerjét kívánjuk előállítani, a találmány szerinti szintézist alkalmazhatjuk úgy, hogy a megfelelő homokirális anyagból indulunk ki, és/vagy a keverékekből az izomereket a hagyományos elválasztási módszerekkel, például nagynyomású folyadékkromatográfiával rezolválhatjuk.

A találmány szerinti vegyületeket az alábbi eljárásokkal állíthatjuk elő. A leírásban és a képletekben – hacsak másképp nem jelöljük – R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , A, B, C és X jelentése a fenti. Látni fogjuk, hogy a különböző alábbi vegyületekben szereplő funkciós csoportoknak, amelyeket meg is kívánunk tartani – például amino-, hidroxil- vagy karboxilcsoport – egyes esetekben valamely reakció megkezdése előtt védett alakban kell jelen lenniük. Ilyen esetekben az adott reakció utolsó lépése lehet a védőcsoport eltávolítása. Az alkalmas védőcsoportokat az átlagosan művelt szakember jól ismeri. Részletesebb adatok az alábbi szakirodalmi helyen található: "Protective Groups in The Organic Synthesis" [Wiley Interscience, T.W. Greene, P. G. M. Wutts].

Tehát az (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (II) általános képletű vegyületből – amelyben R^7 jelentése egy alkalmas védőcsoport, például terc-butil- vagy acetátcsoport – a védőcsoportot (például hidrolízissel) eltávolítjuk.

Ha az (I) általános képletű vegyületnek egy adott sztereo-

izomerjét kívánjuk előállítani, ezt megoldhatjuk a hagyományos rezolválási módszerekkel, például nagynyomású folyadékkromatográfiával. Kívánt esetben azonban a kapcsolási reakcióhoz használhatjuk a megfelelő homokirális kiindulási anyagokat, amelyek az (I) általános képletű vegyület kívánt sztereoizomerjét eredményezik. Ezt az alábbiakban példákon mutatjuk be.

A (II) általános képletű közbenső terméket úgy állítjuk elő, hogy egy (III) általános képletű savat – amely képletben R^7 és R^8 jelentése a fenti – vagy valamely aktív származékát egy (IV) általános képletű aminnal reagáltatjuk.

A (III) általános képletű sav aktív származékai lehetnek például savanhidridek vagy savhalogenidek, például savkloridok.

A kapcsolási reakciót az aminálási reakcióknál szokásosan alkalmazott körülmények között hajtjuk végre. Így végezhetjük valamilyen, például inert szerves oldószerben, például egy éterben, így valamilyen ciklikus éterben – mint tetrahidrofurán –, egy amidban, például valamilyen szubsztituált amidban – mint dimetil-formamid – vagy egy halogénezett szénhidrogénben, például metilén-dikloridban, alacsony, például -30°C és szobahőmérséklet közötti, így -20 és 0°C közötti hőmérsékleten, adott esetben egy bázis, például egy szerves bázis, így valamilyen amin – mint trietil-amin vagy egy ciklikus amin, például N-metil-morfolin – jelenlétében. Ha egy (III) általános képletű savat használunk, akkor egy kondenzálószer, például N,N'-diciklohexil-karbodiimidet is alkalmazhatunk, előnyösen egy triazol, például 1-hidroxi-benzotriazol jelenlétében. Egy másik megoldás szerint a savat a (IV) általános képletű vegyülettel végbemenő reakció előtt egy klór-hangyasav-észterrel, például etil-klór-formiáttal reagáltatjuk.

A (IV) általános képletű amint úgy állítjuk elő, hogy egy (V) általános képletű savat vagy valamely aktív származékát egy (VI) általános képletű aminnal kapcsoljuk, majd adott esetben a védőcsoport(ka)t eltávolítjuk.

A (IV) általános képletű sav aktív származékai lehetnek például savanhidridek vagy savhalogenidek, így a fent említett savkloridok.

Az (V) vagy (VI) általános képletű aminosavakat megkaphatjuk királis vagy racém alakban. Királis alakjukban aszimmetriás építőköveket szolgáltatnak az (I) általános képletű vegyületek királis szintéziséhez. Sok ilyen származék a kereskedelmi forgalomban kapható anyagokból könnyen előállítható a szakmában ismert, például az M. Bodanszk és munkatársai [The Practice of Peptide Synthesis, Spronger Verlag, New York, (1984)] vagy a P.L. Durette által, a W092/21360 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben leírt módszerekkel.

A találmány további tárgyaként (II) általános képletű vegyületek úgy is előállíthatók, hogy egy (VII) általános képletű vegyületen – amely képletben R^{15} jelentése valamilyen alkalmas lehasítható csoport, például halogénatom, így brómatom vagy egy alkilszulfonát-észter, például metánszulfonát – egy (VIII) általános képletű vegyülettel – amely képletben R^7 jelentése egy alkalmas védőcsoport, például terc-butil- vagy acetátcsoport – a szokásosan használt, például a WO 90/05719 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben leírt körülmények között nukleofil szubsztitúciót hajtunk végre.

A (VIII) általános képletű tiolok a kereskedelmi forgalomban kapható anyagokból a szakmában ismert módszerekkel előállít-

hatók. Sok (VIII) általános képletű tiol a kereskedelmben is kapható.

A (VII) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (IX) általános képletű savat – amelyben R^{15} és R^8 jelentése a fenti – vagy annak egy alkalmas módon védett változatát vagy aktív származékát a (II) általános képletű vegyületek előállításánál leírtakhoz hasonló körülmények között egy (IV) általános képletű aminnal kapcsoljuk.

A (III) és (IX) általános képletű karbonsavakat előállíthatjuk királis vagy racém alakban. E vegyületek többsége előállítható a kereskedelmi forgalomban kapható anyagokból a szakmában ismert módszerekkel például azzal, amelynek leírása a WO 90/05719 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben szerepel.

A találmány további tárgyaként a (II) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy egy (X) általános képletű savat – amelyben R^1 , R^7 és R^8 jelentése a fenti – vagy egy aktív származékát egy (VI) általános képletű aminnal kapcsoljuk.

A (X) általános képletű savakat pedig úgy állítjuk elő, hogy egy (III) általános képletű savat vagy egy aktív származékát egy (VI) általános képletű aminnal – amelyben X jelentése hidroxilcsoport – vagy annak egy alkalmas módon védett változatával kapcsoljuk, majd adott esetben a védőcsoportot eltávolítjuk.

Az (V) általános képletű savszármazékok lehetnek például savanhidridek vagy savhalogenidek, így savkloridok, amint azt a fentiekben leírtuk.

Az (I) általános képletű vegyületek más (I) általános kép-

letű vegyületek átalakításával is előállíthatók. Így például egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^1 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, előállíthatunk egy olyan (I) általános képletű vegyület hidrogénezésével, amelyben R^1 jelentése 2-6 szénatomos alkenilcsoport. Ezt a reakciót valamilyen alkalmas oldószerben, például egy alkoholban – mint etanol – aktívszáron megkötött palládium alkalmazásával hajtjuk végre. További példaként egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^7 jelentése $R^{10}CO$ általános képletű csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyület acilezésével állíthatunk elő, amelyben R^7 jelentése hidrogénatom. A reakciót egy alkalmas, például klórozott oldószerben – mint metilén-diklorid – egy bázis, például trietil-amin jelenlétében egy alkalmas $R^{10}COCl$ általános képletű savkloriddal hajtjuk végre.

A kapott vég- vagy közbenső termékek bármely keveréke a komponensek fiziko-kémiai eltérései alapján, ismert módszerekkel – például kromatográfiával, desztillációval, frakcionált kristályosítással vagy pedig alkalmas, illetve az adott körülmények között lehetséges esetben sóképzéssel – a tiszta vég- vagy közbenső termékekre szétválasztható.

A találmány szerinti vegyületek a stromelizinnel, kollagenázzal és zselatinázzal szemben in vitro inhibitor aktivitást mutatnak. Továbbá a találmány szerinti vegyületek in vitro inhibíálják a $TNF\alpha$ felszabadulását. A vegyületek aktivitása és selektivitása a megfelelő enzim-inhibíciós vizsgálatokkal – például a későbbi A példában leírt módon – határozható meg. A találmány további tárgya eljárás a fentiek szerint a matrix metalloproteinázoknak és/vagy a $TNF\alpha$ -nak tulajdonítható rendel-

lenességekben vagy betegségekben szenvedő betegek – köztük az ember és/vagy a tej-, hús- vagy szőrmeiparban vagy háziállatként tenyésztett emlős állatok – kezelésére, közelebbről olyan kezelési eljárás, amelynek során hatóanyagként (I) általános képletű matrix metalloproteináz-inhibitorokat adunk be.

Tehát az (I) általános képletű vegyületek felhasználhatók többek között az osteoarthritis és reumatoid arthritis kezelésében, valamint olyan betegségek és indikációk esetén, amelyeket a matrix metalloproteinázok túltermelése idéz elő, amint azt például bizonyos metasztázisos tumor sejtvonalakkal kapcsolatban kimutatták.

Mint mondtuk, az (I) általános képletű vegyületek felhasználhatók a humán- és állatgyógyászatban, minthogy a TNF α és az MMP-k hatásos inhibitorai. Tehát a találmány további tárgyát képezi

- egy eljárás emlősökben, különösen emeberekben a TNF α és/vagy az MMP-k által mediált betegségek vagy kóros állapotok kezelésére vagy megelőzésére, ami abból áll, hogy az emlősnek a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületből vagy egy gyógyászatilag elfogadható sójából hatásos mennyiséget adunk be;

- egy (I) általános képletű vegyület humán- és állatgyógyászati felhasználás – különösen a TNF α és/vagy az MMP-k által mediált betegségek vagy kóros állapotok kezelése vagy megelőzése – céljára; és

- az (I) általános képletű vegyületek felhasználása a TNF α és/vagy az MMP-k által mediált betegségek vagy kóros állapotok kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyszer előállítására.

A fent említett betegségek illetve kóros állapotok közé

tartozik például a gyulladás, láz, kardiovaszkuláris effektusok, vérzés, koaguláció, akut fázisreakciók, cachexia, anorexia, akut fertőzések és sokkos állapotok, a transzplantátummal szemben fellépő reakciók és autoimmun betegségek; a kötőszövetek leépülésével járó állapotok, például csont-reszorpció, gyulladásos betegségek, kóros dermatológiai állapotok, daganatképződés, angiogenesis (ereződés) és a másodlagos áttételek inváziója, különösen a reumatoid arthritis, az osteoarthritis, periodontitis (foggyökérhártya-gyulladás), a gingivitis (fogínygyulladás), a szaruhártya fekélyesedése, daganatképződés, angiogenesis és a metasztázisok inváziója.

A reumatoid arthritis, osteoarthritis valamint olyan betegségek kezelésére, amelyeket – mint azt bizonyos metasztázisos tumor sejtvonalakban kimutatták – a matrix metalloproteinázok túltermelése idéz elő, vagy egyéb, a matrix metalloproteinázok vagy a TNF α megnövekedett termelése által mediált betegségek kezelésére a találmány szerinti vegyületeket beadhatjuk orális, helyi, parenterális, belégző-spray vagy rektális egységdózisformákban, amelyek nem toxikus, gyógyászatilag elfogadható hordozó-, segéd- és töltőanyagokat tartalmaznak. A "parenterális" kifejezés a leírásban jelenti többek között a szubkután injekciókat, az intravénás, intramuszkuláris, intrasternális injekciókat és az infúziós módszereket is. A melegvérű állatok, például egerek, patkányok, szarvasmarhák, juhok, kutyák, macskák kezelésén kívül a találmány szerinti vegyületek emberek kezelésében is hatásosak.

A hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmények lehetnek orális beadásra alkalmas alakban, például tabletták, pirulák,

cukorkák, vizes vagy olajos szuszpenziók, diszpergálható porok vagy granulátumok, emulziók, lágy vagy kemény kapszulák, szirupok vagy elixírek alakjában. Az orális beadásra szánt készítményeket a gyógyszerkészítmények gyártásában használatos módszerek bármelyikével előállíthatjuk, és ezek a készítmények tartalmazhatnak egy vagy több segédanyagot – éspedig édesítő-, ízesítőszereket, színezékeket, tartósítószerket –, hogy gyógyászati lag elegáns és jóízű készítményt kapjunk. A tabletták a hatóanyagot a tablettagyártáshoz szükséges nem-toxikus, gyógyászati lag elfogadható segédanyagokkal összekeverve tartalmazzák. Ezek a segédanyagok lehetnek például inert hígítószerk – mint kalcium-karbonát, nátrium-karbonát, laktóz, kalcium-foszfát vagy nátrium-foszfát –; granuláló- és dezintegráló (a tablettá szétesését elősegítő) szerk, például kukoricakeményítő vagy alginsav; kötőanyagok, például keményítő, zselatin vagy akácia; lubrikánsok (síkosító szerk), például magnézium-sztearát, sztearinsav vagy talkum. A tabletták készülhetnek bevonat nélkül, vagy ismert módszerekkel elláthatók olyan bevonattal, amely a tablettá szétesését és a gyomor/bél-traktusban történő felszívódását késlelteti, ezáltal hosszab időn át tartós hatást eredményez. Késleletető anyagként használhatunk például gliceril-monosztearátot vagy gliceril-disztearátot. Továbbá a tabletták bevonására alkalmazhatjuk a 4,256,108, a 4,166,452 vagy a 4,265,874 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismert, a késleltett hatóanyagleadású ozmotikus gyógyszer-tabletták készítésére szolgáló módszert.

Az orális beadásra szánt gyógyszerkészítmények lehetnek továbbá kemény zselatinból készült kapszulák, amelyek a ható-

anyagot egy inert szilárd hordozóanyaggal – mint kalcium-karbonát, kalcium-foszfát vagy kaolin – összekeverve tartalmazzák, vagy lágy zselatinkapszulák, amelyekben a hatóanyag vízzel vagy valamilyen olajos közeggel, például mogyoró-olajjal, folyékony paraffinnal vagy olivaolajjal van összekeverve.

A vizes szuszpenziók a hatóanyagokat a szuszpenziók készítéséhez szükséges segédanyagokkal összekeverve tartalmazzák. Ilyen segédanyagok a szuszpendálószerke, például a nátrium-karboxi-metil-celluló, a metil-celluló, hidroxipropil-metil-celluló, nátrium-alginát, poli(vinil-pirrolidon), tragakantgumi, akácmézga; a diszpergáló- vagy nedvesítőszerek lehetnek természetes foszfatidok – például lecitin –, vagy egy alkilén-oxidnak zsírsavakkal képzett kondenzációs termékei, például poli(oxi-etilén-sztearát), vagy etilén-oxidnak hosszú szénláncú alifás alkohollokkal képzett kondenzációs termékei, például heptadekaetilén-oxi-cetanol, vagy etilén-oxidnak zsírsavakból és valamilyen hexitből származó félészterekkel képzett kondenzációs termékei, például a polioxi-etilénnek zsírsavakból és hexitanhidridekből származó félészterekkel képezett termékei, mint a polioxi-etilén-szorbitán-monoleát. A vizes szuszpenziók tartalmazhatnak továbbá egy vagy több tartósítószer – mint például etil- vagy propil-p-hidroxibenzoát –, egy vagy több színezéket, egy vagy több ízesítőszer és egy vagy több édesítőszer, például szacharózt vagy szacharint.

Az olajos szuszpenziókat úgy formulálhatjuk, hogy a hatóanyagot valamilyen növényi olajban – például arachis-, oliva-, szezám- vagy kókuszolajban – vagy ásványi olajban, például folyékony parafinban szuszpendáljuk. Az olajos szuszpenzió

tartalmazhat sűrítőszert, például méhviaszt, kemény parafint vagy cetil-alkoholt. Édesítőszerként a fent felsoroltakat használjuk, és ízesítőszert is alkalmazhatunk, hogy jó ízű orális készítményt kapjunk. Ezek a készítmények egy antioxidáns, például aszkorbinsav hozzáadásával tartósíthatók.

A diszpergálható porok és granulátumok, amelyekből víz hozzáadásával vizes szuszpenzió készíthető, a hatóanyagot egy diszpergáló- vagy nedvesítőszerrel, szuszpendálószerrel és egy vagy több tartósítószerrel elkeverve tartalmazzák. Az alkalmas diszpergáló- és nedvesítőszeret már felsoroltuk, ezeken kívül a készítmény például édesítő-, ízesítőszeret és színezékeket is tartalmazhat.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények lehetnek olajos-vizes emulziók is. Az olajos fázis lehet egy növényolaj – például oliva- vagy arachisolaj – ásványi olaj, például folyékony parafin vagy ezek keverékei. Emulgeálószerként alkalmazhatunk a természetben előforduló gumikat – például akácmézgát vagy tragakant-gumit –, természetes foszfatidokat – mint szójabab vagy lecitin –, zsírsavakból és hexitanhidridekből származó észtereket és félésztereket, például szorbitán-monooleátot, vagy az ilyen félésztereknek etilén-oxiddal képzett kondenzációs termékeit, például polioxi-etilén-szorbitán-monooleátot. Az emulziók édesítő- és ízesítőszeret is tartalmazhatnak.

A szirupok és elixírek készíthetők édesítőszerekkel, amilyen például a glicerin, propilénlikol, szorbit vagy szacharóz. Az ilyen készítmények tartalmazhatnak továbbá demulcentst (fájdalomcsillapító/gyulladáscsökkentő/lágyító), tartósítószert, valamint ízesítőszeret és színezékeket. A gyógyszerkészítmények

lehetnek steril, injektálható vizes vagy olajos szuszpenziók. Az ilyen szuszpenziókat a szakmában ismert módszerekkel, a fent említett diszpergáló- vagy nedvesítőszerek és szuszpendálószer-
rek alkalmazásával formulálhatjuk. A steril, injektálható készítmény lehet továbbá egy nem toxikus, gyógyászatilag elfogadható hígító- vagy oldószerrel, például 1,3-butándiollal készített steril, injektálható oldat vagy szuszpenzió. Hordozóanyagként és oldószerként használhatunk vizet, Ringer-oldatot vagy izotóniás nátrium-klorid-oldatot. Ezen kívül oldó vagy szuszpendáló közegként fixált olajokat is szoktak használni. E célra fixált olajok bármely keverékét alkalmazhatjuk, beleértve a mono- és digilicrideket. Az injektálható készítmények zsírsavakat, például olajsavat is tartalmazhatnak.

Az (I) általános képletű vegyületeket végbélen át, kúpok alakjában is beadhatjuk. Ezek a készítmények úgy állíthatók elő, hogy a hatóanyagot egy alkalmas, nem irritáló segédanyaggal keverjük, amely normál hőmérsékleten szilárd, de a rektális hőmérsékleten folyékony, így a végbélben megolvad, és leadja a hatóanyagot. Ilyen anyag például a kakaóvaj és a polietilén-glikolok.

Helyi alkalmazáshoz a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó krémekeket, kenőcsöket, zseléket, oldatokat vagy szuszpenziókat használunk. A leírásban a száj- és toroköblítő szerek használatát is helyi alkalmazásnak tekintjük.

A fent felsorolt kóros állapotok kezeléséhez körülbelül 0,05 és körülbelül 140 mg/testtömegkilogrammg/nap közötti dózist alkalmazunk, ez paciensenként körülbelül 2,5 mg és körülbelül 7 g

közötti napi dózist jelent. Például egy gyulladás hatásosan kezelhető körülbelül 0,01-50 mg vegyület/testtömegkilogramm/nap dózis beadásával (vagyis paciensenként körülbelül 0,5 mg és körülbelül 3,5 g közötti napi dózissal).

A kezelendő pacienstől és a beadás módjától függ, hogy mennyi hatóanyagot keverünk össze a hordozóanyagokkal az egységdózisforma előállítására. Például humángyógyászati célra szánt orális készítményben ez a mennyiség a készítménynek körülbelül 5 - körülbelül 95 %-a között változik. Az egységdózisformák általában körülbelül 1 - körülbelül 500 mg hatóanyagot tartalmaznak.

Az egyes pacienseknél használandó dózisok nagysága azonban egy sor tényezőtől, köztük az alkalmazott vegyület aktivitásától, a beteg életkorától, testtömegétől, általános egészségi állapotától, nemétől, az adagolás időtartamától és módjától, a kiválasztás mértékétől, az alkalmazott gyógyszerkombinációtól és a kezelendő betegség súlyosságától függ.

Az alábbi példák a találmány szerinti vegyületek és közben-ső termékeinek előállításának bemutatására szolgálnak.

1. Közbenső termék: (RS)-2-Bróm-4-metoxi-karbonil-butánsav

6,0 g, a Hanby és munkatársai [J. Chem. Soc., 51: 3239 (1950)] által leírt módon előállított d-metil-D,L-glutámsavat és 15,5 g kálium-bromidot 100 ml 1,25M vizes kénsav-oldatban oldunk, 0°C-on több részletben hozzáadunk 4,0 g nátrium-nitritet, és ezzel 1 órán át kezeljük. Ezután hagyjuk, hogy az oldat szoba-hőmérsékletre felmelegedjék, 2 órán át keverjük, majd kétszer

100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk, így 4,5 g színtelen olaj alakjában megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

TLC (vékonyréteg-kromatográfia) $R_f = 0,14$ (25 % etil-acetátot tartalmazó hexánban).

2. Közbenső termék: (RS)-2-Bróm-5-metoxi-karbonil-pentánsav

1,8 g, a Hanby és munkatársai [J. Chem. Soc., 51: 3239 (1950)] szerinti észterezési módszerrel kapott (RS)-2-amino-5-metoxi-karbonil-pentánsavból állítjuk elő 1,95 g halványbarna olaj alakjában.

TLC $R_f = 0,30$ (5 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

3. Közbenső termék: (RS)-2-Bróm-6-metoxi-karbonil-hexánsav

3,93 g, a Hanby és munkatársai [J. Chem. Soc., 51: 3239 (1950)] szerinti észterezési módszerrel kapott (RS)-2-amino-6-metoxi-karbonil-hexánsavból állítjuk elő 4,39 g színtelen olaj alakjában.

TLC $R_f = 0,26$ (5 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

4. Közbenső termék: (RS)-2-Acetil-merkaptó-3-metoxi-karbonil-propionsav

Az alábbi szakirodalmi helyen: [J. Am. Chem. Soc., 108: 3 (1986)] példákkal illusztrált módszerrel monometil-maleátot ál-

lítunk elő, ebből 1,64 g-ot feloldunk, hozzáadunk 1,48 g kálium-tiolacetátot 2 ml metanolban oldva, és a keveréket egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az oldatot bepároljuk, a maradékot 30 ml víz és 30 ml metilén-diklorid között megosztjuk, és a vizes réteget 2N sósav-oldattal pH = 3-ra megsavanyítjuk. A rétegeket elválasztjuk, és a vizes réteget kétszer 30 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. Az így kapott barna olajat gyors oszlopkromatográfiával tisztítjuk (ehhez eluensként 10 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridot használunk), így 0,48 g színtelen olaj alakjában megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

TLC R_f = 0,30 (10 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

5. Közbenső termék: (RS)-2-Acetil-merkapto-4-metoxi-karbonil-butánsav

Az 1. közbenső termékből 3,0 g-ot 30 ml etanolban oldunk, hozzáadunk 2,0 g kálium-tiolacetátot, és a reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az oldatot vákuumban bepároljuk, a maradékot 30 ml etil-acetát és 30 ml víz között megosztjuk. A szerves réteget 30 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk, így 1,83 g színtelen olaj alakjában megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

TLC R_f = 0,46 (etil-acetátban)

Hasonlóképpen állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

6. Közbenső termék: (RS)-2-Acetil-merkapto-5-metoxi-karbo-
nil-pentánsav

1,89 g 2. közbenső termékéből kapjuk 0,87 g sárga olaj alakjában.

TLC R_f = 0,30 (5 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

7. Közbenső termék: (RS)-2-Acetil-merkapto-6-metoxi-karbo-
nil-hexánsav

4,3 g 3. közbenső termékéből kapjuk 2,78 g sárga olaj alakjában.

TLC R_f = 0,23 (5 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

8. Közbenső termék: (RS)-(1,1-dimetil-etil)-2,4-dibróm-
-butirát

100 g (0,54 mol) 4-bróm-butyl-kloridhoz 100°C-on 4 óra alatt cseppenként hozzáadunk 31,3 ml (0,54 mol) brómot, közben a reakcióelegyet mindig kitisztulásig keverjük. Az így kapott savkloridot lehűtjük, majd 0°C-on, keverés közben cseppenként hozzáadjuk 240 ml terc-butanolnak és 64 ml (0,461 mol) trietil-aminnek 600 ml vízmentes metilén-dikloriddal készített oldatához. Ezután a reakcióelegyhez 2M sósav-oldatot adunk, és a rétegeket elválasztjuk. A szerves részt kétszer 500 ml 10 %-os nátrium-metadiszulfid-oldattal, 500 ml vízzel, majd 500 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, azután vákuumban bepároljuk, így 120 g barna olaj alakjában

megkapjuk a cím szerinti vegyületet; kihozatal: 86 %.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3), Ref., TMS) 1,50 (9H, s), 2,45 (2H, q), 3,55 (2H, t) és 4,40 (1H, dd).

Hasonlóképpen állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

9. Közbenső termék: (RS)-(1,1-dimetil-etil)-2,5-dibróm-
-pentanoát

75 g (0,37 mol) 5-bróm-valeril-kloridból kapjuk 81 g barna olaj alakjában; kihozatal: 68 %.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3), Ref., TMS) 1,50 (9H, s), 1,8-2,2 (4H, m), 3,45 (2H, t) és 4,18 (1H, dd).

10. Közbenső termék: (RS)-(1,1-dimetil-etil)-2,6-dibróm-
-hexanoát

100 g (0,47 mol) 6-bróm-hexanoil-kloridból kapjuk 133 g barna olaj alakjában; kihozatal: 87 %.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3), Ref., TMS) 1,50 (9H, s), 1,6-2,1 (6H, m), 3,4 (2H, t) és 4,1 (1H, dd).

11. Közbenső termék: (RS)-(1,1-dimetil-etil)-2,4-bisz(ace-
til-merkapto)-butirát

A 8. közbenső termékéből 2 g-ot (6,6 mmol) 25 ml metanolban oldunk, keverés közben hozzáadunk 1,51 g kálium-tiolacetátot, és a reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük.

Ezután a keveréket 100 ml metilén-dikloriddal hígítjuk, kétszer 50 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. Az így kapott sárga olajat gyors oszlopkromatográfiával tisztítjuk (ehhez eluensként 30 % metilén-dikloridot tartalmazó hexánt használunk), így 1,1 g színtelen olaj alakjában megkapjuk a cím szerinti vegyületet; kihozatal: 57 %.

TLC R_f = 0,57 (metilén-dikloridban)

Hasonlóképpen állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

12. Közbenső termék: (RS)-(1,1-dimetil-etil)-2,5-bisz-
[(acetyl-merkaptó)-pentanoát]

2 g (6,32 mmol) 9. közbenső termékéből kapjuk 1,12 g színtelen olaj alakjában; kihozatal: 57 %.

TLC R_f = 0,57 (metilén-dikloridban)

13. Közbenső termék: (RS)-(1,1-dimetil-etil)-2,6-bisz-
[(acetyl-merkaptó)-hexanoát]

2 g (6,32 mmol) 10. közbenső termékéből kapjuk 1,09 g színtelen olaj alakjában; kihozatal: 57 %.

TLC R_f = 0,57 (metilén-dikloridban).

14. Közbenső termék: (RS)-2,3-Bisz[(acetyl-merkaptó)-propionsav]

1,71 g 2,3-dibróm-propánsavat 7,35 ml 1M kálium-hidroxid-oldatban oldunk, cseppenként hozzáadunk 1,12 g tioecetsavat, és a reakcióelegyet 5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a keverék pH-ját 1M kálium-hidroxid-oldat további hozzáadásával 8 és 9 közötti értékre állítjuk, a reakcióelegyet további 2 órán át keverjük, majd tömény sósav-oldattal pH = 1-2-re megsavanyítjuk, és kétszer 25 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk, így sárga olajat kapunk. A reakció kétszeri futtatásával kapott termékfrakciókat összeöntjük, gyors oszlopkromatográfiával tisztítjuk (ehhez eluensként 4 % ecetsavat tartalmazó toluolt használunk), így 0,422 g színtelen olaj alakjában megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

TLC R_f = 0,15 (5 % ecetsavat tartalmazó toluolban).

15. Közbenső termék: (RS)-2,4-Bisz[(acetyl-merkaptó)-vajsavl

1,1 g (3,7 mmol) 11. közbenső terméket 50 ml metilén-dikloridban oldunk, az oldatot 2,9 ml (37 mmol) trifluor-ecetsavval kezeljük, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Ezután 50 ml vizet adunk hozzá, és a kapott keveréket háromszor 40 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 50 ml vízzel és 50 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk, így 870 mg halványsárga olaj alakjában megkapjuk a cím szerinti vegyületet; kihozatal: 98 %.

TLC R_f = 0,12 (25 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

Hasonlóképpen állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

16. Közbenső termék: (RS)-2,5-Bisz[(acetil-merkaptó)-vaj-sav]

1,1 g (3,6 mmol) 12. közbenső termékből kapjuk 906 mg színtelen olaj alakjában; kihozatal: 100 %.
TLC R_f = 0,12 (25 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban)

17. Közbenső termék: (RS)-2,6-Bisz[(acetil-merkaptó)-hexán-sav]

1,1 g (3,6 mmol) 13. közbenső termékből kapjuk 895 mg színtelen olaj alakjában; kihozatal: 98 %.
TLC R_f = 0,12 (25 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

18. Közbenső termék: 4-Ftálimido-butánsav

5,16 g 4-amino-vajsavat és 5,35 g nátrium-karbonátot 150 ml vízben oldunk, és szobahőmérsékleten, erőteljes keverés közben egyszerre hozzáadunk 10,96 g N-karboetoxi-ftálimidet. A reakcióelegyet addig keverjük, míg lényegében az összes szilárd anyag fel nem oldódik (30 perc), majd leszűrjük. A szűrletet körülbelül 22 ml 6M sósav-oldat hozzáadásával pH = 1-re megsavanyítjuk, a kapott fehér csapadékot leszűrjük, és 150 ml vízzel alaposan átmoszuk. A szilárd anyagot levegőn, majd vákuumban szárítjuk, így 7,35 g színtelen szilárd anyag alakjában megkapjuk a címszerű vegyületet.

$^1\text{HNMR}$ (250 MHz, CDCl_3), Ref., TMS) δ 2,03 (2H, pent.), 2,42 (2H, t), 7,65-7,77 (2H, m) és 7,81-7,90 (2H, m).

Hasonlóképpen állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

19. Közberső termék: 5-Ftálimido-pentánsav

5,0 g 5-Amino-pentánsavból kapjuk 6,8 g színtelen szilárd anyag alakjában.

$^1\text{HNMR}$ (250 MHz, CDCl_3), Ref., TMS) δ 1,6-1,8 (4H, m), 2,20 (2H, t), 3,85 (2H, t), 7,70-7,75 (2H, m), 7,85-7,95 (2H, m), 10,2 (1H, széles s).

20. Közberső termék: 6-Ftálimido-hexánsav

5,0 g 6-Amino-hexánsavból kapjuk 5,8 g színtelen szilárd anyag alakjában.

$^1\text{HNMR}$ (250 MHz, CDCl_3), Ref., TMS) δ 1,5-2,4 (6H, m), 2,3 (2H, t), 3,80 (2H, t), 7,8-8,1 (4H, m), 10,4 (1H, széles s).

21. Közberső termék: 2-(3-Ftálimido-fenil)-ecetsav

3,0 g 2-(3-Amino-fenil)-ecetsavból kapjuk 4,0 g piszkos-fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 72 %.

TLC R_f = 0,36 (7,5 % metanolt és 0,5 % ecetsavat tartalmazó metilén-dikloridban).

22. Közberső termék: cisz-3-Amino-4,5-ciklopenténkarbonsav

50 g (0,458 mol) racém laktámot 1000 ml 2M sósav-oldatban oldva 1 órán át visszafolyató hűtő alatt forralunk. Ezután a keveréket vákuumban bepároljuk, a maradékot acetontól átkristályosítjuk, így 73 g fehér szilárd anyag alakjában megkapjuk a cím szerinti vegyület hidrokloridját; kihozatal: 97 %.

Ebből a sósavas sóból 20 g-ot (0,122 mol) 300 ml vízben oldunk, és az oldatot keverés közben addig kezeljük amberlit (IRA-67) ioncserélő gyanátval, míg pH-ja el nem éri a 7-es értéket. Ezután a gyantát szűréssel, az oldószert pedig vákuumbepárlással eltávolítjuk, a maradékot acetontól átkristályosítjuk, így 13,7 g fehér szilárd anyag alakjában megkapjuk a cím szerinti vegyületet; kihozatal: 88 %.

23. Közbenső termék: cisz-Ftálimido-4,5-ciklopenténkarbonsav

A 22. közbenső termék hidrokloridjából (22,3 g, 0,136 mol) kapjuk 13,7 g fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 39 %.
TLC R_f = 0,37 (1 % ecetsavat és 5 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

24. Közbenső termék: transz-Ftálimido-4,5-ciklopenténkarbonsav-metil-észter

23,2 g (0,183 mol) 23. közbenső terméket 27,03 g (0,183 mol) ftálsavanhidriddel együtt elporítunk, a keveréket 190°C-on, nitrogénáramban, keverés közben megolvasztjuk, majd hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, és a maradékot 120 ml etil-acetáttal

kezeljük. Ezután 1,0 g aktívszenet adunk hozzá, visszafolyató hűtő alatt 30 percig forraljuk, majd celiten leszűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, így 45,7 g halványsárga szilárd anyag alakjában megkapjuk a ftálimido-sav közbenső terméket, amely a cisz- és transz-izomer 1:1 arányú keveréke.

A savat 300 ml metanolban oldva 0,5 ml tömény sósav-oldattal kezeljük, a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt 30 percig forraljuk, majd szobahőmérsékletre lehűlni hagyjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot 400 ml etil-acetátban oldjuk, az oldatot kétszer 100 ml 8 %-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 100 ml vízzel, majd 100 ml nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk, így megkapjuk a ftálimido-észtert a cisz- és transz-izomer 1:1 arányú keverékeként. Ezeket gyors oszlopkromatográfiával szétválasztva (eluensként 60 % étert tartalmazó pentán alkalmazásával) 9,72 g fehér szilárd anyag alakjában megkapjuk a cím szerinti vegyületet; kihozatal: 20 %.

TLC R_f = 0,46 (40 % pentánt tartalmazó éterben).

25. Közbenső termék: transz-3-Ftálimido-4,5-ciklopenténkarbonsav

9,72 g (35,8 mmol) 24. közbenső terméket 100 ml 0,5M sósav-oldat és 100 ml jégcet elegyében oldunk, az oldatot visszafolyató hűtő alatt 30 percig forraljuk, majd 200 ml vízzel hígítjuk, és háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 100 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Az

így kapott a nyers terméket dietil-éterből átkristályosítva 7,56 g fehér szilárd anyagot kapunk; kihozatal: 82 %.

TLC R_f = 0,48 (1 % ecetsavat és 5 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban)

26. Közbenső termék: cisz-3-Ftálimido-ciklopenténkarbonsav

15,1 g (58,7 mmol) 23. közbenső terméket 700 ml etil-acetátban, 2 g 5 %-os, aktívszénen megkötött palládium jelenlétében szobahőmérsékleten, atmoszferikus nyomáson egy éjszakán át hidrogénezünk. A katalizátort celiten leszűrve eltávolítjuk, a szűrletet vákuumban bepároljuk, így 15 g fehér szilárd anyag alakjában megkapjuk a cím szerinti vegyületet; kihozatal: 98 %.

TLC R_f = 0,37 (1 % ecetsavat és 5 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

Hasonlóképpen állítjuk elő az alábbi vegyületet:

27. Közbenső termék: transz-3-Ftálimido-ciklopenténkarbonsav

5,55 g (29,3 mmol) 25. közbenső termékből kapjuk 7,04 g fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 93 %.

TLC R_f = 0,47 (1 % ecetsavat és 5 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

28. Közbenső termék: cisz-(1,1-Dimetil-etil)-3-ftálimido-ciklopentil-acetát

5,09 g (19,6 mmol) 26. közbenső terméket 60 ml vízmentes metilén-dikloridban oldva 3,4 ml (39,3 mmol) oxalil-kloriddal, majd 1 csepp dimetil-formamiddal kezelünk. Ezután a reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, így megkapjuk a savklorid közbenső terméket.

A maradékot 30 ml tetrahidrofuranban oldjuk, majd 0°C-on 200 ml éteres diazometán-oldattal (körülbelül 80 mmol) kezeljük. A reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban bepároljuk, így sárga szilárd anyag alakjában megkapjuk a diazoketont.

Ezt 100 ml terc-butanolban oldjuk, és visszafolyató hűtő alatt forraljuk, miközben 2 óra alatt kis részletekben hozzáadjuk 438 mg (1,9 mmol) ezüst-benzoátnak 5 ml trietil-aminnal készített oldatát. A reakcióelegyet további 1 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük, celiten leszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk, így egy sárga szilárd anyagot kapunk. Ezt a maradékot 75 ml metilén-dikloridban oldjuk, és az oldatot 50 ml 8 %-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 50 ml vízzel, majd 50 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk, így megkapjuk a nyers terméket. Ebből gyors oszlop-kromatográfiával, eluensként dietil-éter és pentán 50%-os elegyét alkalmazva 3,8 g fehér szilárd anyag alakjában megkapjuk a cím szerinti vegyületet; kihozatal: 60 %.

TLC R_f = 0,52 (dietil-éter és pentán 50%-os elegyében).

Hasonlóképpen állítjuk elő az alábbi vegyületet:

29. Közbenső termék: transz-(1,1-Dimetil-etil)-3-ftálimido-
-ciklopentil-acetát

1,41 g (5,44 mmol) 27. közbenső termékből kapjuk 1,22 g fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 70 %.

TLC R_f = 0,58 (dietil-éter és pentán 50%-os elegyében).

30. Közbenső termék: cisz-3-Ftálimido-ciklopentil-ecetsav

1,78 g (5,4 mmol) 28. közbenső terméket 20 ml metilén-dikloridban oldva 2,1 ml (27 mmol) trifluor-ecetsavval kezelünk, és a keveréket szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Az oldószer és a trifluor-ecetsav feleslegét vákuumban eltávolítva 1,41 g fehér szilárd anyag alakjában megkapjuk a cím szerinti vegyületet; kihozatal: 96 %.

TLC R_f = 0,58 (30 % pentánt tartalmazó dietil-éterben).

Hasonlóképpen állítjuk elő az alábbi vegyületet:

31. Közbenső termék: transz-3-Ftálimido-ciklopentil-ecetsav

1,18 g (3,58 mmol) 29. közbenső termékből kapjuk 842 mg fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 86 %.

TLC R_f = 0,41 (30 % pentánt tartalmazó dietil-éterben).

32. Közbenső termék: (RS)-2-Bróm-5-ftálimido-pentánsav

5,0 g (20,2 mmol) 19. közbenső terméket 10 ml tionil-kloriddal 65°C-on 30 percig melegítünk. Ezután 5,4 g N-bróm-szukcinimidet, további tionil-kloridot és 1 csepp 48 %-os vizes hid-

rogén-bromid-oldatot adunk hozzá. Az így kapott oldatot 10 percig 60°C-on, majd 2 óra 15 percen át 70°C-on melegítjük, azután újabb 850 mg N-bróm-szukcinimidet adunk hozzá, és a keveréket 70°C-on 2 óráig át melegítjük. A tionil-klorid feleslegét csökkentett nyomáson elpárologtatjuk, az olajos maradékot 200 ml vízmentes tetrahidrofurán és 200 ml víz elegyével hígítjuk. Ezután szilárd nátrium-hidrogén-karbonát óvatos hozzáadásával a keverék pH-ját 7 és 8 közé állítjuk, majd szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. A tetrahidrofurán feleslegét vákuumban eltávolítjuk, a maradékot háromszor 300 ml metilén-dikloriddal mossuk. A vizes részt 6M sósav-oldattal pH = 1-re óvatosan megsavanyítjuk, majd négyszer 200 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat kétszer 400 ml vízzel és 400 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk, így 4,7 g világosbarna szilárd anyag alakjában megkapjuk a cím szerinti vegyületet; kihozatal: 71 %.

TLC R_f = 0,47 (etil-acetátban).

Hasonlóképpen állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

33. Közbenső termék: (RS)-2-Bróm-2-(3-ftálimido-fenil)-
-ecetsav

A 21. közbenső termékből kapjuk 588 mg szintelen szilárd anyag alakjában; kihozatal: 75 %.

TLC R_f = 0,19 (5 % metanolt és 0,1 % ecetsavat tartalmazó metilén-dikloridban).

34. Közbenső termék: cisz-a-Bróm-3-Ftálimido-ciklopentil-
-ecetsav

1,41 g (5,16 mmol) 30. közbenső termékből kapjuk 1,59 g
laza hab alakjában; kihozatal: 87 %.

TLC R_f = 0,46 (2 % metanolt tartalmazó dietil-éterben).

35. Közbenső termék: transz-a-Bróm-3-Ftálimido-ciklopentil-
-ecetsav

815 mg (2,98 mmol) 31. közbenső termékből kapjuk 805 mg
sárgásbarna hab alakjában; kihozatal: 77 %.

TLC R_f = 0,48 (2 % metanolt tartalmazó dietil-éterben).

36. Közbenső termék: (RS)-2-Acetil-merkaptó-5-ftálimido-
-pentánsav

3,0 g (9,2 mmol) 33. közbenső terméket 30 ml metanolban
oldva 1,05 g kálium-tioacetáttal kezelünk, és a reakcióelegyet
egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a keveréket
vákuumban bepároljuk, és a maradékot 100 ml metilén-dikloridban
oldjuk. Az oldatot kétszer 50 ml vízzel mossuk, magnézium-szul-
fáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk, így 2,4 g terméket
kapunk halványsárga hab alakjában; kihozatal: 81 %.

TLC R_f = 0,47 (etil-acetátban).

37. Közbenső termék: (RS)-2-Acetil-merkaptó-2-(3-ftálimi-
do)-fenil-ecetsav

A 33. közbenső termékből kapjuk 722 mg színtelen szilárd anyag alakjában; kihozatal: 100 %.

TLC R_f = 0,15 (5 % metanolt és 0,1 % ecetsavat tartalmazó metilén-dikloridban).

38. Közbenső termék: cisz-a-(Acetil-merkaptó)-3-ftálimido-
-ciklopentil-ecetsav

2,01 g (5,71 mmol) 34. közbenső termékből kapjuk 1,44 g barna hab alakjában; kihozatal: 73 %.

TLC R_f = 0,42 (dietil-éterben).

39. Közbenső termék: transz-a-(Acetil-merkaptó)-3-ftálimi-
do-ciklopentil-ecetsav

774 mg (2,2 mmol) 35. közbenső termékből kapjuk 329 mg bézs színű hab alakjában; kihozatal: 43 %.

TLC R_f = 0,45 (dietil-éterben).

40. Közbenső termék: (RS)-N-[2-Bróm-4-ftálimido-butanoil]-
-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

2,33 g 18. közbenső terméket 2,92 ml tionil-kloriddal 65°C-on 30 percig melegítünk. Ezután 2,51 g N-bróm-szukcinimidet, további tionil-kloridot és 1 csepp 48 %-os vizes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. Az így kapott oldatot 10 percig 60°C-on, majd 2 óra 15 percen át 70°C-on melegítjük, azután újabb 850 mg N-bróm-szukcinimidet adunk hozzá, és a keveréket 70°C-on

2 óráig át melegítjük. A tionil-klorid feleslegét csökkentett nyomáson elpárologtatjuk, az olajos maradékot 10 ml vízmentes metilén-dikloriddal hígítjuk. A felső réteg egy részét (4,0 ml) 0°C-on hozzáadjuk 500 mg L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amidnak és 0,24 ml trietil-aminnak 10 ml vízmentes metilén-dikloriddal készített oldatához. Az így kapott reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd metilén-dikloriddal hígítjuk, azután 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 50 ml 1M vizes sósav-oldattal és 50 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A kapott barna szilárd anyagot 4 x 18 cm-es oszlopon gyorskromatográfiával tisztítjuk (eluens: metanol 2%-os metilén-dikloridos oldat), így 530 mg piszkosfehér szilárd anyag alakjában megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

TLC R_f = 0,44 (5 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

Hasonlóképpen állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

41. Közbenső termék: (RS)-N-[2-Bróm-5-ftálimido-pentanoil]-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

4,0 g 19. Közbenső termékből és 1,18 g L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amidból kapjuk 1,2 g rózsaszínű szilárd anyag alakjában.

TLC R_f = 0,34 (metanol 5 %-os metilén-dikloridos oldatában).

42. Közbenső termék: (RS)-N-[2-Bróm-6-ftálimido-hexanoil]-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

4,0 g 20. Közbenső termékből és 1,18 g L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amidból kapjuk 1,0 g, csaknem színtelen szilárd anyag alakjában.

TLC R_f = 0,52 (metanol 10 %-os metilén-dikloridos oldatában)

43. Közbenső termék: (RS)-[(1,1-Dimetil-etil)-merkaptol]-5-ftálimido-pentánsav

22,45 g (0,1 mol) kálium-terc-butoxidot 215 ml vízmentes tetrahydrofuranban oldunk, keverés közben 11,3 ml (0,1 mol) terc-butyl-tiolat adunk hozzá, és szobahőmérsékleten 20 percig keverjük, majd hozzáadunk 32,6 mg (0,1 mol) 13. közbenső terméket 80 ml vízmentes tetrahydrofuranban oldva, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Ezután 300 ml vizet adunk hozzá, 1M sósav-oldattal pH = 1-re megsavanyítjuk, és háromszor 200 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Az így kapott sárga olajat gyors oszlop-kromatográfiával tisztítjuk (eluens: 5-15 % metilén-diklorid etil-acetátban), majd metilén-diklorid és hexán elegyéből átkristályosítjuk, így 22 g halványsárga szilárd anyag alakjában megkapjuk a cím szerinti vegyületet; kihozatal: 66 %.

TLC R_f = 0,48 (10 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

44. Közbenső termék: (RS)-N-{2-[(1,1-Dimetil-etil)-merkaptol]-5-ftálimido-pentanoil}-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

8,06 g (24 mmol) 43. közbenső terméket és 7,0 g (24 mmol)

L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amidot 250 ml metilén-dikloridban oldunk, az oldatot 3,9 g (28,9 mmol) N-hidroxi-benzotriazollal, majd 5,06 g (26,4 mmol) 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbo-diimid-hidrokloriddal (EDC) kezeljük, és a reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a keveréket 300 ml 1M sósav-oldattal mossuk, és a vizes részt kétszer 100 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 300 ml 1M sósav-oldattal, 300 ml 8 %-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd 300 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Az így kapott halványsárga szilárd anyagot gyors oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: metilén-diklorid 5 %-os metilén-dikloridos oldata), így 12,8 g csaknem fehér szilárd anyag alakjában megkapjuk a cím szerinti vegyületet; kihozatal: 88 %.

TLC R_f = 0,55 (metanol 10 %-os metilén-dikloridos oldatában)

45. Közbenső termék: (RS)-N-{2-[(1,1-Dimetil-etil)-merkapto]-5-amino-pentanoil}-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

2,56 g (4,2 mmol) 44. közbenső terméket 10 ml tetrahydrofurán és 50 ml etanol elegyében oldva 10 ml hidrazin-hidráttal kezelünk, és a keveréket visszafolyató hűtő alatt 2 órán át forraljuk. Miután szobahőmérsékletre lehűlt, 30 ml vizet adunk hozzá, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot 1M sósav-oldattal pH = 1-re megsavanyítjuk, és kétszer 100 ml metilén-dikloriddal mossuk. Az egyesített szerves extraktumokat 100 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szá-

rítjuk, és vákuumban bepároljuk. Az így kapott halványsárga szilárd anyagot gyors oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: 10-25 % metanol metilén-dikloridban), így 9,2 g csaknem fehér szilárd anyag alakjában megkapjuk a cím szerinti vegyületet; kihozatal: 91 %. TLC R_f = 0,23 (metanol 30 %-os metilén-dikloridos oldatában)

46. Közbenső termék: (RS)-N-{2-[(1,1-Dimetil-etil)-merkapto]-5-(acetil-amino)-pentanoil}-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

1,14 g (2,38 mmol) 45. közbenső terméket és 2 ml (14,4 mmol) trietil-amint 45 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldunk, 0,5 ml (7 mmol) acetil-kloridot adunk hozzá, és a keveréket szobahő-mérsékleten egy éjszakán át keverjük. Ezután 75 ml metilén-dikloriddal hígítjuk, és 100 ml 1M sósav-oldattal, 100 ml 8 %-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 100 ml vízzel, majd 100 ml nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Az így kapott halványsárga szilárd anyagot gyors oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: metanol 5 %-os metilén-dikloridos oldata), így 1,2 g csaknem fehér szilárd anyag alakjában megkapjuk a cím szerinti vegyületet; kihozatal: 95 %.

TLC R_f = 0,31 (metanol 10 %-os metilén-dikloridos oldatában).

Hasonlóképpen állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

47. Közbenső termék: (RS)-N-{2-[(1,1-Dimetil-etil)-merkapto]-5-(benzoil-amino)-pentanoil}-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

nin-N-metil-amid

2,86 g (5,97 mmol) 45. Közbenső termékből és 0,84 ml (7,2 mmol) benzoil-kloridból kapjuk 3,43 g csaknem fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 99 %.

TLC R_f = 0,41 (metanol 10 %-os metilén-dikloridos oldatában).

48. Közbenső termék: (RS)-N-{2-[(1,1-Dimetil-etil)-merkapto]-5-szukcinimido-pentanoil}-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

1,14 g (2,38 mmol) 45. Közbenső termékből és 0,33 g (3,3 mmol) borostyánkősavanhidridből kapjuk 0,54 g csaknem fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 40 %.

TLC R_f = 0,58 (metanol 10 %-os metilén-dikloridos oldatában).

49. Közbenső termék: (RS)-N-{2-[(1,1-Dimetil-etil)-merkapto]-5-metánszulfonil-amino-pentanoil}-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

2,03 g (4,24 mmol) 45. Közbenső termékből és 0,35 ml (4,6 mmol) metánszulfonil-kloridból kapjuk 1,78 g csaknem fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 77 %.

TLC R_f = 0,46 (metanol 10 %-os metilén-dikloridos oldatában).

50. Közbenső termék: (RS)-N-{2-[(1,1-Dimetil-etil)-merkapto]-5-benzolszulfonil-amino-pentanoil}-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

2,03 g (4,24 mmol) 45. Közbenső termékből és 0,59 ml (4,6 mmol) benzolszulfonil-kloridból kapjuk 2,18 g csaknem fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 85 %.

TLC R_f = 0,54 (metanol 10 %-os metilén-dikloridos oldatában).

51. Közbenső termék: (RS)-N-{2-[(1,1-Dimetil-etil)-merkapto]-5-(metoxi-karbonil)-amino-pentanoil}-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

200 mg (0,43 mmol) 45. Közbenső termékből és 0,03 ml (0,41 mmol) klór-hangyasav-metil-észterből kapjuk 196 mg csaknem fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 89 %.

TLC R_f = 0,54 (metanol 5 %-os metilén-dikloridos oldatában).

52. Közbenső termék: (RS)-N-{2-[(1,1-Dimetil-etil)-merkapto]-5-(benzil-oxi-karbonil)-amino-pentanoil}-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

200 mg (0,43 mmol) 45. Közbenső termékből és 0,06 ml (0,41 mmol) klór-hangyasav-benzil-észterből kapjuk 230 mg csaknem fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 93 %.

TLC R_f = 0,44 (metanol 5 %-os metilén-dikloridos oldatában).

53. Közbenső termék: (RS)-N-{2-[(1,1-Dimetil-etil)-merkapto]-5-(4-piridil-karbonil)-amino-pentanoil}-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

2,03 g (4,24 mmol) 45. Közbenső termékből és 834 mg (4,66

mmol) izonikotinoil-kloridból kapjuk 1,81 g csaknem fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 77 %.

TLC R_f = 0,22 (metanol 10 %-os metilén-dikloridos oldatában).

54. Közbenső termék: (RS)-N-{2-[(1,1-Dimetil-etil)-merkapto-
tol-5-(3-piridil-karbonil)-amino-pentanoil]-L-leucil-L-
-fenil-alanin-N-metil-amid

200 mg (0,42 mmol) 45. Közbenső termékből és 83 mg (0,47 mmol) nikotinoil-kloridból kapjuk 130 mg csaknem fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 56 %.

TLC R_f = 0,26 (metanol 10 %-os metilén-dikloridos oldatában).

55. Közbenső termék: (RS)-N-{2-[(1,1-Dimetil-etil)-merkapto-
tol-5-(2-piridil-karbonil)-amino-pentanoil]-L-leucil-L-
-fenil-alanin-N-metil-amid

200 mg (0,42 mmol) 45. Közbenső termékből és 83 mg (0,47 mmol) pikolinoil-kloridból kapjuk 145 mg csaknem fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 62 %.

TLC R_f = 0,21 (metanol 10 %-os metilén-dikloridos oldatában).

56. Közbenső termék: (RS)-N-{2-[(1,1-Dimetil-etil)-merkapto-
tol-5-(2-pirazinil-karbonil)-amino-pentanoil]-L-leucil-
-L-fenil-alanin-N-metil-amid

200 mg (0,42 mmol) 45. Közbenső termékből és 85 mg (0,47 mmol) pirazinoil-kloridból kapjuk 145 mg csaknem fehér szilárd

anyag alakjában; kihozatal: 62 %.

TLC R_f = 0,18 (metanol 10 %-os metilén-dikloridos oldatában).

57. Közbenső termék: (RS)-N-{2-[(2-Nitro-fenil-szulfanil)-
-merkaptol]-5-(acetyl-amino)-pentanoil}-L-leucil-L-fenil-
-alanin-N-metil-amid

1,23 g (6,49 mmol) 46. közbenső terméket 75 ml jégecetben oldunk, keverés közben 3,26 g (6,26 mmol) 2-nitro-szulfenil-kloridot adunk hozzá, és szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Ezután az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot gyors oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: metanol 5 %-os metilén-dikloridos oldata), így 3,74 g sárga szilárd anyag alakjában megkapjuk a cím szerinti vegyületet; kihozatal: 97 %.

TLC R_f = 0,34 (metanol 10 %-os metilén-dikloridos oldatában)

58. Közbenső termék: (RS)-N-{2-[(2-Nitro-fenil-szulfanil)-
-merkaptol]-5-(benzoil-amino)-pentanoil}-L-leucil-L-fenil-
-alanin-N-metil-amid

1,08 g (5,67 mmol) 47. Közbenső termékből kapjuk 3,43 g sárga szilárd anyag alakjában; kihozatal: 99 %.

TLC R_f = 0,54 (metanol 10 %-os metilén-dikloridos oldatában).

59. Közbenső termék: (RS)-N-{2-[(2-Nitro-fenil-szulfanil)-
-merkaptol]-5-szukcinimido)-pentanoil}-L-leucil-L-fenil-
-alanin-N-metil-amid

618 mg (1,1 mmol) 48. Közberső terméköl kapjuk 665 mg
sárga szilárd anyag alakjában; kihozatal: 92 %.
TLC R_f = 0,25 (metanol 10 %-os metilén-dikloridos oldatában).

60. Közberső termék: (RS)-N-{2-[(2-Nitro-fenil-szulfanil)-
-merkaptol]-5-metánszulfonil)-amino-pentanoil}-L-leucil-
-L-fenil-alanin-N-metil-amid

1,78 g (3,27 mmol) 49. Közberső terméköl kapjuk 1,84 g
sárga szilárd anyag alakjában; kihozatal: 88 %.
TLC R_f = 0,32 (metanol 10 %-os metilén-dikloridos oldatában).

61. Közberső termék: (RS)-N-{2-[(2-Nitro-fenil-szulfanil)-
-merkaptol]-5-benzolszulfonil)-amino-pentanoil}-L-leucil-
-L-fenil-alanin-N-metil-amid

2,25 g (3,71 mmol) 50. Közberső terméköl kapjuk 1,6 g
sárga szilárd anyag alakjában; kihozatal: 68 %.
TLC R_f = 0,37 (metanol 10 %-os metilén-dikloridos oldatában).

62. Közberső termék: (RS)-N-{2-[(2-Nitro-fenil-szulfanil)-
-merkaptol]-5-(metoxi-karbonil)-amino-pentanoil}-L-leu-
cil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

196 mg (0,31 mmol) 51. Közberső terméköl kapjuk 86 mg
sárga szilárd anyag alakjában; kihozatal: 38 %.
TLC R_f = 0,25 (metanol 10 %-os metilén-dikloridos oldatában).

63. Közberső termék: (RS)-N-{2-[(2-Nitro-fenil-szulfanil)-
-merkaptol]-5-(benzil-oxi-karbonil)-amino-pentanoil}-L-
-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

229 mg (0,32 mmol) 52. Közberső termékől kapjuk 155 mg
sárga szilárd anyag alakjában; kihozatal: 60 %.
TLC R_f = 0,37 (metanol 10 %-os metilén-dikloridos oldatában).

64. Közberső termék: (RS)-N-{2-[(2-Nitro-fenil-szulfanil)-
-merkaptol]-5-(4-piridil-oxi-karbonil)-amino-pentanoil}-
-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

1,92 g (3,29 mmol) 53. Közberső termékől kapjuk 1,66 g
sárga szilárd anyag alakjában; kihozatal: 74 %.
TLC R_f = 0,29 (metanol 10 %-os metilén-dikloridos oldatában).

65. Közberső termék: (RS)-N-{2-[(2-Nitro-fenil-szulfanil)-
-merkaptol]-5-(3-piridil-oxi-karbonil)-amino-pentanoil}-
-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

190 mg (0,33 mmol) 54. Közberső termékől kapjuk 85 mg
sárga szilárd anyag alakjában; kihozatal: 38 %.
TLC R_f = 0,24 (metanol 10 %-os metilén-dikloridos oldatában).

66. Közberső termék: (RS)-N-{2-[(2-Nitro-fenil-szulfanil)-
-merkaptol]-5-(2-piridil-oxi-karbonil)-amino-pentanoil}-
-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

210 mg (0,36 mmol) 55. Közbenső termékből kapjuk 120 mg sárga szilárd anyag alakjában; kihozatal: 54 %.

TLC R_f = 0,21 (metanol 10 %-os metilén-dikloridos oldatában).

67. Közbenső termék: (RS)-N-{2-[(2-Nitro-fenil-szulfanil)-merkapto]-5-(2-pirazinil-oxi-karbonil)-amino-pentanoil}-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

300 mg (0,51 mmol) 56. Közbenső termékből kapjuk 110 mg sárga szilárd anyag alakjában; kihozatal: 42 %.

TLC R_f = 0,18 (metanol 10 %-os metilén-dikloridos oldatában).

68. Közbenső termék: (RS)-N-{2-[(2-Nitro-fenil-szulfanil)-merkapto]-5-(amino-pentanoil)-amino-pentanoil}-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

TLC R_f = 0,16 (metanol 10 %-os metilén-dikloridos oldatában).

69. Közbenső termék: (R)-N-(Fenil-metoxi)-karbonil-(S-metil)-L-cisztein

10 g (75 mmol) (S-metil)-L-ciszteint 50 ml 2M vizes nátrium-hidroxid-oldatban oldunk, cseppenként hozzáadunk 11,1 ml (65 mmol) benzil-klór-formiátot, és a keveréket 4 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Ezután az oldatot további 2M vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával pH = 14-re meglúgosítjuk, majd négyszer 50 ml etil-acetáttal mossuk. A vizes fázist tömény sósav-oldattal pH = 3-ra megsavanyítjuk, majd négyszer 70 ml

etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk, így 16,8 g halványsárga olaj alakjában megkapjuk a cím szerinti vegyületet; kihozatal: 84 %.

TLC R_f = 0,21 (metanol 10 %-os metilén-dikloridos oldatában).

70. Közbenső termék: (R)-N-(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil-(S-metil)-L-cisztein

5 g (37 mmol) (S-metil)-L-ciszteint és 7,8 g (92,5 mmol) nátrium-hidrogén-karbonátot 150 ml víz és 100 ml dioxán elegyében oldunk, és 0°C-on, keverés közben hozzáadunk 8,88 g (40,7 mmol) diterc-butil-dikarbonátot. A keveréket hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, egy éjszakán át keverjük, majd 100 ml vízzel hígítjuk, 1M sósav-oldattal pH = 3-ra megsavanyítjuk, majd háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk, így 6,64 g színtelen olaj alakjában megkapjuk a cím szerinti vegyületet; kihozatal: 76 %.

TLC R_f = 0,55 (metanol és víz elegyében).

71. Közbenső termék: (S)-N-(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil-(S-metil)-propil-glicin

5 g (42,7 mmol) (S)-norvalinból kapjuk 6,3 g színtelen olaj alakjában; kihozatal: 68 %.

TLC R_f = 0,50 (metanol és víz elegyében).

72. Közbenső termék: (S)-N-(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil-(O-metil)-szerin

10 g (48,7 mmol) (S)-N-(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil-szerint 250 ml vízmentes dimetil-formamidban oldunk, és 0°C-on, keverés közben több részletben hozzáadunk 4,3 g (0,107 mmol) 60 %-os nátrium-hidrid-diszperziót, majd cseppenként hozzáadjuk 6,1 ml (0,1 mmol) jód-metánnak 10 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatát. A keveréket hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, egy éjszakán át keverjük, majd a pH-ját 1M sósav-oldattal végzett hígítással 3-ra állítjuk be, és az oldatot vákuumban 200 ml-re bepároljuk. A keveréket 200 ml vízzel hígítjuk, és háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 100 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk, így 7,48 g sárga olaj alakjában megkapjuk a cím szerinti vegyületet; kihozatal: 70 %.

TLC R_f = 0,39 (metanol és metilén-diklorid elegyében).

73. Közbenső termék: (RS)-N-Benzoil-[b-(4-piridil)]-alanin-metil-észter

a) 2-(4-piridil)-1-(N-benzoil)-amino-etilén-1-karbonsav-hidroklorid

16 g (0,195 mol) nátrium-acetátot és 150 g (0,84 mol) hipursavat 360 ml ecetsavanhidridben szuszpendálunk, és a jéggel hűtött szuszpenzióhoz keverés közben hozzáadunk 85 g (0,79 mol) 4-piridil-karboxaldehidet; exoterm reakció megy végbe, a belső

hőmérséklet 30-40°C-ra emelkedik. A keveréket szobahőmérsékletre hűtjük, majd 1500 ml vízbe öntjük. A kapott szilárd anyagot leszűrjük, kétszer 500 ml vízzel mossuk, így 74 g barna szilárd anyag alakjában, 37 %-os kihozattal megkapjuk az azlaktól köz-benső terméket.

70 g (0,28 mol) azlaktól 210 ml tömény sósav-oldatban oldunk – gyors csapadékképződés megy végbe, a csapadékot leszűrjük, kétszer 500 ml acetonnal mossuk, és vákuumban szárítjuk, így 71 g halványzöld szilárd anyag alakjában, 78 %-os kihozattal megkapjuk a terméket.

b) (RS)-N-Benzoil-[b-(4-piridil)]-alanin-hidroklorid

A kapott olefin-hidrokloridból 70 g-ot (0,23 mol) 700 ml vízben, 7 g 5 %-os, aktívszénen megkötött palládium jelenlétében szobahőmérsékleten, atmoszferikus nyomáson egy éjszakán át hidrogénezünk. A katalizátort celiten végzett szűréssel eltávolítjuk, és az oldatot körülbelül 100 ml-re bepároljuk. A maradékhoz 1000 ml acetont adunk, a kivált csapadékot leszűrjük, és vákuumban szárítjuk, így 53 g piszkosfehér szilárd anyag alakjában, 75 %-os kihozattal megkapjuk a terméket.

c) (RS)-N-Benzoil-[b-(4-piridil)]-alanin-metil-észter

A b) pont szerint előállított savból 53 g-ot (0,17 mol) 200 ml metanolban oldunk, és jeges hűtés közben 15 ml (0,21 mol) tionil-kloridot adunk hozzá. A keveréket 30 percig hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így egy piszkosfehér félszilárd anyagot kapunk. A maradékot 500 ml 8 %-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldatban szuszpendáljuk, és a terméket négyszer 400 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 1000 ml nátrium-klorid-oldattal

mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk, így 46 g piszkosfehér szilárd anyag alakjában megkapjuk a cím szerinti vegyületet; kihozatal: 94 %.

$C_{16}H_{16}N_2O_3$ [284,3]; $[MH]^+$ 285].

Hasonlóképpen állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

74. Közbenső termék: (RS)-N-Benzoil-[b-(3-piridil)]-alanin-
-etil-észter

Piridin-3-karboxaldehidből három lépésben állítjuk elő; fehér szilárd anyag.

$C_{16}H_{16}N_2O_3$ [284,3]; $[MH]^+$ 285].

75. Közbenső termék: (RS)-N-Benzoil-2-metoxi-alanin-etil-
-észter

2-Metoxi-benzaldehidből három lépésben állítjuk elő; fehér szilárd anyag.

$C_{17}H_{19}N_2O_4$ [301,3]; $[MH]^+$ 302].

76. Közbenső termék: (S)-N-(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil-[b-
-(4-piridil)]-alanin

27 g (0,104 mmol) 73. közbenső terméket 50 ml forró acetonban oldva hozzáadunk 500 ml 0,03M, pH = 7,2-es kálium-dihidrogén-foszfáthoz. Ezután erőteljes keverés közben 1 ml alkanázt adunk hozzá, és az oldat pH-ját 1M nátrium-hidroxid-oldat adagolásával (körülbelül 20 ml) 30 percen át 7,2-n tartjuk. A feloldatlanul

maradt észtert leszűrjük, a szűrletet négyszer 250 ml etil-acetáttal mossuk. Az oldószerről vákuumban elpárologtatjuk, a maradékot 100 ml 6M sósav-oldatban oldjuk, majd visszafolyatós hűtő alatt 5 órán át forraljuk. Miután szobahőmérsékletre lehűlt, a kicsapódott benzoésavat szűréssel eltávolítjuk, és a szűrletet kétszer 100 ml etil-acetáttal mossuk. A vizes részt vákuumban bepárolva 9,48 g-ot kapunk az optikailag tiszta aminosav dihidroklorid-sójából; kihozatal: 81 %.

A dihidroklorid-sót 150 ml vízben oldjuk, és amberlit (IRA-67) ioncserélő gyanáttal pH = 8-ig kezeljük. Ezután a gyantát szűréssel eltávolítjuk, és az oldatot vákuumban bepároljuk, így 6,7 g fehér szilárd anyag alakjában, 100 %-os kihozattal megkapjuk a szabad aminosavat.

Az aminosavat 100 ml terc-butanol és 50 ml víz elegyében szuszpendáljuk, és keverés közben 13 g (60 mmol) diterc-butildikarbonátot adunk hozzá, miközben pH-ját 55 ml 1M nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával 40 percig 8,5-ön tartjuk. Ezután 50 ml vizet adunk hozzá, a keveréket kétszer 100 ml heptánnal mossuk, majd szilárd kálium-hidrogén-szulfát hozzáadásával pH = 3,5-re megsavanyítjuk. Ezután a keveréket szárazra bepároljuk, és a maradékot a termék kinyerésére háromszor 150 ml metanollal eldörzsöljük. Az oldószert vákuumban elpárologtatva fehér szilárd anyag alakjában megkapjuk a cím szerinti vegyületet; ezt etanol és víz elegyéből átkristályosítjuk, így 3,27 g optikailag tiszta anyagot kapunk; kihozatal: 61 %.

$\alpha_D = +24,3^\circ$ (c = 1, trifluor-ecetsav).

Hasonlóképpen állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

77. Közbenső termék: (S)-N-(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil-[b-(3-piridil)]-alanin

A 74. közbenső termékből kapjuk fehér szilárd anyag alakjában.

$\alpha_D = +16,1^\circ$ (c = 1, trifluor-ecetsav).

78. Közbenső termék: (S)-N-(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil-2-metoxi-fenil-alanin

A 75. közbenső termékből kapjuk 11,1 g fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 97 %.

$\alpha_D = +16,1^\circ$ (c = 1, trifluor-ecetsav).

79. Közbenső termék: (S)-N-Acetil-[b-(2-piridil)]-alanin

65,8 g (1,22 mol) nátrium-metoxidot 300 ml metanolban oldunk, és több részletben hozzáadunk 132,3 g (0,61 mol) dietil-acetamido-malonátot, miközben a hőmérsékletet körülbelül 45°C-on tartjuk. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt 15 percig forraljuk, majd 50°C-ra hűtjük, azután lassan hozzáadunk 100 g (0,61 mol) 2-klór-metil-piridin-hidroklorid-szuszpenziót. Az így kapott rózsaszín szuszpenziót visszafolyató hűtő alatt 6 órán át forraljuk, azután 500 ml vizet, majd 122 ml (1,22 mol) 10 M nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá, és a keverék pH-ját 11 körüli értékre tartjuk, miközben egy éjszakán át 0°C-on melegítjük. Ezután szobahőmérsékletre hűtjük, és a metanolt vákuumban eltávolítjuk. A vizes maradékot kétszer 500 ml etil-acetáttal mossuk,

majd pH = 5-re megsavanyítjuk, további kétszer 500 ml etil-acetáttal mossuk, és vákuumban bepároljuk. A félszilárd maradékot 500 ml forró etanollal eldörzsöljük, és a nátrium-kloridot szűrővel eltávolítjuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk, a maradékot metanol és etil-acetát elegyből átkristályosítjuk, így 70 g sárga szilárd anyag alakjában, 66 %-os kihozattal megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

TLC R_f = 0,5 (butanol, ecetsav, piridin és víz 15:3:10:12 arányú elegyében).

80. Közbenső termék: (RS)-N-Acetil-[b-(4-tiazolil)]-alanin

4-(Klór-metil)-tiazolból kapjuk 6,7 g fehér hab alakjában; kihozatal: 73 %.

TLC R_f = 0,37 (1 % ecetsavat és 20 % hexánt tartalmazó etil-acetátban).

81. Közbenső termék: (S)-(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil-[b-(2-piridil)]-alanin

65 g (0,31 mol) 79. Közbenső terméket 650 ml 10 mM vizes kálium-dihidrogén-ortofoszfát-oldatban szuszpendálunk, és az így kapott pH = 4-es keveréket 10 ml 10M nátrium-hidroxid-oldattal pH = 8-ra meglúgosítva feloldjuk. Ezután 1,3 g Acylase 30,000-et adunk hozzá, és a keveréket egy éjszakán át 40°C-on inkubáljuk. A szuszpenziót szobahőmérsékletre hűtjük, a szilárd anyagot szűrővel eltávolítjuk, majd a szűrletet 2M sósav-oldattal pH = 1-re megsavanyítjuk, és kétszer 300 ml etil-acetáttal mossuk. A vizes

részt vákuumban bepároljuk, a kapott félszilárd maradékot 300 ml forró etanollal eldörzsöljük, és a szilárd anyagot szűréssel eltávolítjuk. A lehűtött oldathoz pH = 10 eléréséig 5M nátrium-hidroxid-oldatot, azután 28,6 g (0,131 mol) diterc-butyl-dikar-bonátot adunk, és az oldatot 5M nátrium-hidroxid-oldattal (44 ml) 6 órán át pH = 10-en tartjuk. Ezután a metanolt vákuumban eltávolítjuk, a vizes részt kétszer 500 ml etil-acetáttal mossuk, majd 1M kálium-hidrogén-szulfát-oldattal pH = 3-ra megsavanyítjuk. A keveréket négyszer 500 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat 500 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A nyers terméket etil-acetátból átkristályosítva 11,6 g fehér szilárd anyag alakjában, 23 %-os kihozattal megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

$\alpha_D = -16,0^\circ$ (c = 1, metanol).

Hasonlóképpen állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

82. Közbenső termék: (S)-N-(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil-[b-(4-tiazolil)]-alanin

A 80. Közbenső termékből kapjuk 11 g fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 94 %.

Nagynyomású folyadékkromatográfia: Chirex (D)-penicill-amin; 2mM réz-szulfát; 0,7 ml/perc; retenciós idő: 3,25 perc; 99 % ee.

83. Közbenső termék: (S)-N-(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil-[b-(2-piridin)]-N-metil-amid

5,0 g (18,8 mmol) 81. Közbenső terméket és 2,27 g (19,7 mmol) N-hidroxi-szukcinimidet 200 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldunk, és jeges hűtés közben 4,07 g (19,7 mmol) N,N'-diciklohexil-karbodiimidet adunk hozzá. A reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 6,8 ml (79 mmol) 40 tömeg/térfogat-%-os vizes metil-amin-oldatot adunk hozzá, és további 2 órán át keverjük. A kicsapódott szilárd anyagot leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, és a maradékot 100 ml metilén-dikloridban oldjuk. Az oldatot kétszer 100 ml vízzel, kétszer 100 ml 8 %-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd 100 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk, így megkapjuk a nyers terméket. Ezt oszlopkromatográfiával, eluensként metanol és metilén-diklorid 2 - 5 %-os elegyeit alkalmazva tisztítjuk, így 2,7 g vörös hab alakjában megkapjuk a cím szerinti vegyületet; kihozatal: 51 %.

TLC R_f = 0,38 (1 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

Hasonlóképpen állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

84. Közbenső termék: (S)-N-(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil-L-[b-(4-tiazolil)]-alanin-N-metil-amid

A 82. Közbenső termékből kapjuk 3,0 g fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 64 %.

TLC R_f = 0,46 (5 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

85. Közbenső termék: (R)-N-(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil-penicill-amin-N-metil-amid

14 g (56,1 mmol) (R)-N-(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil-penicill-amint, 7,6 g (56,1 mmol) N-hidroxi-benzotriazolt, 18,9 g (280 mmol) metil-amin-hidrokloridot, 34 ml (308 mmol) N-metil-morfolint, 685 mg (5,6 mmol) 4-(dimetil-amino)-piridint és 11,8 mg (62 mmol) 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot 300 ml vízmentes dimetil-formamidban oldva szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverünk, majd a keveréket 750 ml 10 tömeg/térfogat-%-os citromsav-oldatba öntjük, és háromszor 500 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat kétszer 500 ml 8 %-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd 500 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk, így 12,3 g-ot kapunk a cím szerinti vegyületből; kihozatal: 83 %.

TLC R_f = 0,47 (etil-acetát és hexán 50 %-os elegyében).

Hasonlóképpen állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

86. Közbenső termék: (1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil-5-metil-L-glutámsav-N-metil-amid

(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil-5-metil-L-glutámsavból kapjuk 5,4 g fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 94 %.

TLC R_f = 0,21 (2 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

87. Közbenső termék: (S)-N_α-(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil-N_α-(benzil-oxi)-karbonil-ornitin-N-metil-amid

11,5 g (31,4 mmol) (S)-N_α-(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil-N_α-(benzil-oxi)-karbonil-ornitinből kapjuk 11,0 g fehér szilárd

anyag alakjában; kihozatal: 94 %.

TLC R_f = 0,65 (3 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban)

88. Közberső termék: (S)-N-(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil-
-2-metoxi-fenil-alanin-N-metil-amid

500 mg (1,69 mmol) 78. Közberső termékéből kapjuk 380 mg
fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 73 %.

TLC R_f = 0,55 (5 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban)

89. Közberső termék: (S)-N-(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil-
-b-(3-piridil)-alanin-N-metil-amid

2,0 g (7,5 mmol) 77. Közberső termékéből kapjuk 1,0 g fehér
szilárd anyag alakjában; kihozatal: 48 %.

TLC R_f = 0,42 (5 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban)

90. Közberső termék: (S)-N-(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil-
-b-(4-piridil)-alanin-N-metil-amid

2,0 g (7,5 mmol) 76. Közberső termékéből kapjuk 1,7 g fehér
szilárd anyag alakjában; kihozatal: 81 %.

TLC R_f = 0,38 (5 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban)

91. Közberső termék: (R)-N-(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil-(S-
-metil)-penicill-amin-N-metil-amid

500 mg (1,51 mmol) 85. Közberső terméket 5 ml 2M nátrium-

-hidroxid-oldat és 15 ml metanol elegyében oldunk, és keverés közben cseppenként hozzáadjuk 0,59 ml jód-metán 5 ml metanollal készített oldatát. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük, azután a metanolt vákuumban eltávolítjuk, a maradékot 50 ml vízzel hígítjuk, és háromszor 50 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk, így 540 mg színtelen olaj alakjában, 99 %-os kihozattal megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

TLC R_f = 0,47 (etil-acetát és hexán 50 %-os elegyében).

92. Közbenső termék: (R)-N-(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil-2,2-dimetil-2-metánszulfonil-alanin-N-metil-amid

153 mg (0,55 mmol) 91. közbenső terméket 5 ml metanolban oldunk, és 0°C-on, keverés közben hozzáadunk 1,02 g Oxozont 5 ml vízben szuszpendálva. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd 4 órán át keverjük. Ezután 50 ml vízzel hígítjuk, és háromszor 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 50 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk, így 101 mg színtelen olaj alakjában, 59 %-os kihozattal megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

TLC R_f = 0,35 (etil-acetát és hexán 50 %-os elegyében).

93. Közbenső termék: (R)-N-(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil-2,2-dimetil-2-metánszulfonil-alanin-N-metil-amid

800 mg (2,89 mmol) 91. Közbenső terméket 25 ml metilén-dikloridban oldunk, és 0°C-on, keverés közben hozzáadunk 670 mg 3-klór-perbenzoesavat 25 ml metilén-dikloridban oldunkva. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd egy éjszakán át keverjük. Ezután kétszer 50 ml 10 tömeg/térfogat%-os nátrium-hidrogén-szulfid-oldattal, kétszer 50 ml 8 %-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd 50 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk, így színtelen olaj alakjában megkapjuk a nyers terméket. Ezt gyors oszlopkromatográfiával, eluensként 10 % metanolt tartalmazó metilén-diklorid alkalmazásával tisztítjuk, így 470 mg színtelen olaj alakjában, 55 %-os kihozattal megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

TLC R_f = 0,05 (etil-acetát és hexán 50 %-os elegyében).

94. Közbenső termék: (R)-2,2-Dimetil-2-metánszulfonil-alanin-N-metil-amid-hidroklorid

470 mg (1,61 mmol) 93. Közbenső terméket 25 ml dioxán és 25 ml 2M sósav-oldat elegyében oldunk, és egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az oldatot vákuumban szárásra bepároljuk, majd egy éjszakán át fagyasztószekrényben tároljuk, így 370 mg színtelen gumi alakjában, 100 %-os kihozattal megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

TLC R_f = 0,06 (1 % trietil-amint és 10 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

Hasonlóképpen állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

95. Közbenső termék: (R)-2,2-Dimetil-2-metánszulfonil-alanin-N-metil-amid-hidroklorid

300 mg (0,97 mmol) 92. Közbenső termékből kapjuk 210 mg színtelen hab alakjában; kihozatal: 100 %.

TLC R_f = 0,10 (1 % trietil-amint és 10 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

96. Közbenső termék: (R)-penicill-amin-N-metil-amid-hidroklorid

300 mg (1,14 mmol) 85. Közbenső termékből kapjuk 230 mg színtelen hab alakjában; kihozatal: 100 %.

TLC R_f = 0,13 (1 % trietil-amint és 10 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

97. Közbenső termék: (S)-b-(3-Piridil)-alanin-N-metil-amid-dihidroklorid

1,2 g (4,29 mmol) 89. Közbenső termékből kapjuk 1,1 g fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 100 %.

TLC R_f = 0,05 (1 % trietil-amint és 10 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

98. Közbenső termék: (S)-b-(4-Piridil)-alanin-N-metil-amid-dihidroklorid

1,6 g (5,73 mmol) 90. Közbenső termékből kapjuk 1,45 g fehér

szilárd anyag alakjában; kihozatal: 100 %.

TLC R_f = 0,08 (1 % trietil-amint és 10 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

99. Közbenső termék: (S)-b-(2-Piridil)-alanin-N-metil-amid-dihidroklorid

1,4 g (5,01 mmol) 83. Közbenső termékből kapjuk 1,27 g fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 100 %.

TLC R_f = 0,13 (1 % trietil-amint és 10 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

100. Közbenső termék: (S)-b-(4-Tiazolil)-alanin-N-metil-amid-hidroklorid

1,0 g (3,5 mmol) 84. Közbenső termékből kapjuk 730 mg fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 94 %.

TLC R_f = 0,21 (1 % trietil-amint és 10 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

101. Közbenső termék: (R)-(S-Metil)-penicill-amin-N-metil-amid-trifluor-acetát

2 ml Trifluor-ecetsavat tartalmazó 4 ml metilén-dikloridban 200 mg (0,72 mmol) 91. közbenső terméket oldunk, és az oldatot egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, a trifluor-ecetsavból esetleg jelenlévő felesleget háromszor 20 ml heptánnal végzett azeotrop desztill-

lációval eltávolítjuk, így 196 mg színtelen hab alakjában, 94 %-os kihozattal megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

TLC R_f = 0,32 (1 % trietil-amint és 10 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

Hasonlóképpen állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

102. Közbenső termék: (S)-2-(Metoxi-fenil)-alanin-N-metil-amid-trifluor-acetát

200 mg (0,65 mmol) 88. Közbenső termékből kapjuk 209 mg halványsárga hab alakjában; kihozatal: 100 %.

TLC R_f = 0,25 (1 % trietil-amint és 10 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

103. Közbenső termék: (S)-5-Metil-glutámsav-N-metil-amid-trifluor-acetát

707 mg (2,58 mmol) 86. Közbenső termékből kapjuk 728 mg fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 98 %.

TLC R_f = 0,37 (1 % trietil-amint és 10 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

104. Közbenső termék: (S)-N^α-(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil-ornitin-N-metil-amid

11 g (29 mmol) 87. Közbenső terméket etanolban, 1 g 10 %-os, aktívszáron megkötött palládium jelenlétében, szobahőmérsékleten, atmoszferikus nyomáson egy éjszakán át hidrogénezünk. A katalizá-

tort hyflo betéten végzett szűréssel eltávolítjuk, a szűrletet vákuumban bepároljuk, így 2,6 g színtelen olaj alakjában, 36 %-os kihozattal megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

TLC R_f = 0,37 (5 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

105. Közbenső termék: N-(Fenil-metoxi)-karbonil-(S-metil)-L-ciszteinil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

8,9 g (50 mmol) L-Fenil-alanin-N-metil-amidot, 13,8 g (50 mmol) 69. közbenső terméket és 8,1 g (60 mmol) N-hidroxi-benzotriazolt 100 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldunk, keverés közben hozzáadunk 10,5 g (55 mmol) EDC-t, és egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a keveréket 300 ml 1M sósav-oldattal kezeljük, majd négyszer 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat kétszer 200 ml 8 %-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 200 ml vízzel, majd 200 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk, így 16,5 g fehér szilárd anyag alakjában, 75 %-os kihozattal megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

TLC R_f = 0,47 (10 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

106. Közbenső termék: N-(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil-(S)-propil-glicinil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

5 g (23 mmol) 71. Közbenső termékből és 4,1 g (23 mmol) L-fenil-alanin-N-metil-amidból kapjuk 7,72 g fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 89 %.

TLC R_f = 0,48 (10 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

107. Közbenső termék: N-(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil-L-leucil-L-terc-leucin-N-metil-amid

13,07 g (56 mmol) N-(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil-L-leucinből és 8,11 g (56 mmol) L-terc-leucin-N-metil-amidból kapjuk 15,77 g fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 79 %.

TLC R_f = 0,25 (5 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

108. Közbenső termék: N-(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil-(S)-(S-metil)-ciszteinil-L-terc-leucin-N-metil-amid

6,64 g (28 mmol) 70. Közbenső termékből és 4,07 g (28 mmol) L-terc-leucin-N-metil-amidból kapjuk 4,26 g fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 42 %.

TLC R_f = 0,40 (10 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

109. Közbenső termék: N-(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil-(S)-(O-metil)-szerinil-L-terc-leucin-N-metil-amid

7,48 g (34 mmol) 72. Közbenső termékből és 4,92 g (34 mmol) L-terc-leucin-N-metil-amidból kapjuk 4,26 g fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 42 %.

TLC R_f = 0,40 (10 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

110. Közbenső termék: N-(Fenil-metoxi)-karbonil-L-valinil-N-(1,1-dimetil-etoxi)-karbonil-L-ornitin-N-metil-amid

2,6 g (10,6 mmol) 104. Közbenső termékből és 2,82 g (11,2

mmol) N-(Fenil-metoxi)-karbonil-L-valinból kapjuk 3,0 g fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 61 %.

TLC R_f = 0,32 (5 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

111. Közbenső termék: (S-Metil)-L-ciszteinil-L-fenil-alanin-
-N-metil-amid

2,0 g (4,65 mmol) 105. közbenső terméket 10 ml metilén-dikloridban oldva 18,6 ml 25 %-os ecetsavas hidrogén-bormid-oldattal kezelünk, és szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezután 10 ml vizet adunk hozzá, és a keveréket háromszor 15 ml metilén-dikloriddal átmossuk. A vizes fázist 5M nátrium-hidroxid-oldattal pH = 14-re meglúgosítjuk, majd négyszer 30 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 30 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk, így 1,22 g fehér szilárd anyag alakjában, 88 %-os kihozattal megkapjuk a cím szerinti vegyületet. TLC R_f = 0,31 (metanol 10 %-os metilén-dikloridos oldatában).

112. Közbenső termék: L-Vanilil-N_α-(1,1-dimetil-etoxi)-
-karbonil-L-ornitin-N-metil-amid

3,0 g (6,5 mmol) 110. Közbenső terméket 100 ml etanolban, 300 mg 10 %-os, aktívszénen megkötött palládium jelenlétében szobahőmérsékleten, atmoszferikus nyomáson egy éjszakán át hidrogénezünk. A katalizátort hyflo betéten végzett szűréssel eltávolítjuk, a szűrletet vákuumban bepároljuk, így 2,2 g fehér szilárd anyag alakjában, 99 %-os kihozattal megkapjuk a cím

szerinti vegyületet.

TLC R_f = 0,26 (10 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

113. Közbenső termék: (S)-Propil-glicinil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

5,36 g (14,2 mmol) 106. Közbenső terméket 250 ml dioxán és 250 ml 2M sósav-oldat elegyében oldunk, és az oldatot egy éjszaka át szobahőmérsékleten keverjük, majd szárazra bepároljuk. A maradékként kapott fehér szilárd anyagot 200 ml vízben oldjuk, háromszor 100 ml metilén-dikloriddal extraháljuk, azután 2M nátrium-hidroxid-oldattal pH = 10-re meglúgosítjuk, és négyszer 100 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 100 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, és vákuumban bepároljuk, így 1,45 g fehér szilárd anyag alakjában, 37 %-os kihozattal megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

TLC R_f = 0,29 (10 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

Hasonlóképpen állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

114. Közbenső termék: (S)-(S-metil)-ciszteinil-L-terc-leucin-N-metil-amid

A 108. Közbenső termékből kapjuk 3,5 g fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 97 %.

TLC R_f = 0,45 (10 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

115. Közbenső termék: (S)-(O-metil)-szerinil-L-terc-leucin-N-metil-amid

A 109. Közbenső termékből kapjuk 2,7 g fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 98 %.

TLC R_f = 0,40 (10 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

116. Közbenső termék: L-Leucil-L-terc-leucin-N-metil-amid

A 107. Közbenső termékből kapjuk 11,2 g fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 998 %.

TLC R_f = 0,57 (10 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

117. Közbenső termék: (R)-2-Bróm-5-ftálimido-pentánsav

35 g (0,208 mol) D-orintin-hidrokloridot 350 ml vízben oldunk, és az oldatot 16,6 g (0,104 mol) réz(II)-szulfáttal kezeljük. Ezután pH = 3-ig 5M kálium-hidroxid-oldatot (körülbelül 40 ml), majd 45,5 g (0,208 mol) N-karboetoxi-ftálimidet adunk hozzá, és a pH-t 5M kálium-hidroxid-oldattal (körülbelül 55 ml) 9 és 10 közötti értéken tartjuk. Két óra múlva pH = 0,4-ig 48 %-os hidrogén-bromid-oldatot (körülbelül 77 ml) adunk hozzá, és a kivált csapadékot szűréssel eltávolítjuk. A szűrletet 5°C alatti hőmérsékletre hűtjük, további 152 ml hidrogén-bromid-oldatot és 59 g (0,5 mol) kálium-bromidot adunk hozzá, majd 45 perc alatt cseppenként hozzáadunk 28,6 g nátrium-nitritet 175 ml vízben oldva, miközben a hőmérsékletet továbbra is 5°C alatt tartjuk. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Ezután a kivált csapadékot leszűrjük, 400 ml etil-acetátban oldjuk, kétszer 200 ml vízzel és 200 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepá-

roljuk. Így módon 40,6 g krémszínű szilárd anyag alakjában, 47 %-os kihozattal megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

TLC R_f = 0,80 (10 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

118. Közbenső termék: (S)-2-Bróm-5-ftálimido-pentánsav

20 g (0,118 mol) L-orintin-hidrokloridból kapjuk 22 g krémszínű szilárd anyag alakjában; kihozatal: 57 %.

TLC R_f = 0,80 (10 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

119. Közbenső termék: (S)-Acetil-merkaptó-5-ftálimido-pentánsav

A fenti módon állítjuk elő 39,9 g (0,11 mol) 117. közbenső termékből. 35,6 g halvány narancsszínű olajat kapunk; kihozatal: 99 %.

TLC R_f = 0,24 (heptán és etil-acetát 50 %-os elegyében).

120. Közbenső termék: (R)-Acetil-merkaptó-5-ftálimido-pentánsav

A fenti módon állítjuk elő 20 g (56 mmol) 118. közbenső termékből. 17,7 g halvány narancsszínű olajat kapunk; kihozatal: 99 %.

TLC R_f = 0,24 (heptán és etil-acetát 50 %-os elegyében).

121. Közbenső termék: (RS)-2-Acetil-merkaptó-5-ftálimido-pentanoil-L-leucin-1,1-dimetil-etil-észter

3,64 g (19 mmol) L-Leucin-1,1-dimetil-etil-észtert, 2,62 g (19,4 mmol) N-hidroxi-benzotriazolt, 2,51 ml (18 mmol) trietil-amint és 5,94 g (18,5 mmol) 15. közbenső terméket 200 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldunk. A reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 100 ml víz és 100 ml etil-acetát között megosztjuk. A vizes részt kétszer 50 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves extraktumokat kétszer 100 ml vízzel, majd 100 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékként kapott színtelen olajat oszlop-kromatográfiával, eluensként hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyét alkalmazva tisztítjuk, így 6,6 g fehér szilárd anyag alakjában, 77 %-os kihozattal megkapjuk a cím szerinti vegyületet, amely a diasztereomerek 1:1 arányú keveréke.

TLC R_f = 0,42 (hexán és etil-acetát 1:1 arányú elegyében).

122. Közbenső termék: (RS)-2-Acetil-merkaptó-5-ftálimido-
-pentanoil-L-leucin

3,0 g (6,1 mmol) 121 Közbenső terméket 40 ml metilén-dikloridban oldunk, keverés közben 9,0 ml (115 mmol) trifluor-ecetsavat adunk hozzá, és reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük. Ezután vákuumban bepároljuk, a trifluor-ecetsav feleslegét heptánnal végzett azeotrop desztillációval eltávolítjuk, így 2,48 g színtelen hab alakjában, 94 %-os kihozattal megkapjuk a cím szerinti vegyületet, amely a diasztereomerek 1:1 arányú keveréke.

TLC R_f = 0,42 (etil-acetát és hexán 3:2 arányú elegyében).

123. Közbenső termék: (RS)-2-Acetil-merkaptó-4-szukcinimido-
-butánsav

A 36. közbenső termékre leírt módon állítjuk elő.

TLC R_f = 0,42 (ecetsav, etil-acetát és hexán 0,1:1:1 arányú elegyében).

124. Közbenső termék: (S-metil)-L-ciszteinil-L-triptofán-N-
-metil-amid

A 111. közbenső termékre leírt módon állítjuk elő.

TLC R_f = 0,45 (etil-acetát és hexán 1:1 arányú elegyében).

125. Közbenső termék: (RS)-2-[(1,1-dimetil-etil)-merkaptol]-
-3-ftálimido-propánsav

A 43. közbenső termékre leírt módon állítjuk elő.

TLC R_f = 0,48 (ecetsav, etil-acetát és hexán 0,1:1:1 arányú elegyében).

Az itt következő példákban a találmány szerinti késztermékek előállítását mutatjuk be.

1. Példa: (RS)-N-[2,3-bisz(acetil-merkaptó)-propanoil]-L-
-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

209 mg 14. Közbenső terméket, 274 mg L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amidot és 153 mg N-hidroxi-benzotriazolt 10 ml vízmen-

tes tetrahidrofuranban oldunk, 0°C-on 198 mg EDC-t adunk hozzá, és ezen a hőmérsékleten addig keverjük, míg az 5% metanolt tartalmazó metilén-dikloridban végzett TLC azt nem mutatja, hogy az összes kiindulási anyag elfogyott (72 óra). Ezután az oldószert elpárologtatjuk, és a maradékot 35 ml 1M sósav-oldat és 50 ml etil-acetát között megosztjuk. A szerves réteget elválasztjuk, kétszer 200 ml nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd kétszer 20 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Az így kapott a nyers terméket oszlopkromatográfiával, eluensként metanol 2 - 5 %-os metilén-dikloridos oldatait alkalmazva tisztítjuk, így 264 mg színtelen szilárd anyag alakjában megkapjuk a cím szerinti vegyületet. TLC $R_f = 0,25$ (2 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

Hasonlóképpen állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

2. Példa: (RS)-N-[2,4-bisz(acetil-merkaptó)-butanoil]-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

870 mg (3,7 mmol) 15. Közbenső termékből és 1,07 g (3,7 mmol) L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amidból kapjuk 1,4 g fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 74 %.

$C_{24}H_{35}N_3O_5S_2$ [509,7]; $[MH^+ = 510]$.

3. Példa: (RS)-N-[2,5-bisz(acetil-merkaptó)-pentanoil]-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

906 mg (3,6 mmol) 16. Közbenső termékből és 1,06 g (3,6 mmol) L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amidból kapjuk 1,5 g fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 74 %.

$C_{25}H_{37}N_3O_5S_2$ [523,7]; $[MH^+ = 524]$.

4. Példa: (RS)-N-[2,6-bisz(acetil-merkaptó)-hexanoil]-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

895 mg (3,4 mmol) 17. Közbenső termékből és 991 mg (3,4 mmol) L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amidból kapjuk 1,4 g fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 74 %.

$C_{26}H_{39}N_3O_5S_2$ [537,75]; $[MH^+ = 538]$.

5. Példa: (RS)-N-[2-(Acetil-merkaptó)-3-metoxi-karbonil-propanoil]-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

0,26 g 4. Közbenső termékből kapjuk 0,33 g szintelen szilárd anyag alakjában.

$C_{23}H_{33}N_3O_6S$ [479,6]; $[MH^+ = 480]$.

6. Példa: (RS)-N-[2-(Acetil-merkaptó)-4-metoxi-karbonil-butanoil]-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

0,40 g 5. Közbenső termékből kapjuk 0,67 g szintelen szilárd anyag alakjában.

$C_{24}H_{35}N_3O_6S$ [493,6]; $[MH^+ = 494]$.

7. Példa: (RS)-N-[2-(Acetil-merkaptó)-5-metoxi-karbonil-

-pentanoil]-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

0,9 g 6. Közbenső termékből kapjuk 1,1 g színtelen szilárd anyag alakjában.

$C_{25}H_{37}N_3O_6S$ [507,6]; $[MH^+ = 508]$.

8. Példa: (RS)-N-[2-(Acetil-merkaptó)-4-metoxi-karbonil-hexanoil]-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

0,95 g 7. Közbenső termékből kapjuk 1,0 g színtelen szilárd anyag alakjában.

$C_{26}H_{39}N_3O_6S$ [521,6]; $[MH^+ = 522]$.

9. Példa: (RS)-N-[2-(Acetil-merkaptó)-5-ftálimido-pentanoil]-L-leucil-L-triptofán-N-metil-amid

730 mg 36. Közbenső termékből és 700 mg L-leucil-L-triptofán-N-metil-amidból kapjuk 1,0 g halványsárga hab alakjában; kihozatal: 74 %.

$C_{33}H_{39}N_5O_6S$ [633,7]; $[MH^+ = 634]$.

10. Példa: (RS)-N-[2-(Acetil-merkaptó)-6-metoxi-karbonil-hexanoil]-L-leucil-triptofán-N-metil-amid

375 mg 7. Közbenső termékből és 500 mg L-leucil-L-triptofán-N-metil-amidból kapjuk 440 mg halványsárga hab alakjában; kihozatal: 52 %.

$C_{28}H_{40}N_4O_6S$ [560,7]; $[MH^+ = 561]$.

11. Példa: (RS)-N-[2-(Acetil-merkaptó)-5-ftálimido-penta-
noil]-L-valinil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

232 mg 36. Közbenső termékből és 200 mg L-valinil-L-fenil-
-alanin-N-metil-amidból kapjuk 230 mg fehér szilárd anyag alakjá-
ban; kihozatal: 55 %.

$C_{30}H_{36}N_4O_6S$ [580,7]; $[MH^+ = 581]$.

12. Példa: (RS)-N-[2-(Acetil-merkaptó)-6-metoxi-karbonil-
-hexanoil]-L-valinil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

179 mg 7. Közbenső termékből és 200 mg L-valinil-L-fenil-
-alanin-N-metil-amidból kapjuk 200 mg fehér szilárd anyag alakjá-
ban; kihozatal: 562 %.

$C_{25}H_{37}N_3O_6S$ [507,6]; $[MH^+ = 508]$.

13. Példa: (RS)-N-[2-(Acetil-merkaptó)-2-(3-ftálimido-fenil)-
-acetil]-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

690 mg 37. Közbenső termékből és 200 mg L-leucil-L-fenil-
-alanin-N-metil-amidból kapjuk 927 mg fehér szilárd anyag alakjá-
ban; kihozatal: 88 %.

$C_{34}H_{36}N_4O_6S$ [628,8]; $[MH^+ = 629]$.

14. Példa: (RS)-N-{2-(Acetil-merkaptó)-2-[3-cisz-(ftálimi-
do-ciklopentil)]-acetil}-L-leucil-L-fenil-alanin-N-me-
til-amid

140 mg (0,4 mmol) 38. Közbenső termékből és 117 mg (0,4 mmol) L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amidból kapjuk 197 mg őz-barna hab alakjában a négy diasztereomer 1:1:1:1 arányú keverékeként; kihozatal: 79 %.

$C_{33}H_{40}N_4O_6S$ [620,8]; $[MH^+ = 621]$.

15. Példa: N-(2-(Acetil-merkaptó)-2-[3-transz-(ftálimido)-ciklopentil)]-acetil}-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

235 mg (0,7 mmol) 39. Közbenső termékből és 197 mg (0,7 mmol) L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amidból kapjuk 358 mg barna hab alakjában a négy diasztereomer 1:1:1:1 arányú keverékeként; kihozatal: 79 %.

$C_{33}H_{40}N_4O_6S$ [620,8]; $[MH^+ = 621]$.

16. Példa: (S)-N-[2-(Acetil-merkaptó)-5-ftálimido]-penta-noil-L-leucil-(S)-terc-leucin-N-metil-amid

13,8 g (43 mmol) 119. és 116 mg (44 mmol) 116. közbenső termékből kapjuk 11,6 g fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 48 %.

$C_{28}H_{40}N_4O_6S$ [560,7]; $[MH^+ = 561]$.

17. Példa: (S)-N-[2-(Acetil-merkaptó)-5-ftálimido]-penta-noil-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

10 g (31 mmol) 119. Közbenső termékből és 9,0 g (31 mmol)

L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amidból kapjuk 10,5 g fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 57 %.

$C_{31}H_{38}N_4O_6S$ [594,7]; $[MH^+ = 595]$.

18. Példa: (R)-N-[2-(Acetil-merkaptó)-5-ftálimido]-penta-
noil-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

1,0 g (3,1 mmol) 120. Közbenső termékből és 900 mg (3,1 mmol) L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amidból kapjuk 885 mg fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 48 %.

$C_{31}H_{38}N_4O_6S$ [594,7]; $[MH^+ = 595]$.

19. Példa: (S)-N-[2-(Acetil-merkaptó)-5-ftálimido]-penta-
noil-L-leucil-triptofán-N-metil-amid

411 mg (1,28 mmol) 119. Közbenső termékből és 423 mg (1,28 mmol) L-leucil-L-triptofán-N-metil-amidból kapjuk 330 mg fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 41 %.

$C_{33}H_{39}N_5O_6S$ [633,7]; $[MH^+ = 634]$.

20. Példa: (RS)-N-[2-(Acetil-merkaptó)-5-ftálimido]-penta-
noil-(S-metil)-L-ciszteinil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

326 mg (1 mmol) 36. és 350 mg (1 mmol) 114. közbenső termékből kapjuk 380 mg fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 64 %.

$C_{29}H_{34}N_4O_6S_2$ [698,7]; $[MH^+ = 599]$.

21. Példa: (RS)-N-[2-(Acetil-merkaptó)-5-ftálimido]-penta-

noil-(S)-propil-glicinil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

145 mg (0,52 mmol) 113. és 168 mg (0,52 mmol) 36. közbenső termékből kapjuk 160 mg fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 53 %.

$C_{30}H_{36}N_4O_6S$ [580,7]; $[MH^+ = 581]$.

22. Példa: (RS)-N-[2-(Acetil-merkaptó)-5-ftálimido]-penta-
noil-L-valinil-N-(1,1-dimetil-etoxi)-karbonil-L-orni-
tin-N-metil-amid

508 mg (1,47 mmol) 112. és 491 mg (1,53 mmol) 36. közbenső termékből kapjuk 687 mg fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 72 %.

$C_{31}H_{45}N_5O_8S$ [647,8]; $[MH^+ = 648]$.

23. Példa: (RS)-N-[2-(Acetil-merkaptó)-5-ftálimido]-penta-
noil)-L-valinil-L-ornitin-N-metil-amid-trifluor-acetát

2 ml Ecetsavat tartalmazó 20 ml metilén-dikloridban 585 mg (0,90 mmol) 22. közbenső terméket oldunk, és az oldatot egy éjszakán át keverjük. Ezután az oldatot vákuumban bepároljuk, a trifluor-ecetsav feleslegét háromszor 20 ml heptánnal végzett azeotrop desztillációval eltávolítjuk, így 596 mg piszkosfehér szilárd anyag alakjában, 99 %-os kihozattal megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

$C_{26}H_{38}N_5O_6S_2$ [548,7]; $[MH^+ = 549]$.

24. Példa: (RS)-N-[2-(Acetil-merkaptó)-5-ftálimido]-penta-
noil)-L-valinil-Nd-(acetyl-L-ornitin)-N-metil-amid

205 mg (0,31 mmol) 23. példa szerinti vegyületet és 0,134 ml (0,31 mmol) N-metil-morfolint 20 ml vízmentes metilén-dikloridban oldunk, és 0°C-on, keverés közben 0,024 ml (0,34 mmol) acetyl-
-kloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérséklet-
re felmelegedni, 1 órán át keverjük, majd 20 ml metilén-diklorid-
dal hígítjuk, és 20 ml 2M sósav-oldattal, 20 ml 8 %-os nátrium-
-hidrogén-karbonát-oldattal, 20 ml vízzel, majd 20 ml nátrium-
-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vá-
kuumban színtelen habbá bepároljuk. Ezt oszlopkromatográfiával,
eluensként metanol 3 - 5 %-os metilén-dikloridos oldatait alkal-
mazva tisztítjuk, így 30 mg fehér szilárd anyag alakjában, 17 %-
-os kihozattal megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

$C_{28}H_{41}N_5O_7S$ [647,8]; $[MH^+]=648$.

25. Példa: (RS)-N-[2-(Acetil-merkaptó)-4-ftálimido-buta-
noil]-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

A 40. közbenső termékből 0,5 g-ot 10 ml metanolban szusz-
pendálunk, keverés közben hozzáadunk 98 mg kálium-tiolacetátot
2 ml metanolban oldva, a reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsék-
leten keverjük, majd visszafolyató hűtő alatt 6 órán át forral-
juk. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a
maradékot 50 ml víz és 150 ml metilén-diklorid között megoszt-
juk. A rétegeket elválasztjuk, a szerves réteget nátrium-szulfá-
ton szárítjuk, leszűrjük, és bepároljuk. Az így kapott nyers

terméket oszlopkromatográfiával, eluensként etil-acetát és metilén-diklorid 1:1 arányú elegyét alkalmazva tisztítjuk, így 270 mg színtelen szilárd anyag alakjában megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

TLC R_f = 0,30 (etil-acetát és metilén-diklorid 50 %-os elegyében).

Hasonlóképpen állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

26. Példa: (RS)-N-[2-(Acetil-merkaptó)-4-ftálimido-butanóil]-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

0,50 g 41. Közbenső termékből kapjuk 0,42 g csaknem színtelen szilárd anyag alakjában.

TLC R_f = 0,20 (etil-acetát és metilén-diklorid 50 %-os elegyében).

27. Példa: (RS)-N-[2-(Acetil-tio)-6-ftálimido-hexanoil]-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

0,50 g 42. Közbenső termékből kapjuk 0,39 g halványsárga szilárd anyag alakjában.

TLC R_f = 0,31 (etil-acetát és metilén-diklorid 50 %-os elegyében).

28. Példa: (RS)-N-[2-(Acetil-merkaptó)-5-ftálimido]-penta-noil-L-leucil-L-[β -(4-tiazolil)]-alanin-N-metil-amid

222 mg (0,51 mmol) 122. Közbenső terméket, 76 mg (0,56 mmol) N-hidroxi-benzotriazolt, 75 ml (0,53 mmol) trietil-amint és 113 mg (0,51 mmol) 100. közbenső terméket 30 ml vízmentes tetra-

hidrofuránban oldunk, és keverés közben 107 mg (0,56 mmol) EDC-t adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 20 ml víz és 20 ml etil-acetát között megosztjuk. A vizes részt kétszer 20 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített extraktumokat kétszer 50 ml vízzel, majd 50 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Az így kapott halványsárga olajat oszlopkromatográfiával, eluensként metilén-diklorid és metanol 98:2 arányú elegyét alkalmazva tisztítjuk, így 170 mg fehér szilárd anyag alakjában, 55 %-os kihozattal megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

$C_{28}H_{35}N_5O_6S_2$ [601,7]; $[MH^+ = 602]$

Hasonlóképpen állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

29. Példa: (RS)-N-[2-(Acetil-merkaptó)-5-ftálimido]-penta-
noil-L-leucil-L-[β-(2-piridil)]-alanin-N-metil-amid

122. és 99. közbenső termékből kapjuk 277 mg fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 67 %.

$C_{30}H_{37}N_5O_6S$ [595,7]; $[MH^+ = 596]$.

30. Példa: (RS)-N-[2-(Acetil-merkaptó)-5-ftálimido]-penta-
noil-L-leucil-L-[β-(3-piridil)]-alanin-N-metil-amid

122. és 97. közbenső termékből kapjuk 50 mg fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 12 %.

$C_{30}H_{37}N_5O_6S$ [595,7]; $[MH^+ = 596]$.

31. Példa: (RS)-N-[2-(Acetil-merkaptó)-5-ftálimido]-penta-
noil-L-leucil-L-[β-(4-piridil)]-alanin-N-metil-amid

122. és 98. közbenső termékből kapjuk 310 mg fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 77 %.

$C_{30}H_{37}N_5O_6S$ [595,7]; $[MH^+ = 596]$.

32. Példa: (RS)-N-[2-(Acetil-merkaptó)-5-ftálimido]-penta-
noil-L-leucil-5-metil-L-glutámsav-N-metil-amid

122. és 103. közbenső termékből kapjuk 201 mg fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 49 %.

$C_{28}H_{38}N_4O_8S$ [590,3]; $[MH^+ = 591]$.

33. Példa: (RS)-N-[2-(Acetil-merkaptó)-5-ftálimido]-penta-
noil-L-leucil-(S)-(2-metoxi-fenil)]-alanin-N-metil-amid

122. és 102. közbenső termékből kapjuk 150 mg fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 37 %.

$C_{32}H_{40}N_4O_7S$ [624,8]; $[MH^+ = 625]$.

34. Példa: (RS)-N-[2-(Acetil-merkaptó)-5-ftálimido]-penta-
noil-L-leucil-(R)-penicill-amin-N-metil-amid

122. és 96. közbenső termékből kapjuk 230 mg fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 35 %.

$C_{27}H_{38}N_4O_6S_2$ [578,8]; $[MH^+ = 579]$.

35. Példa: (RS)-N-[2-(Acetil-merkapto)-5-ftálimido]-penta-
noil-L-leucil-(R)-(S-metil)-penicill-amin-N-metil-amid

122. és 101. közbenső termékből kapjuk 400 mg fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 35 %.

$C_{28}H_{40}N_4O_6S_2$ [592,8]; $[MH^+ = 593]$.

36. Példa: (RS)-N-[2-(Acetil-merkapto)-5-ftálimido]-penta-
noil-L-leucil-(R)-(2,2-dimetil-2-metánszulfonil)-ala-
nin-N-metil-amid

122. és 95. közbenső termékből kapjuk 380 mg fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 66 %.

$C_{28}H_{40}N_4O_8S_2$ [624,8]; $[MH^+ = 625]$.

37. Példa: (RS)-N-[2-(Acetil-merkapto)-5-ftálimido]-penta-
noil-L-leucil-(R)-(2,2-dimetil-2-metánszulfonil)-ala-
nin-N-metil-amid

122. és 94. közbenső termékből kapjuk 360 mg fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 37 %.

$C_{28}H_{40}N_4O_7S_2$ [608,8]; $[MH^+ = 609]$.

38. Példa: (RS)-N-[2-(Acetil-merkapto)-5-ftálimido]-penta-
noil-L-leucil-(S)-terc-leucin-N-metil-amid

122. Közbenső termékből és terc-leucin-N-metil-amid-hidro-kloridból kapjuk 120 mg fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal:

25 %.

$C_{28}H_{40}N_4O_6S_2$ [560,7]; $[MH^+ = 561]$.

39. Példa: (RS)-N-(2-Merkapto-5-acetil-amino-pentanoil)-L-leucil-(S)-terc-leucin-L-fenil-alanin-N-metil-amid

203 mg (0,328 mmol) 57. Közbenső terméket és 0,23 ml (3,28 mmol) 2-merkapto-etanol metanolban oldva 0°C-ra hűtünk, és keverés közben hozzáadunk 0,82 ml 0,4M nátrium-hidroxid-oldatot. 15 perc múlva 0,5 ml ecetsavat adunk hozzá, majd az oldószereket vákuumban eltávolítjuk. A sárga olajos maradékhoz 20 ml dietil-étert adunk, és a kivált csapadékot leszűrjük. Az így kapott nyers tiolszármazékot oszlopkromatográfiával, eluensként 5 % metanol tartalmazó metilén-diklorid alkalmazásával tisztítjuk, így 86 mg fehér szilárd anyag alakjában, 56 %-os kihozattal megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

$C_{23}H_{36}N_4O_4S$ [464,6]; $[MH^+ = 465]$.

Hasonlóképpen állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

40. Példa: (RS)-N-(2-Merkapto-5-benzoil-amino-pentanoil)-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

400 mg (0,59 mmol) 58. Közbenső termékből kapjuk 175 mg fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 59 %.

$C_{28}H_{38}N_4O_4S$ [526,7]; $[MH^+ = 527]$.

41. Példa: (RS)-N-(2-Merkapto-5-szukcinimido-pentanoil)-L-

-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

600 mg (0,91 mmol) 59. Közbenső termékből kapjuk 147 mg fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 32 %.

$C_{25}H_{36}N_4O_5S$ [504,7]; $[MH^+ = 505]$.

42. Példa: (RS)-N-(2-Merkapto-5-metánszulfonil-amino-pentanoil)-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

600 mg (1,0 mmol) 60. Közbenső termékből kapjuk 262 mg fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 57 %.

$C_{22}H_{36}N_4O_5S_2$ [500,7]; $[MH^+ = 501]$.

43. Példa: (RS)-N-(2-Merkapto-5-benzolszulfonil-amino-pentanoil)-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

500 mg (0,7 mmol) 61. Közbenső termékből kapjuk 221 mg fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 56 %.

$C_{27}H_{36}N_4O_5S_2$ [500,7]; $[MH^+ = 501]$.

44. Példa: (RS)-N-[2-Merkapto-5-(4-piridil-karbonil)-amino-pentanoil)-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

330 mg (0,48 mmol) 61. Közbenső termékből kapjuk 115 mg fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 22 %.

$C_{27}H_{37}N_5O_4S$ [527,7]; $[MH^+ = 528]$.

45. Példa: (RS)-N-[2-Merkapto-5-(3-piridil-karbonil)-amino-

-pentanoil)-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

200 mg (0,29 mmol) 65. Közberső termékből kapjuk 34 mg fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 22 %.

$C_{27}H_{37}N_5O_4S$ [527,7]; $[MH^+]=528$.

46. Példa: (RS)-N-[2-Merkapto-5-(2-piridil-karbonil)-amino-
-pentanoil)-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

150 mg (0,22 mmol) 66. Közberső termékből kapjuk 60 mg fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 52 %.

$C_{27}H_{37}N_5O_4S$ [527,7]; $[MH^+]=528$.

47. Példa: (RS)-N-[2-Merkapto-5-(3-pirazinil-karbonil)-ami-
no-pentanoil)-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

100 mg (0,15 mmol) 67. Közberső termékből kapjuk 30 mg fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 38 %.

$C_{26}H_{36}N_6O_4S$ [528,7]; $[MH^+]=529$.

48. Példa: (RS)-N-[2-Merkapto-5-(3-pirazinil-karbonil)-ami-
no-pentanoil)-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

110 mg (0,18 mmol) 28. példa szerinti vegyületet 10 ml metanolban oldunk, 0°C-on hozzáadunk 0,5 ml tömény ammónium-hidroxid-oldatot, majd 3 órán át keverjük. Ezután a keveréket 10 ml vízzel hígítjuk, 2M sósav-oldattal megsavanyítjuk, és háromszor 20 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves ex-

traktumokat nátrium-szulfáton szárítjuk, majd leszűrjük. Az így kapott nyers terméket oszlopkromatográfiával, eluensként 2 % metanolt tartalmazó metilén-diklorid alkalmazásával tisztítjuk, így 71 mg színtelen szilárd anyag alakjában, 71 %-os kihozattal megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

$C_{26}H_{33}N_5O_5S_2$ [559,7]; $[MH^+ = 558]$.

Hasonlóképpen állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

49. Példa: (RS)-N-(2-Merkapto-5-ftálimido)-pentanoil-L-leucil-L-[β -(2-piridil)]-alanin-N-metil-amid

A 29. példa szerinti vegyületből kapjuk 75 mg fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 80 %.

$C_{28}H_{35}N_5O_5S$ [553,7]; $[MH^+ = 554]$.

50. Példa: (RS)-N-(2-Merkapto-5-ftálimido)-pentanoil-L-leucil-5-metil-L-glutámsav-N-metil-amid

A 32. példa szerinti vegyületből kapjuk 68 mg fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 68 %.

$C_{26}H_{36}N_4O_7S$ [548,6]; $[MH^+ = 549]$.

51. Példa: (RS)-N-(2-Merkapto-5-ftálimido)-pentanoil-L-leucil-(R)-S-metil-penicill-amin-N-metil-amid

A 35. példa szerinti vegyületből kapjuk 160 mg fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 70 %.

$C_{26}H_{38}N_4O_5S_2$ [550,8]; $[MH^+ = 551]$.

52. Példa: (RS)-N-(2-Merkapto-5-ftálimido)-pentanoil-L-leucil-(S)-terc-leucin-N-metil-amid

A 16. példa szerinti vegyületből kapjuk 8,12 g fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 80 %.

$C_{26}H_{38}N_4O_5S$ [518,7]; $[MH^+ = 519]$.

53. Példa: (RS)-N-(2-Merkapto-5-ftálimido)-pentanoil-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

A 17. példa szerinti vegyületből kapjuk 2,7 g fehér szilárd anyag alakjában; kihozatal: 67 %.

$C_{29}H_{36}N_4O_5S$ [552,7]; $[MH^+ = 553]$.

54. Példa: (RS)-N-(2,3-Dimerkapto-propanoil)-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

Az 1. példa szerinti vegyületből kapjuk 76 mg színtelen szilárd anyag alakjában.

$C_{19}H_{29}N_3O_3S_2$ [411,5]; $[MH^+ = 412]$.

55. Példa: (RS)-N-[2-Merkapto-3-(metoxi-karbonil)-propanoil]-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

0,16 g 5. példa szerinti vegyületből kapjuk 0,14 g színtelen szilárd anyag alakjában.

$C_{21}H_{31}N_3O_5S_2$ [437,5]; $[MH^+ = 438]$.

56. Példa: (RS)-N-[2-Merkapto-4-(metoxi-karbonil)-butanoil]-
-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

0,18 g 6. példa szerinti vegyületből kapjuk 0,16 g színtelen szilárd anyag alakjában.

$C_{22}H_{33}N_3O_5S$ [451,5]; $[MH^+ = 452]$.

57. Példa: (RS)-N-[2-Merkapto-5-(metoxi-karbonil)-penta-
noil]-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

0,32 g 7. példa szerinti vegyületből kapjuk 0,15 g színtelen szilárd anyag alakjában.

TLC R_f = 0,29 (5 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

58. Példa: (RS)-N-[2-Merkapto-6-(metoxi-karbonil)-hexanoil]-
-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

0,31 g 8. példa szerinti vegyületből kapjuk 0,22 g színtelen szilárd anyag alakjában.

TLC R_f = 0,30 (5 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

59. Példa: (RS)-N-(2-Merkapto-4-ftálimido-butanoil)-L-leu-
cil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

0,20 g 25. példa szerinti vegyületből kapjuk 0,12 g halvány-sárga szilárd anyag alakjában.

$C_{28}H_{34}N_4O_5S$ [538,6]; $[MH^+ = 540]$.

60. Példa: (RS)-N-(2-Merkapto-5-ftálimido-pentanoil)-L-leu-
cil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

0,2 g 26. példa szerinti vegyületből kapjuk 0,18 g szinte-
len szilárd anyag alakjában.

TLC R_f = 0,41 (5 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

61. Példa: (RS)-N-(2-Merkapto-6-ftálimido-hexanoil)-L-leu-
cil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

0,15 g 27. példa szerinti vegyületből kapjuk 0,12 g halvány-
sárga szilárd anyag alakjában.

TLC R_f = 0,25 (10 % metanolt tartalmazó metilén-dikloridban).

62. Példa: (RS)-N-(2-Merkapto-5-ftálimido-pentanoil)-L-leu-
cil-L-triptofán-N-metil-amid

250 mg 9. példa szerinti vegyületből kapjuk 222 mg halvány-
sárga hab alakjában; kihozatal: 96 %.

$C_{31}H_{37}N_5O_5S$ [591,7]; $[MH^+ = 592]$.

63. Példa: (S)-N-[2-Merkapto-6-(metoxi-karbonil)-hexanoil]-
-L-leucil-L-triptofán-N-metil-amid

330 mg 10. példa szerinti vegyületből kapjuk 300 mg szinte-
len hab alakjában; kihozatal: 98 %.

$C_{26}H_{38}N_4O_5S$ [518,7]; $[MH^+ = 519]$.

64. Példa: (RS)-N-(2-Merkapto-5-ftálimido-pentanoil)-L-(S)-metil-ciszteinil-L-triptofán-N-metil-amid

A fenti 28. és 48. példánál leírt módon állítjuk elő 119. és 124. közbenső termékből.

$C_{29}H_{32}N_5O_5S_2$ [595,7]; $[MH^+ = 596]$.

65. Példa: (RS)-N-(2-Merkapto-3-ftálimido-propanoil)-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

125. Közbenső termékből és L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amidból a fenti 39. példánál leírt módon, 43. közbenső termékén keresztül állítjuk elő.

$C_{27}H_{32}N_4O_5S$ [524,6]; $[MH^+ = 525]$.

66. Példa: (RS)-N-(2-Merkapto-4-szukcinimido-butanoil)-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

123. Közbenső termékből és L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amidból a fenti 28. és 48. példánál leírt módon állítjuk elő.

$C_{24}H_{34}N_4O_5S$ [490,6]; $[MH^+ = 491]$.

67. Példa: (RS)-N-(2-Merkapto-4-szukcinimido-butanoil)-(S)-propil-gilcinil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

123. és 113. Közbenső termékből a fenti 28. és 48. példánál leírt módon állítjuk elő.

$C_{23}H_{31}N_4O_5S$ [475,6]; $[MH^+ = 476]$.

68. Példa: (RS)-N-(2-Merkapto-4-szukcinimido-butanoil)-L-(S-
-metil)-ciszteinil-L-terc-leucin-N-metil-amid

123. és 114. Közbenső termékből a fenti 28. és 48. példánál leírt módon állítjuk elő.

$C_{19}H_{32}N_4O_5S_2$ [460,6]; $[MH^+ = 461]$.

69. Példa: (RS)-N-(2-Merkapto-4-szukcinimido-butanoil)-L-(S-
-metil)-ciszteinil-L-triptofán-N-metil-amid

123. és 124. Közbenső termékből a fenti 28. és 48. példánál leírt módon állítjuk elő.

$C_{24}H_{31}N_5O_5S_2$ [533,7]; $[MH^+ = 534]$

70. Példa: (RS)-N-(2-Merkapto-4-szukcinimido-butanoil)-L-(S-
-metil)-ciszteinil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

123. és 111. Közbenső termékből a fenti 28. és 48. példánál leírt módon állítjuk elő.

$C_{23}H_{30}N_4O_5S_2$ [506,6]; $[MH^+ = 507]$.

71. Példa: (RS)-N-(2-Merkapto-4-szukcinimido-butanoil)-L-(O-
-metil)-szerinil-L-terc-leucin-N-metil-amid

123. és 115. Közbenső termékből a fenti 28. és 48. példánál leírt módon állítjuk elő.

$C_{19}H_{32}N_4O_5S_2$ [460,6]; $[MH^+ = 461]$.

72. Példa: (RS)-N-(2-Merkapto-4-szukcinimido-butanoil)-L-leucil-L-terc-leucin-N-metil-amid

123. és 116. Közbenső termékből a fenti 28. és 48. példánál leírt módon állítjuk elő.

$C_{21}H_{36}N_4O_5S$ [456,6]; $[MH^+=457]$.

73. Példa: (RS)-N-(2-Merkapto-6-karboxi-hexanoil)-L-leucil-L-triptofán-N-metil-amid

A 10. példa szerinti vegyület hidrolízisével állítjuk elő.

$C_{25}H_{36}N_4O_5S$ [504,7]; $[MH^+=505]$.

74. Példa: (R)-N-[2-(Acetil-merkapto)-6-(metoxi-karbonil)-hexanoil]-L-leucil-L-triptofán-N-metil-amid

A 10. példában kapott 1:1 arányú diasztereomer-keverék gyors oszlopkromatográfiás szétválasztásával állítjuk elő.

$C_{26}H_{38}N_4O_5S$ [518,7]; $[MH^+=519]$.

75. Példa: (S)-N-[2-Acetil-merkapto-6-(metoxi-karbonil)-hexanoil]-L-leucil-L-triptofán-N-metil-amid

A 10. példában kapott 1:1 arányú diasztereomer-keverék gyors oszlopkromatográfiás szétválasztásával állítjuk elő.

$C_{26}H_{38}N_4O_5S$ [518,7]; $[MH^+=519]$.

76. Példa: (R)-N-[2-(Acetil-merkapto)-5-ftálimido-pentano-

11]-L-triptofán-N-metil-amid

A 9. példában kapott 1:1 arányú diasztereomer-keverék gyors oszlopkromatográfiás szétválasztásával állítjuk elő.

$C_{31}H_{37}N_5O_5S_2$ [591,7]; $[MH^+ = 592]$.

77. Példa: (R)-N-[2-(Acetil-merkaptó)-5-(metoxi-karbonil)-pentanoil]-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

A 7. példában kapott 1:1 arányú diasztereomer-keverék gyors oszlopkromatográfiás szétválasztásával állítjuk elő.

$C_{25}H_{36}N_4O_5S$ [504,7]; $[MH^+ = 505]$.

78. Példa: (RS)-N-[2-Merkaptó-6-(metil-amino)-karbonil-hexanoil]-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

A 8. példa szerinti vegyület hidrolízisével állítjuk elő.

$C_{24}H_{38}N_4O_4S$ [478,6]; $[MH^+ = 479]$.

79. Példa: (RS)-N-[2-Merkaptó-6-amino-karbonil-hexanoil]-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-amid

A 8. példa szerinti vegyület hidrolízisével állítjuk elő.

$C_{23}H_{36}N_4O_4S$ [464,6]; $[MH^+ = 465]$.

A. Példa: Kollagenáz-inhibíciós aktivitás

Az (I) általános képletű vegyületeknek a kollagenázt inhi-

biáló képességét a Cawtson és Barrett [Anal. Biochem., 99: 340-345 (1979)] által leírt módon, vagyis a következőképpen határoztuk meg: a vizsgált inhibitor 1 mM-os oldatát vagy annak hígításait 50 mM pH = 7,6-os Tris-oldattal – amely 5 mM kalcium-kloridot, 0,05 % Brij 35-öt, 60 mM nátrium-kloridot és 0,02 % nátrium-azidot tartalmaz – pufferolva 37°C-on 16 órán át kollagénnel és kollagenázzal inkubáltuk. Kollagénként a Cawtson és Murphy [Methods in Enzymology, 80: 711 (1981)] által leírt módon előállított acetilezett ^3H - vagy ^{14}C -kollagént használtunk. A kollagenáznak a kollagén szubsztrátot lebontó aktivitását nem befolyásolta az, hogy milyen radioaktív jelölési módot alkalmaztunk. A mintákat a megemésztetlenül maradt kollagén kiülepítésére lecentrifugáltuk, és a radioaktív felülúszóból aliquot mintákat vettünk, amelyekből szcintillációs számlálóval meghatároztuk a hidrolízis mértékét. Az inhibitor 1mM-os oldatának vagy valamely hígításának jelenlétében mért kollagenáz-aktivitást összehasonlítottuk egy inhibitort nem tartalmazó kontrollminta aktivitásával, és eredményként a kollagenáz 50 %-os inhibíciójához szükséges inhibitor-koncentrációt (IC_{50}) adtuk meg.

B. Példa: Stromelizin-inhibíciós aktivitás

Az (I) általános képletű vegyületeknek a stromelizint inhibáló képességét a Nagase és munkatársai [Methods in Enzymology, Vol 254 (1994)] által leírt módon, vagyis a következőképpen határoztuk meg: a vizsgált inhibitor 0,1 mM-os oldatát vagy annak hígításait 50 mM pH = 7,6-os Tris-oldattal – amely 10 mM kalcium-kloridot, 150 mM nátrium-kloridot, 0,05 % Brij 35-öt, és 0,02 %

nátrium-azidot tartalmaz – pufferolva 37°C-on 16 órán át stromelizinnel és 3H-jód-ecetsavval karboxi-metilezett transzferrinnel inkubáltuk. Az inhibitor 1mM-os oldatának vagy valamely hígításának jelenlétében mért stromelizin-aktivitást összehasonlítottuk egy inhibitort nem tartalmazó kontrollminta aktivitásával, és eredményként a stromelizin 50 %-os inhibíciójához szükséges inhibitor-koncentrációt (IC₅₀) adtuk meg.

C. Példa: Zselatináz-inhibíciós aktivitás

Az (I) általános képletű vegyületeknek a zselatinázt inhibáló képességét a Harris és Krane [Biochem. Biophys. Acta, 258: 566-576 (1972)] által leírt módon, vagyis a következőképpen határoztuk meg: a vizsgált inhibitor 1 mM-os oldatát vagy annak hígításait 50 mM pH = 7,6-os Tris-oldattal – amely 5 mM kalcium-kloridot, 0,05 % Brij 35-öt és 0,02 % nátrium-azidot tartalmaz – pufferolva 37°C-on 16 órán át zselatinázzal valamint hőhatással denaturált, acetilezett 3*H- vagy 14*C-kollagénnel inkubáltuk. A 3H- vagy 14C-kollagént a Cawtson és Murphy [Methods in Enzymology, 80: 711 (1981)] által leírt módon, 60°C-on végzett 30 perces inkubálással állítottuk elő. A megemésztetlenül maradt zselatint triklór-ecetsav hozzáadásával kicsaptuk, és lecentrifugáltuk. Az inhibitor 1mM-os oldatának vagy valamely hígításának jelenlétében mért zselatináz-aktivitást összehasonlítottuk egy inhibitort nem tartalmazó kontrollminta aktivitásával, és eredményként a zselatináz 50 %-os inhibíciójához szükséges inhibitor-koncentrációt (IC₅₀) adtuk meg.

D. Példa: A TNF α termelésének gátlása

Az (I) általános képletű vegyületeknek a TNF α termelésének gátlását inhibiáló képességét a következő módon határozzuk meg: A vizsgált inhibitor 1 mM-os oldatát vagy annak hígításait 5 % szén-dioxidot tartalmazó atmoszférában 20 μ M β -merkapto-etanol tartalmazó RPM1 1640 közegben 1×10^6 */ml sejtsűrűséggel szuszpendált és 5 μ g/ml végkoncentrációjú LPS-sel stimulált THP-1 sejtekkel (humán monociták) 37°C-on inkubáltuk. 18 óra elteltével a felülúszóban a kereskedelemben kapható ELISA kittel (R & D Systems) meghatároztuk a TNF α -koncentrációt.

Az inhibitor 0,1 mM-os oldatának vagy valamely hígításának jelenlétében mért aktivitást összehasonlítottuk egy inhibitort nem tartalmazó kontrollminta aktivitásával, és eredményként a TNF α termelésének 50 %-os inhibíciójához szükséges inhibitor-koncentrációt (IC₅₀) adtuk meg.

E. Példa: Adjuváns arthritis patkánymodell

Az (I) általános képletű vegyületeket egy adjuváns arthritis patkánymodellben vizsgáltuk a B.B. Newbold [Br.J.Pharmacol, 21, 127-136 (1963)] valamint a C.M. Pearson és F.D. Wood [Arthritis Rheum, 2, 440-459 (1959)] által leírt módokon, amelyeket az alábbiakban röviden ismertetünk. 180 - 200 g testtömegű hím Wistar patkányok faroktövébe Freund-féle adjuvánst injektáltunk be. 12 nap múlva a reagáló patkányokat véletlenszerű kiválasztással kísérleti csoportokba soroltuk be. Az (I) általános képletű vegyületeket orálisan, 1 %-os metil-cellulózos szuszpen-

zió alakjában vagy intraperitoneálisan, 0,2 %-os karboxi-metil-cellulózbán adtuk be a 12. naptól a kísérleti időszak végéig, vagyis a 22. napig. A 12. naptól kezdve minden második nap mértük a hátsó mancsok térfogatát, és a kísérlet kiegészítéseként röntgenfelvételeket is készítettünk. Eredményként a lábfejtérfogat százalékos növekedését adtuk meg a 12. napon mért értékhez viszonyítva.

F. Példa: Egér petefészek-karcinoma xenograft modell

Az (I) általános képletű vegyületeket egy egér petefészek-karcinoma xenograft rákmodellben vizsgáltuk a B. Davies és munkatársai [Cancer Research, 53, 2087-2091 (1969)] által leírt módszer alapján. Ez röviden abból áll, hogy nőstény nu/nu egerek peritoneális üregébe 1×10^9 OVCAR3-icr sejtet oltunk be. Az (I) általános képletű vegyületeket orálisan, 1 %-os metil-cellulózos szuszpenzió alakjában, vagy intraperitoneálisan, 0,01 % Tween-20-at tartalmazó, foszfáttal pufferolt nátrium-klorid-oldattal készített szuszpenzió alakjában adjuk be. A kísérleti időszak végén, vagyis a 4-5 hét múlva a peritoneális sejteket megszámoljuk, és az adott esetben fellépő kemény tumorok tömegét megmérjük. Egyes vizsgálatok során a tumorok kifejlődését tumorspecifikus antigének mérésével követjük nyomon.

G. Példa: Patkányemlő karcinoma modell

Az (I) általános képletű vegyületeket egy HOSP.1 patkányemlő karcinoma rákmodellben vizsgáltuk az S. Eccles és munkatársai

[Cancer Research, (1995) (nyomtatás alatt)] által leírt módszerrel. Ez abból áll, hogy nőstény CBH/cbi patkányok nyaki vénájába 2×10^4 tumorsejtet oltunk be. Az (I) általános képletű vegyületeket orálisan, 1 %-os metil-cellulózos szuszpenzió alakjában, vagy intraperitoneálisan, 0,01 % Tween-20-at tartalmazó, foszfáttal pufferolt nátrium-klorid-oldattal készített szuszpenzió alakjában adjuk be. A kísérleti időszak végén, vagyis a 4-5 hét múlva az állatokat megöljük, tüdejüket eltávolítjuk, és Metach-rannal 20 órán át végzett fixálás után a tumorokat megszámloljuk.

S Z A B A D A L M I I G É N Y P O N T O K

1. Szabad állapotban, só, szolvát vagy hidrát alakjában jelenlévő (I) általános képletű vegyület – a képletben

R^1 jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, -(1-6 szénatomos alkil)-aril-, aril-, -(1-6 szénatomos alkil)-heteroaril-, heteroarilcsoport vagy -(1-6 szénatomos alkil)- AR^9 általános képletű csoport, amelyben A jelentése oxigénatom, NR^9 vagy $S(O)_m$ általános képletű csoport, ahol m értéke 0 és 2 közötti, és R^9 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, aril-, heteroaril-, -(1-4 szénatomos alkil)-aril- vagy -(1-4 szénatomos alkil)-heteroaril-csoport; ha A jelentése NR^9 általános képletű csoport, akkor az R^9 csoportok jelentése lehet azonos vagy különböző;

R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^3 jelentése $[Alk]_nR^6$ általános képletű csoport, amelyben Alk jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport, és n értéke 0 vagy 1;

X jelentése NR^4R^5 általános képletű csoport, amelyben R^4 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben amino- ($-NH_2$), aril-, aril-amino-, védett amino-, di(1-6 szénatomos alkil)-amino-, 1-6 szénatomos monoalkil-amino-, karboxil-, védett karboxil-, karbamoil-, 1-6 szénatomos monoalkil-karbamoil- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil-csoporttal szubsztituált, és R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy az NR^4R^5

általános képletű csoport egy gyűrűt, például pirroli-
dino-, piperidino- vagy morfolinogyűrűt képez;

R^7 jelentése hidrogénatom vagy $R^{10}CO$ általános képletű csoport, amelyben R^{10} jelentése 1-4 szénatomos alkil-,
-(1-4 szénatomos alkil)-aril-, -(1-4 szénatomos alkil)-
-heteroaril-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, -(1-4 szénatomos alkil)-(3-6 szénatomos cikloalkil)-, 2-6 szénatomos alkenil-, -(2-6 szénatomos alkenil)-aril-, aril-
vagy heteroarilcsoport;

R^8 jelentése R^{11} általános képletű csoporttal szubsztituált aril-, adott esetben R^{11} általános képletű csoporttal szubsztituált heteroaril-, -(1-4 szénatomos alkil)- R^{11} , R^{11} általános képletű csoporttal szubsztituált -(1-4 szénatomos alkil)-aril-, adott esetben R^{11} általános képletű csoporttal szubsztituált -(1-4 szénatomos alkil)-heteroaril-, adott esetben R^{11} általános képletű csoporttal szubsztituált 3-6 szénatomos cikloalkil-, adott esetben R^{11} általános képletű csoporttal szubsztituált 3-6 szénatomos cikloalkenil-, adott esetben R^{11} általános képletű csoporttal szubsztituált -(1-4 szénatomos alkil)-(3-6 szénatomos cikloalkil)-csoport vagy (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport, amelyekben p értéke 1 vagy 2, és B és C jelentése egymástól függetlenül oxigénatom, kénatom, $C(R^9)_2$ vagy NR^9 általános képletű csoport;

R^6 jelentése AR^9 általános képletű csoport, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 3-6 szénatomos cikloalkenil-, 1-6 szénatomos alkil-, -(1-6 szénatomos alkoxi)-aril-, benzil-

-oxi-aril-, aril-, heteroaril-, -(1-3 szénatomos alkil)-heteroaril-, -(1-3 szénatomos alkil)-aril-csoport, vagy -(1-6 szénatomos alkil)-COOR⁹, -(1-6 szénatomos alkil)-NHR, CONHR, NHCO₂R, NHSO₂R vagy NHCOR általános képletű csoport, amelyekben R jelentése megegyezik az R¹⁰-re megadottal;

R¹¹ jelentése SO₂R¹³, SR⁷, SR⁹, COR¹³, N(R⁹)₂, NR⁹R¹², OR⁹ általános képletű csoport, szukcinimido- vagy ftálimidocsoport;

R¹² jelentése hidrogénatom, COR⁹ általános képletű csoport, CO₂R⁹ általános képletű csoport, amelyben R⁹ hidrogénatomtól eltérő jelentésű, CONHR⁹ általános képletű csoport, vagy SO₂R⁹ általános képletű csoport, amelyben R⁹ hidrogénatomtól eltérő jelentésű; és

R¹³ jelentése hidroxilcsoport, -O-(1-4 szénatomos alkil)-, -O-(1-4 szénatomos alkil)-aril-csoport, N(R⁹)₂ általános képletű csoport – amelyben az R⁹ szubsztituensek jelentése lehet azonos vagy különböző, – 1-4 szénatomos alkil-, aril-, heteroaril-, -(1-4 szénatomos alkil)-aril- vagy -(1-4 szénatomos alkil)-heteroaril-csoport.

2. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben R¹ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy -(1-6 szénatomos alkil)-AR⁹ általános képletű csoport, amelyben A jelentése S(O)_m vagy NR⁹ általános képletű csoport vagy oxigénatom; m értéke 0, 1 vagy 2, és R⁹ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy arilcsoport.

3. Egy 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^3 jelentése $[Alk]_n R^6$ általános képletű csoport, és ebben n értéke 0 vagy 1, Alk jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, és R^6 jelentése 1-6 szénatomos alkil-, -(1-3 szénatomos alkil)-aril-, -(1-3 szénatomos alkil)-heteroaril- vagy AR^9 általános képletű csoport.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelyben R^4 jelentése hidrogénatom.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelyben X jelentése pirrolidino-, piperidino- vagy morfolinocsoport.

6. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelyben R^7 jelentése hidrogénatom vagy (1-6 szénatomos alkil)-karbonil-csoport.

7. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelyben R^8 jelentése -(1-4 szénatomos alkil)- R^{11} vagy (3-6 szénatomos cikloalkil)- R^{11} általános képletű csoport, és ezekben R^{11} jelentése COR^{13} , $NR^9 R^{12}$, $N(R^9)_2$ általános képletű csoport, szukcinimido- vagy ftálimidocsoport; R^{12} jelentése COR^9 általános képletű csoport, $CO_2 R^9$ általános képletű csoport – amelyben R^9 hidrogénatomtól eltérő jelentésű –, vagy $SO_2 R^9$ általános képletű csoport – amelyben R^9 hidrogénatomtól eltérő jelentésű –, és R^{13} jelentése hidroxilcsoport, -O-(1-4 szénatomos alkil)- vagy $N(R^9)_2$ általános képletű csoport.

8. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amely-

ben R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

9. Egy 8. igénypont szerinti vegyület, amelyben

R^1 jelentése alkil-, alkenil-, alkil-aril-, aril- vagy alkil- AR^9 általános képletű csoport, és ebben R^9 jelentése alkil-, aril- vagy heteroarilcsoport;

R^7 jelentése hidrogénatom vagy $R^{10}CO$ általános képletű csoport, amelyben R^{10} jelentése alkil-, alkil-aril-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil, alkenil- vagy alkenil-aril-csoport;

R^8 jelentése adott esetben szubsztituált aril-, heteroaril-, alkil-aril-, cikloalkil-, cikloalkenil-, alkil-cikloalkil-csoport, alkil- R^{11} vagy (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport;

R^6 jelentése cikloalkil-, cikloalkenil-, alkil-, benzil-, alkoxi-benzil-, benzil-oxi-benzil- vagy 3-indolil-metil-csoport;

R^{11} jelentése SR^7 , SR^9 , COR^{13} , $N(R^9)_2$, NR^9R^{12} , OR^9 általános képletű csoport, szukcinimido- vagy ftálimidocsoport; és

R^{13} jelentése hidroxil-, -O-alkil-, -O-alkil-aril-csoport, $N(R^9)_2$ általános képletű csoport, alkil-, aril- vagy alkil-aril-csoport.

10. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, éspedig

N-[2,3-bisz(acetil-merkaptó)-propanoil]-L-leucil-L-fenil-alanin-
-N-metil-amid,

N-[2-(acetil-merkaptó)-3-metoxi-karbonil-propanoil]-L-leucil-L-

-fenil-alanin-N-metil-amid,
N-[2-(acetyl-merkaptó)-4-metoxi-karbonil-butanoil]-L-leucil-L-
-fenil-alanin-N-metil-amid,
N-[2-(acetyl-merkaptó)-5-metoxi-karbonil-pentanoil]-L-leucil-L-
-fenil-alanin-N-metil-amid,
N-[2-(acetyl-merkaptó)-6-metoxi-karbonil-hexanoil]-L-leucil-L-
-fenil-alanin-N-metil-amid,
N-[2-(acetyl-merkaptó)-4-ftálimido-butanoil]-L-leucil-L-fenil-
-alanin-N-metil-amid,
N-[2-(acetyl-merkaptó)-5-ftálimido-pentanoil]-L-leucil-L-fenil-
-alanin-N-metil-amid,
N-[2-(acetyl-merkaptó)-6-ftálimido-hexanoil]-L-leucil-L-fenil-
-alanin-N-metil-amid,
N-(2,3-dimerkaptó-propanoil)-L-leucil-L-fenil-alanin-N-metil-
-amid,
N-[2-merkaptó-3-(metoxi-karbonil)-propanoil]-L-leucil-L-fenil-
-alanin-N-metil-amid,
N-[2-merkaptó-4-(metoxi-karbonil)-butanoil]-L-leucil-L-fenil-
-alanin-N-metil-amid,
N-[2-merkaptó-5-(metoxi-karbonil)-pentanoil]-L-leucil-L-fenil-
-alanin-N-metil-amid,
N-[2-merkaptó-6-(metoxi-karbonil)-hexanoil]-L-leucil-L-fenil-
-alanin-N-metil-amid,
N-(2-merkaptó-4-ftálimido-butanoil)-L-leucil-L-fenil-alanin-N-
-metil-amid,
N-(2-merkaptó-5-ftálimido-pentanoil)-L-leucil-L-fenil-alanin-N-
-metil-amid vagy
N-(2-merkaptó-6-ftálimido-hexanoil)-L-leucil-L-fenil-alanin-N-

-metil-amid.

11. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, éspedig

N-[2-(acetyl-merkaptó)-5-metoxi-karbonil-pentanoil]-L-leucil-L-
-fenil-alanin-N-metil-amid,

N-[2-(acetyl-merkaptó)-6-metoxi-karbonil-hexanoil]-L-leucil-L-
-fenil-alanin-N-metil-amid,

N-[2-(acetyl-merkaptó)-6-metoxi-karbonil-hexanoil]-L-valinil-L-
-fenil-alanin-N-metil-amid

N-[2-(acetyl-merkaptó)-6-metoxi-karbonil-hexanoil]-L-leucil-L-
-triptofán-N-metil-amid,

N-[2-(acetyl-merkaptó)-5-ftálimido-pentanoil]-L-leucil-L-fenil-
-alanin-N-metil-amid,

N-[2-(acetyl-merkaptó)-5-ftálimido-pentanoil]-L-valinil-L-fenil-
-alanin-N-metil-amid,

N-[2-(acetyl-merkaptó)-5-ftálimido-pentanoil]-L-leucil-L-tripto-
fán-N-metil-amid,

N-[2-(acetyl-merkaptó)-5-ftálimido-pentanoil]-L-leucil-[β-(4-
-tiazolil)]-alanin-N-metil-amid,

N-[2-(acetyl-merkaptó)-5-ftálimido-pentanoil]-L-leucil-L-[β-(2-
-piridil)]-alanin-N-metil-amid,

N-[2-(acetyl-merkaptó)-5-ftálimido-pentanoil]-L-leucil-5-metil-
-L-glutámsav-N-metil-amid,

N-[2-(acetyl-merkaptó)-6-ftálimido-hexanoil]-L-leucil-L-fenil-
-alanin-N-metil-amid,

N-[2-(acetyl-merkaptó)-2-(3-ftálimido)-fenil-acetil]-L-leucil-L-
-fenil-alanin-N-metil-amid,

N-[2-merkaptó-5-(metoxi-karbonil)-pentanoil]-L-leucil-L-fenil-

-alanin-N-metil-amid,
 N-[2-merkaptó-6-(metoxi-karbonil)-hexanoil]-L-leucil-L-fenil-
 -alanin-N-metil-amid,
 N-[2-merkaptó-6-(metoxi-karbonil)-hexanoil]-L-leucil-L-triptofán-
 -N-metil-amid,
 N-(2-merkaptó-5-ftálimido-pentanoil)-L-leucil-L-fenil-alanin-N-
 -metil-amid,
 N-(2-merkaptó-5-ftálimido-pentanoil)-L-leucil-L-triptofán-N-me-
 til-amid,
 N-[2-(merkaptó)-5-ftálimido-pentanoil]-L-leucil-L-[β-(4-tiazo-
 lil)]-alanin-N-metil-amid,
 N-(2-merkaptó-5-ftálimido-pentanoil)-L-leucil-L-[β-(2-piridil)]-
 -alanin-N-metil-amid,
 N-(2-merkaptó-5-ftálimido-pentanoil)-L-leucil-5-metil-L-glutám-
 sav-N-metil-amid vagy
 N-(2-merkaptó-6-ftálimido-hexanoil)-L-leucil-L-fenil-alanin-N-
 metil-amid.

12. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amely-
 ben R^1 jelentése $-CH_2SCH_3$ képletű csoport.

13. Egy 12. igénypont szerinti, a 20., 64., 68., 69. vagy
 70. példában megadott vegyület.

14. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amely-
 ben R^3 jelentése trec-butyl- vagy $-C(CH_3)_2S(O)_{0-2}CH_3$ általános
 képletű csoport.

15. Egy 14. igénypont szerinti, a 16., 34., 35., 36., 37., 38., 51., 52. vagy 72. példában megadott vegyület.

16. Az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti vegyület egyedi enantiomer vagy diasztereomer vagy ilyen izomerek keveréke alakjában.

17. Terápiás célra szolgáló gyógyszerkészítmény, amely egy, a fenti igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és egy gyógyászatilag elfogadható hígító- vagy hordozóanyagot tartalmaz.

18. Az 1-16. igénypontok bármelyike szerinti vegyület felhasználása a matrix metalloproteinázokkal kapcsolatos vagy a TNF α által mediált kóros állapotok kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

19. A 18. igénypont szerinti felhasználás, ahol a kóros állapot rák, gyulladásos vagy fertőzőes betegségek, szövet-degeneráció, periodontitális és szemészeti betegségek, bőrrendellenességek, láz, kardiovaszkuláris effektusok, vérzés, koaguláció, akut fázisreakciók, cachexia, anorexia, akut fertőzés, HIV-fertőzés, sokkos állapotok, a transzplantátummal szemben fellépő reakciók, autoimmun betegségek, reperfüziós károsodás, agyhártyagyulladás, vagy migrén.

20. A 19. igénypont szerinti felhasználás, ahol a kóros állapot tumorfejlődés, angiogenesis, tumor-invázió és -szétterjedés, metasztázisok, rosszindulatú ascites (hasvízkór), vagy

rosszindulatú mellhártyaizsaszó.

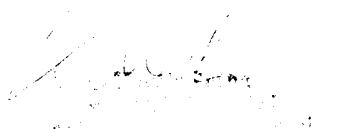
21. A 19. igénypont szerinti felhasználás, ahol a kóros állapot reumatoid arthritis, osteoarthritis, asztma, sclerosis multiplex, neurodegeneráció, Alzheimer-kór, atherosclerosis, stroke, érgyulladás, Crohn-féle betegség, vagy colitis ulcerosa (fekélyes vastagbélgyulladás).

22. A 19. igénypont szerinti felhasználás, ahol a kóros állapot a szaruhártya fekélyesedése, retinopathia, vagy műtét utáni sebgyógyulás.

23. A 19. igénypont szerinti felhasználás, ahol a kóros állapot psoriasis, atopiás dermatitis, krónikus fekély, vagy epidermolysis bullosa.

24. A 19. igénypont szerinti felhasználás, ahol a kóros állapot foggyökérhártya-gyulladás vagy fogínygyulladás.

A meghatalmazott:


H. C. ...
T. H. ...

2012
G. H. ...

