

2007/95

Jellemező adata: (I)

60763/EE

74095-7

K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Pirrolidinszármazékok, előállításuk és hatóanyagként ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

RHONE-POULENC RORER S.A., ANTONY, FR

A bejelentés napja: 1994. 01. 03.

Elsőbbsége: 1993. 01. 07. (93/00077)FR

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/FR94/00008

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/15914

A találmány tárgyát az (I) általános képletű N-acil-pirrolidin-származékok — ahol

R hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, fenil-alkil-csoport vagy adott esetben szubsztituált fenilcsoport;

R₁ egyenes vagy elágazó láncú, adott esetben telítetlen alkil-, cikloalkil-, policikloalkilcsoport, adott esetben szubsztituált fenilcsoportot tartalmazó fenil-alkil-csoport, difenil-alkil-, cinnamilcsoport, adott esetben szubsztituált piridil-, furil-, tienil-, kinolil-, indolil- vagy fenilcsoport;

R₂ $-(CH_2)_n-CO-R_6$, $-(CH_2)_m-O-CO-R''_6$, $-(CH_2)_m-NR_9R_{10}$ általános képletű csoport, vagy adott esetben szubsztituált oxazolilcsoport;

R₃ hidrogénatom, alkil-, cikloalkilcsoport vagy adott esetben szubsztituált fenil-alkil-csoport;

R₄ hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R₅ adott esetben szubsztituált fenilcsoport, naftil-, indolil-,

$n = 0, 1$ vagy 2 ;

$m = 1$ vagy 2 ;

X hidrogénatom, alkil- vagy fenil-alkil-csoport;

alk alkil- vagy alkilén-csoport;

alk' hidroxi-alkil-, hidroxi-alkilén-, alkoxi-alkil- vagy
alkoxi-alkilén-csoport —

sóik és izomerjeik, az előállításukra szolgáló eljárás és ható-
anyagként ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik.

A találmány tárgya a fentiekben leírt és kétféleképpen
és gazdaságosan előállítható készítmények.

Ud.

2067/95

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

EP 0 607 63 B 1

60.763/BE

A

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Pirrolidinszármazékok, előállításuk és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

RHONE-POULENC RORER S. A., ANTONY, FR

Feltalálók:

CAPET Marc, THIAIS, FR

DUBROEUCQ Marie-Christine, ENGHUEN-LES-BAINS, FR

A bejelentés napja: 1994. 01. 03.

Elsőbbsége: 1993. 01. 07. (93/00077) FR

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/FR94/00008

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/15914



A találmány tárgyát az (I) általános képletű vegyületek, valamint ezek sói, az előállításukra szolgáló eljárás és a hatóanyagként ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik.

Az (I) általános képletben

- R jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, fenil-alkil-
-csoport, vagy adott esetben halogénatommal, alkil- és/vagy
alkoxicsoporttal egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált fenilcsoport;
- R₁ jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-12 szénatomos, adott
esetben egyszeresen vagy többszörösen telítetlen
alkilcsoport, 3-12 szénatomos, adott esetben egyszeresen
vagy többszörösen telítetlen cikloalkilcsoport, 6-12 szén-
atomos, adott esetben egyszeresen vagy többszörösen telí-
tetlen policikloalkilcsoport, adott esetben alkil-,
alkoxicsoporttal és/vagy halogénatommal egyszeresen vagy
többszörösen szubsztituált fenilcsoportot tartalmazó fenil-
alkil-csoport, difenil-alkil-, cinnamilcsoport, adott
esetben egy vagy több alkilcsoporttal szubsztituált
piridilcsoport, adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal
szubsztituált furilcsoport, adott esetben egy vagy több
alkilcsoporttal szubsztituált tienilcsoport, adott esetben
egy vagy több alkilcsoporttal szubsztituált kinolilcso-
port, adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal
szubsztituált naftilcsoport, adott esetben egy vagy több
alkilcsoporttal szubsztituált indolilcsoport, vagy adott
esetben egy vagy több halogénatommal és/vagy alkil-,
alkoxi-, hidrox-, nit-ro-, amino-, monoalkil-amino,



dialkil-amino-, alkoxi-karbo-nil-csoporttal, $-\text{CO}-\text{NR}_7\text{R}_8$ és $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$ általános képletű csoporttal, trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoporttal szubsztituált fenilcsoport;

R_2 jelentése $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{R}_6$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{CO}-\text{R}''_6$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ általános képletű csoport, vagy adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal vagy 3-alkil-oxadiazolil-csoporttal szubsztituált oxazolinilcsoport;

R_3 jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkilcsoport vagy adott esetben egy vagy több halogénatommal, alkil- és/vagy alkoxicssoporttal szubsztituált fenil-alkil-csoport;

R_4 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R_5 jelentése adott esetben egy vagy több halogénatommal és/vagy alkil-, alkoxi-, alkil-tio-csoporttal szubsztituált fenilcsoport, naftil-, indolil-, kinolilcsoport, vagy adott esetben egy vagy több halogénatommal és/vagy alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, trifluor-metil-, karboxi-, alkoxi-karbo-nil-, hidroxil-, nitro-, amino-, acil-, ciano-, szulfamoil-, karbamoil-, (hidroxil-imino)-alkil-, (alkoxil-imino)-alkil-, N-hidroxil-karbamoil-, N-alkoxil-karbamoil-, tetrazol-5-il-, tetrazol-5-il-alkil-, trifluor-metilszulfonamido-, alkil-szulfonil-, mono- vagy polihidroxil-alkil-, szulfocsoporttal, $-\text{alk}-\text{O}-\text{CO}-\text{alk}$, $-\text{alk}-\text{COOX}$, $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}$,

$-\text{alk}'-\text{COOX}$, $-\text{O}-\text{alk}-\text{COOX}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOX}$, $-\text{CO}-\text{COOX}$, $-\text{alk}-\text{SO}_3\text{H}$ (só formában), $-\text{CH}=\text{CH}-\text{alk}'$, $-\text{C}(=\text{NOH})-\text{COOX}$, $-\text{S}-\text{alk}-\text{COOX}$, $-\text{SO}-\text{alk}-\text{COOX}$, $-\text{SO}_2-\text{alk}-\text{COOX}$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{alk}'-\text{COOX}$, $-\text{CX}=\text{N}-\text{O}-\text{alk}-\text{COOX}$, $-\text{alk}-\text{N}(\text{OH})-\text{CO}-\text{alk}$, $-\text{alk}-\text{SO}_2\text{H}$,



- $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}_{11}$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}_{11}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}_{11}$,
 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}_{11}$, $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NOH}$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{R}_{12}$,
 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}_{12}$, (a), (b), (c), (d), (e) általános képletű csoporttal vagy 2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il-csoporttal szubsztituált fenilcsoportot tartalmazó fenil-amino-csoport;
- R_6 jelentése hidroxil-, alkoxil-, cikloalkoxil-, cikloalkil-alkoxil- vagy fenilcsoport vagy $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ általános képletű csoport;
- R''_6 jelentése alkoxil-, cikloalkoxil-, cikloalkil-alkoxil- vagy fenilcsoport vagy $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ általános képletű csoport;
- R_7 jelentése hidrogénatom, alkil-, fenil-alkil-csoport vagy adott esetben egy vagy több halogénatommal és/vagy alkil-, alkoxil-, alkil-tio-csoporttal szubsztituált fenilcsoport;
- R_8 jelentése alkil-, fenil-alkil-csoport, vagy adott esetben egy vagy több halogénatommal és/vagy alkil-, alkoxil-, alkil-tio-csoporttal szubsztituált fenilcsoport, vagy
- R_7 és R_8 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 4-9 szénatomot és egy vagy több heteroatomot (O,N) tartalmazó telített vagy telítetlen, mono- vagy policiklusos heterociklust alkotnak, amely adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal szubsztituált;
- R_9 jelentése hidrogénatom vagy alkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkil-, fenil-alkil-csoport, vagy adott esetben egy vagy több halogénatommal és/vagy alkil-, alkoxil-, alkil-tio-csoporttal szubsztituált fenilcsoport;

R_{10} jelentése alkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkil-, fenil-alkil-csoport, vagy adott esetben egy vagy több halogénatommal és/vagy alkil-, alkoxi-, alkil-tio-csoporttal szubsztituált fenilcsoport, vagy

R_9 és R_{10} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 4-9 szénatomot és egy vagy több heteroatomot (O,N,S) tartalmazó telített vagy telítetlen, mono- vagy policiklusos heterociklust alkotnak, amely adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal szubsztituált;

R_{11} jelentése alkil-, cikloalkil-, trifluor-metil-csoport vagy adott esetben egy vagy több ciano-, alkoxi-, nitro-, aminocsoporttal és/vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport;

R_{12} jelentése 5-tetrazolil-csoport;

R_{13} jelentése karbonil- vagy szulfinil csoport;

R_{14} jelentése oxigénatom vagy karbonilcsoport;

n értéke 0, 1 vagy 2;

m értéke 1 vagy 2;

X jelentése hidrogénatom, alkil- vagy fenil-alkil-csoport,

alk jelentése alkil- vagy alkilén-csoport;

alk' jelentése hidroxil-alkil-, hidroxil-alkilén-, alkoxil-alkil- vagy alkoxil-alkilén-csoport;

azzal a megkötéssel, hogy

n értéke 0-tól különböző, amikor

R és R_3 mindegyikének jelentése hidrogénatom és

R_1 jelentése adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal szubsztituált piridilcsoport, adott esetben egy vagy több

alkilcsoporttal szubsztituált furilcsoport, adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal szubsztituált tienilcsoport, adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal szubsztituált kinolilcsoport, adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal szubsztituált naftilcsoport, adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal szubsztituált indolilcsoport, vagy adott esetben egy vagy több halogénatommal és/vagy alkil-, alkoxi-, hidroxil-, nitro-, amino-, monoalkil-amino-, dialkil-amino-, alkoxi-karbonil-csoporttal, $-CO-NR_7R_8$ és $-NH-CO-CH_3$ általános képletű csoporttal, trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoporttal helyettesített fenilcsoport.

Az előző és az elkövetkező meghatározásokban, amennyiben másképp nem jelezzük, az alkil-, alkilén- és alkoxics csoportok és az alkil-, alkilén- és alkoxiegységek egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos csoportok, az acilcsoportok és egységek 2-4 szénatomos csoportok, a cikloalkilcsoportok és egységek 3-6 szénatomos csoportok.

Amennyiben R_1 telítetlen alkilcsoportot jelent, akkor előnyösen izopropilidencsoport.

Amennyiben R_1 cikloalkilcsoportot jelent, akkor előnyösen ciklohexilcsoport.

Amennyiben R_1 telítetlen cikloalkilcsoportot jelent, akkor előnyösen tetrahydrofenil-, ciklopentadienil-, vagy dihydrofenilcsoport.

Amennyiben R_1 policikloalkilcsoportot jelent, akkor előnyösen norbornil- vagy adamantilcsoport.

Amennyiben R_1 telítetlen policikloalkilcsoportot jelent, akkor előnyösen norbornenilcsoport.

Amennyiben R_7 és R_8 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, heterociklust alkotnak, akkor a heterociklus előnyösen adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal szubsztituált piperidino-csoport vagy 1,2,3,4-tetrahidrokinolino-csoport.

Amennyiben R_9 és R_{10} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, heterociklust alkotnak, akkor a heterociklus előnyösen piperidino-, perhidro-1-azepinil-, 1,2,3,6-tetrahidro-1-piridil-, 1,2,3,4-tetrahidro-1-kinolil-, 1-pirrolidinil-, 1,2,3,4-tetrahidro-2-izokinolil-, tiomorfolino- vagy 1-indolil-csoport, amely csoportok adott esetben legalább egy alkilcsoporttal szubsztituáltak.

Az (I) általános képletű vegyületekben egy vagy több aszimmetriacentrum található, amelynek következtében izomerek lehetségesek. A jelen találmány oltalmi körébe ezek az izomerek is beletartoznak.

Az adott esetben szubsztituált fenilcsoportot tartalmazó fenil-amino-csoportot jelentő R_5 szubsztituenst magában foglaló (I) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk adott esetben egy reaktív szénsavszármazék, például N,N'-karbonil-diimidazol, foszgén, difoszgén, trifoszgén vagy (p-nitro-fenil)-klórformiát, és egy (II) általános képletű vegyület — amely képletben

R , R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése azonos az (I) általános képletű vegyületnél megadottakkal —



reakciójában in situ keletkező reaktív karbaminsav-származék és egy szubsztituált anilin — amelynek fenilcsoportja adott esetben egy vagy több halogénatommal és/vagy alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, trifluor-metil-, karboxi-, alkoxi-karbonil-, hidroxil-, nitro-, amino-, acil-, ciano-, szulfamoil-, karbamoil-, (hidroxil-imino)-alkil-, (alkoxil-imino)-alkil-, N-hidroxil-karbamoil-, N-alkoxil-karbamoil-, tetrazol-5-il-, tetrazol-5-il-alkil-, (trifluor-metil)-szulfonamido-, alkil-szulfonil-, mono- vagy polihidroxil-alkil-, szulfo-csoporttal, -alk-O-CO-alk, -alk-COOX, -alk-O-alk, -alk'-COOX, -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -alk-SO₃H (só formában), -CH=CH-alk', -C(=NOH)-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO₂-alk-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-N(OH)-CO-alk, -alk-SO₂H, -SO₂-NH-CO-R₁₁, -SO₂-NH-SO₂-R₁₁, -CO-NH-CO-R₁₁, -CO-NH-SO₂-R₁₁-, -B(OH)₂, -C(NH₂)=NOH, -SO₂-NH-R₁₂, -CO-NH-R₁₂, (a), (b), (c), (d), (e) általános képletű csoportokkal vagy 2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il-csoporttal szubsztituált — reagáltatásával.

Ezt a reakciót általában egy inert oldószerben, például tetrahydrofuranban, N,N-dimetil-formamidban, klórozott oldószerben (például kloroformban, 1,2-diklór-etánban) vagy aromás oldószerben (például benzolban, toluolban) 20°C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük.

A reaktív karbaminsav-származékot azonos oldószerben és hőmérsékleten állíthatjuk elő.

A (II) általános képletű vegyületeket (III) általános képletű vegyületek —

a képletben

R , R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése az (I) általános képletű vegyületnél megadottakkal —

védőcsoportjának eltávolításával állíthatjuk elő.

A védőcsoport eltávolítását előnyösen jód-trimetil-szilánal egy inert oldószerben (például kloroformban, 1,2-diklóretánban) vagy acetonitrilben, 15 és 40°C közötti hőmérsékleten végezzük.

Az olyan (III) általános képletű vegyületeket — amelyek képletében

R_2 jelentése $-(CH_2)_n-CO-R_6$ általános képletű csoport, azzal a megkötéssel, hogy R_6 hidroxicsoporttól eltérő jelentésű — (IV) általános képletű vegyületek —

a képletben

R , R_1 és R_3 jelentése az (I) általános képletű vegyületnél megadottakkal, és

R_2 jelentése azonos a fentiekben megadottakkal —

és egy (V) általános képletű sav —

a képletben

R_4 jelentése azonos az (I) általános képletű vegyületnél megadottal —

reagáltatásával állíthatjuk elő.

Ezt a reakciót egy inert oldószerben például acetonitrilben, tetrahidrofuránban vagy egy klórozott oldószerben a peptid kémiában alkalmazott, kondenzációt elősegítő reagens, egy karbodiimid (például N,N' -diciklohexil-karbodiimid)

vagy egy alkil--klór-formiát jelenlétében 10 °C és 40°C közötti hőmérsékleten végezzük.

Az (V) általános képletű vegyületeket az aminosavak védésére alkalmazott szokásos módszerekkel állíthatjuk elő.

Az olyan (IV) általános képletű vegyületeket — amelyek képletében

R_2 jelentése $-(CH_2)_n-CO-R_6$ általános képletű csoport, és

n értéke 1 vagy 2 —

előállíthatjuk S. Rosset és mtsai [Tetrahedron Lett., 32, 7521 (1991)], T. Gallagher és mtsai [J. Chem. Soc. Perkin Trans. I., 2193 (1991)], J.F.W. Keana [J. Org. Chem., 48, 2644 (1983)] által leírt módszerek alkalmazásával.

Az olyan (IV) általános képletű vegyületeket — amelyek képletében

R jelentése hidrogénatom —

előállíthatjuk (VI) általános képletű vegyületek —

a képletben

R_1 és R_3 jelentése azonos az (I) általános képletű vegyületnél megadottakkal, és

R_2 jelentése azonos a (IV) általános képletű vegyületeknél megadottakkal —

redukciójával.

Ezt a redukciót általában hidrogéngáz segítségével, csontszénés palládium jelenlétében, egy inert oldószerben, például egy alkoholban vagy etil-acetátban, vagy nátrium-tetrahidridoborát segítségével, egy alkoholban, egy alkálifém-karbonát je-

lennélében, 20°C és a reakcióelegy forráspontja közötti hő-mérsék-
leten végezzük.

Az olyan (VI) általános képletű vegyületeket — amelyek kép-
letében

R_2 jelentése $-(CH_2)_n-CO-R_6$ általános képletű csoport, ahol n
értéke 0,

R_6 jelentése hidroxicsoporttól eltérő; és

R_3 jelentése alkil-, cikloalkilcsoport vagy adott esetben
szubsztituált fenil-alkil-csoport —

előállíthatjuk egy olyan (VI) általános képletű vegyület —
amelynek képletében R_3 jelentése hidrogénatom —

és egy $Hal-R_3$ általános képletű vegyület —
a képletben

R_3 jelentése azonos az előzőekben megadottakkal, és

Hal jelentése halogénatom, előnyösen jódatom —
reakciójával.

Ezt a reakciót általában egy inert oldószerben, például
tetrahidrofuránban vagy éterben, egy bázis, például nátrium-
-hidrid, nátrium- vagy lítium-hexametil-diszilazán, jelenlétében
-78°C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten hajt-
juk végre.

Az olyan (VI) általános képletű vegyületeket —
amelyek képletében

R_3 jelentése hidrogénatom, és

R_2 jelentése $-(CH_2)_n-CO-R_6$ általános képletű csoport, ahol
 n értéke 0, és

R_6 jelentése hidroxicsoporttól eltérő —

előállíthatjuk (VII) vagy (VIII) általános képletű vegyületekből —

a képletben

R_1 jelentése azonos az (I) általános képletű vegyületnél megadottakkal, és

R_2 és R_3 jelentése azonos az előzőekben megadottakkal —

vagy e vegyületek keverékeiből a védőcsoport eltávolításával és dehidratálással.

A védőcsoport eltávolítását és a dehidratálást általában trifluor-ecetsav vagy jód-trimetil-szilán segítségével egy inert oldószerben, például klórozott oldószerben (metilén-dikloridban) 20°C körüli hőmérsékleten végezzük.

A (VII) és (VIII) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk egy (IX) általános képletű vegyület —

a képletben

R_1 jelentése azonos a fentiekben megadottakkal, és

R_1 -M egy szerves magnézium-, lítium- vagy réz-származékot jelent —

és egy (X) általános képletű vegyület —

a képletben

R_2 és R_3 jelentése azonos az előzőekben megadottakkal —

reakciójával.

Ezt a reakciót egy inert oldószerben, például tetrahydrofuranban, -78 és 20°C közötti hőmérsékleten végezzük.

A (X) általános képletű vegyületeket di(terc-butil)-dikarbonát és (XI) általános képletű vegyületek —

a képletben



R_2 és R_3 jelentése azonos a fentiekben megadottakkal —
reakciójával állíthatjuk elő.

Ezt a reakciót általában trietil-amin vagy 4-(dimetil-
-amino)-piridin jelenlétében, egy klórozott oldószerben, például
metilén-dikloridban, 20°C körüli hőmérsékleten hajtjuk végre.

A (XI) általános képletű vegyületek a kereskedelemről be-
szerezhetők, vagy előállíthatók a piroglutaminsav észterezésével
vagy amidálásával M. Hollósi és mtsai [Acta Chim. (Budapest),
71, 101 (1972)], B. Rigo és mtsai [J. Heterocycl. Chem., 25, 49
(1988)], J.H. Billmann, J.L. Randall [J. Am. Chem. Soc., 66, 745
(1944)], R.B. Angier, V.K. Smith [J. Org. Chem., 21, 1540
(1956)], J.C. Sauer, H. Adkins [J. Am. Chem. Soc., 60, 402
(1938)] leírt módszerei szerint.

Az olyan (IV) általános képletű vegyületeket —
amelyek képletében

R jelentése alkil-, cikloalkil-, fenil-alkil-csoport, vagy
adott esetben egy vagy több halogénatommal és/vagy alkil-,
alkoxicssoporttal szubsztituált fenilcsoport —

előállíthatjuk egy megfelelő (VI) általános képletű vegyület és
(XII) általános képletű vegyület —

a képletben

R jelentése azonos a fentiekben megadottakkal, és

R-M jelentése szerves lítium- vagy magnéziumvegyület —
reagáltatásával.

Ezt a reakciót egy inert oldószerben, például tetrahidro-
furánban vagy dietil-éterben, egy Lewis-sav, például bór-



-trifluorid vagy titán-tetraklorid jelenlétében, -78°C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük.

Az olyan (III) általános képletű vegyületeket — amelyek képletében

R_2 jelentése $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{CO}-\text{R}''_6$ általános képletű csoport — előállíthatjuk (XIII) általános képletű vegyületek — a képletben

R , R_1 , R_3 és R_4 jelentése azonos az (I) általános képletű vegyületeknél megadottakkal, és

R_{19} jelentése $-(\text{CH}_2)_m-\text{OH}$ általános képletű csoport — és $\text{Hal}-\text{CO}-\text{R}''_6$ általános képletű vegyületek — a képletben

Hal jelentése halogénatom, előnyösen klóratom, és

R''_6 jelentése azonos az (I) általános képletű vegyületeknél megadottakkal — reakciójával.

Ezt a reakciót egy inert oldószerben, például egy klórozott oldószerben, egy trialkil-amin jelenlétében, 20°C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

Az olyan (XIII) általános képletű vegyületeket — amelyek képletében

R_{19} jelentése $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ általános képletű csoport — előállíthatjuk egy megfelelő (III) általános képletű vegyület — a képletben

R_2 jelentése $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{R}_6$ általános képletű csoport, ahol n értéke 0 vagy 1, és

R_6 jelentése alkoxi- vagy hidroxics csoport —



redukciójával.

Ezt a reakciót egy inert oldószerben, például egy alkoholban (metanolban, etanolban, terc-butanolban), tetrahydrofuranban vagy ezeknek az oldószereknek keverékében, nátrium-tetrahydridoborát vagy diborán jelenlétében, 20°C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük.

Az olyan (III) általános képletű vegyületeket — amelyek képletében

R_2 jelentése $-(CH_2)_m-O-CO-R''_6$ általános képletű csoport, ahol

R''_6 jelentése $-NR_9R_{10}$ általános képletű csoport, és

R_9 jelentése hidrogénatom —

egy (XIII) általános képletű vegyület —

a képletben

R_{19} jelentése $-(CH_2)_m-OH$ általános képletű csoport —

és egy $R_{10}NCO$ általános képletű izocianát kondenzációjával is előállíthatjuk.

Ezt a reakciót egy inert oldószerben, például egy klórozott oldószerben, tetrahydrofuranban vagy N,N-dimetil-formamidban, adott esetben katalitikus mennyiségű alkálifém-alkoxid jelenlétében, 20°C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

Az olyan (III) általános képletű vegyületeket — amelyek képletében

R_2 jelentése $-(CH_2)_m-NR_9R_{10}$ általános képletű csoport,

előállíthatjuk egy HNR_9R_{10} általános képletű amin —

a képletben



R_9 és R_{10} jelentése azonos az (I) általános képletű vegyületnél megadottakkal —

és egy (XIII) általános képletű vegyület —

a képletben

R_{19} jelentése $-(CH_2)_m-O-SO_2-CH_3$ általános képletű csoport — reagáltatásával.

Ezt a reakciót általában vagy egy nagy feleslegben levő aminnal 0 és $10^\circ C$ közötti hőmérsékleten; vagy — amennyiben az amin hidrokloridját alkalmazzuk — egy klórozott oldószerben, egy trialkil-amin jelenlétében $20^\circ C$ és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük.

Az olyan (XIII) általános képletű vegyületeket — amelyek képletében

R_{19} jelentése $-(CH_2)_m-O-SO_2-CH_3$ általános képletű csoport — előállíthatjuk egy megfelelő (XIII) általános képletű vegyületből —

amelynek képletében

R_{19} jelentése $-(CH_2)_m-OH$ általános képletű csoport — metán-szulfonil-klorid hatására.

Ezt a reakciót általában egy inert oldószerben, például acetonitrilben vagy metilén-dikloridban, trietil-amin jelenlétében $0^\circ C$ és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten hajthatjuk végre.

Az olyan (III) általános képletű vegyületeket — amelyek képletében

R_2 jelentése $-(CH_2)_n-CO-R_6$ általános képletű csoport, és

R_6 jelentése hidroxics csoport —

előllíthatjuk a megfelelő (III) általános képletű vegyületek —
a képletben

R_6 jelentése alkoxicsoport —
elszappanosításával.

Ezt a reakciót inert oldószerben, például tetrahidrofuránban, metanolban, dioxánban, vagy vízben hajtjuk végre egy bázis, például nátrium-, kálium-, lítium-hidroxid jelenlétében, 0 és 25°C közötti hőmérsékleten.

Az olyan (III) általános képletű vegyületeket —
amelyek képletében

R_2 jelentése $-(CH_2)_n-CO-R_6$ általános képletű csoport, és

R_6 jelentése alkoxi-, cikloalkoxi- vagy cikloalkil-alkoxi-
-csoport —

előállíthatjuk a megfelelő (III) általános képletű vegyületek —
a képletben

R_2 jelentése $-(CH_2)_n-CO-R_6$ általános képletű csoport, és

R_6 jelentése hidroxicsoport —
észterezésével.

Ezt a reakciót előnyösen egy $R_{16}OH$ általános képletű alko-
hol —

a képletben

R_{16} jelentése alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-csoport —

segítségével végezzük tozil-klorid jelenlétében, piridinben 0 és 25°C közötti hőmérsékleten.

Az olyan (III) általános képletű vegyületeket —
amelyek képletében

R_2 jelentése $-(CH_2)_n-CO-R_6$ általános képletű csoport, és

R_6 jelentése fenilcsoport —
 előállíthatjuk a megfelelő (III) általános képletű vegyületek —
 a képletben

R_2 jelentése $-(CH_2)_n-CO-R_6$ általános képletű csoport, és

R_6 jelentése alkoxics csoport —
 és fenil-magnézium-bromid reagáltatásával.

Ezt a reakciót előnyösen egy inert oldószerben, például tetrahidrofuránban vagy dietil-éterben hajtjuk végre $-70^\circ C$ és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten.

Az olyan (III) általános képletű vegyületeket —
 amelyek képletében

R_2 jelentése adott esetben szubsztituált oxazolinil-csoport —
 előállíthatjuk a megfelelő (III) általános képletű vegyületek —
 a képletben

R_2 jelentése $-(CH_2)_n-CO-R_6$ általános képletű csoport, ahol
 n értéke 0, és

R_6 jelentése hidroxics csoport —
 és adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal szubsztituált 2-
 -amino-etanol reagáltatásával.

Ezt a reakciót egy inert oldószerben, például toluolban, a reakcióelegy forráspontján végezzük, kidesztillálva a reakció során képződő vizet.

Az olyan (III) általános képletű vegyületeket, amelyek
 képletében

R_2 jelentése 3-alkil-oxadiazolil-csoport,
 előállíthatjuk a megfelelő (III) általános képletű vegyületek —
 a képletben

R_2 jelentése $-(CH_2)_n-CO-R_6$ általános képletű csoport, ahol

n értéke 0, és

R_6 jelentése alkoxicsoport —

és egy alkil-amid-oxim reagáltatásával.

Ezt a reakciót egy inert oldószerben, például tetrahidrofuránban, végezzük nátrium-hidrid jelenlétében $25^\circ C$ és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten.

Az olyan (III) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

R_2 jelentése $-(CH_2)_n-CO-R_6$ általános képletű csoport, és

R_6 jelentése $-NR_9R_{10}$ általános képletű csoport,

előállíthatjuk egy megfelelő (III) általános képletű vegyületnek — a képletben

R_6 jelentése hidroxicsoport —

vagy e III általános képletű sav egy reaktív származékának és egy HNR_9R_{10} általános képletű aminnak a reagáltatásával.

Amikor a reakciót egy savval végezzük, akkor a peptidkémia-
ában használatos kondenzálószer, például egy karbodiimidet
(például N,N' -diciklohexil-karbodiimidet) vagy N,N' -karbonil-di-
imidazolt alkalmazunk. A reakciót egy inert oldószerben, például
egy éterben (például tetrahidrofuránban, dioxánban), egy amidban
(például N,N -dimetil-formamidban) vagy egy klórozott oldószerben
(például metilén-dikloridban, 1,2-diklór-etánban, kloroformban)
 $0^\circ C$ és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten hajtjuk
végre.

Amikor a reakciót a sav egy reaktív származékával végezzük,
alkalmazhatunk egy anhidridet, egy vegyes anhidridet vagy egy

észtert (ez lehet egy aktív észter vagy a savból egy köztitermék).

A reakciót vagy szerves közegben, adott esetben egy savmegkötő, például egy nitrogéntartalmú szerves bázis (például trialkil-amin, piridin, 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-én vagy 1,5-diaza-biciklo[4.3.0]non-5-én) jelenlétében, a fent megadott oldószerek egyikében, vagy ezek elegyében, 0°C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük, vagy vizes szerves kétfázisú közegben hajtjuk végre alkáli- vagy alkáliföldfém tartalmazó bázis (nátrium-, kálium-hidroxid), vagy alkáli- vagy alkáliföldfém tartalmazó karbonát vagy hidrogén-karbonát jelenlétében 0 és 40°C közötti hőmérsékleten.

Az adott esetben szubsztituált anilinek a kereskedelemben kaphatók, vagy előállíthatók R. Schröter (Methoden der organischen Chemie, Houben Weil, Band XI/1, 360 old.), G.J. Esselen és mtsai [J. Am. Chem. Soc., 36, 322 (1914)], G. Adriant és mtsai [Bull. Soc. Chim. Fr., 1511 (1970)], W.A. Jacobs és mtsai [J. Am. Chem. Soc., 39, 2438 (1917)] és J. Am. Chem. Soc. 39, 1438 (1917)] által leírt és a példákban ismertetett módszerek alkalmazásával illetve adaptálásával.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

R₅ jelentése adott esetben egy vagy több halogénatommal és/vagy alkil-, alkoxi-, alkil-tio, trifluor-metil-, nitro-, acil-, ciano-, szulfamoil-, alkoxi-karbonil-, karbamoil-, (alkoxi-imino)-alkil-, N-alkoxi-karbamoil-csoporttal, alk-O-CO-alk, -CH=CH-alk', alk-O-alk, (trifluor-metil)-



-szulfonamido-csoporttal, $-\text{alk-SO}_3\text{H}$ (só formában),
 $-\text{O-alk-COOX}$, $-\text{CH=CH-COOX}$, $-\text{CO-COOX}$, $-\text{S-alk-COOX}$,
 $-\text{SO-alk-COOX}$, $-\text{SO}_2\text{-alk-COOX}$, $-\text{O-CH}_2\text{-alk'-COOX}$,
 $-\text{CX=N-O-alk-COOX}$, $-\text{alk-COOX}$ vagy $-\text{alk'-COOX}$ általános képletű csoportokkal (amelyekben X jelentése hidrogénatomtól eltérő) szubsztituált fenilcsoportot tartalmazó fenil-amino-csoport,

egy (II) általános képletű vegyület és egy fenil-izocianát — amelynek fenilcsoportja adott esetben egy vagy több halogénatommal és/vagy alkil-, alkoxi-, alkil-tio, trifluor-metil-, nitro-, acil-, ciano-, szulfamoil-, alkoxi-karbonil-, karbamoil-, (alkoxi-imino)-alkil-, N-alkoxi-karbamoil-csoporttal, alk-O-CO-alk , $-\text{CH=CH-alk'}$, alk-O-alk , (trifluor-metil)-szulfonamido-csoporttal, $-\text{alk-SO}_3\text{H}$ (só formában), $-\text{O-alk-COOX}$, $-\text{CH=CH-COOX}$, $-\text{CO-COOX}$, $-\text{S-alk-COOX}$, $-\text{SO-alk-COOX}$, $-\text{SO}_2\text{-alk-COOX}$, $-\text{O-CH}_2\text{-alk'-COOX}$, $-\text{CX=N-O-alk-COOX}$, $-\text{alk-COOX}$ vagy $-\text{alk'-COOX}$ általános képletű csoportokkal (amelyekben X jelentése hidrogénatomtól eltérő) szubsztituált fenilcsoportot tartalmazó fenil-amino-csoport — reakciójával is előállíthatjuk.

Ezt a reakciót általában egy inert oldószerben például tetrahidrofuránban, N,N-dimetilformamidban, egy klórozott oldószerben (például kloroformban, 1,2-diklór-etánban), egy aromás oldószerben (például benzolban, toluolban) 10°C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A fenil-izocianátok a kereskedelemben kaphatók, vagy előállíthatók R. Richter és mtsai [The Chemistry of Cyanate and their thio derivatives, S. Patai, 2. rész, Wiley New York (1977)] ál-



tal, valamint a példákban leírt módszerek felhasználásával vagy adaptálásával.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

R_5 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, naftil-, indolil- vagy kinolilcsoport,

előállíthatjuk egy (II) általános képletű vegyületnek és egy HOOC-R_5 általános képletű savnak —

a képletben

R_5 jelentése azonos a fentiekben megadottakkal —

vagy e sav egy reaktív származékának reagáltatásával.

Amikor a reakciót egy savval végezzük, akkor a peptid-kémiában használatos kondenzálószer alkalmazunk, például egy karbodiimidet (például N,N' -diciklohexil-karbodiimidet) vagy N,N' -karbonil-diimidazolt. A reakciót egy inert oldószerben, például egy éterben (például tetrahidrofuránban, dioxánban), egy amidban (például N,N -dimetil-formamidban) vagy egy klórozott oldószerben (például metilén-dikloridban, 1,2-diklór-etánban, kloroformban) 0°C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

Amikor a reakciót a sav egy reaktív származékával végezzük, alkalmazhatunk egy anhidridet, egy vegyes anhidridet vagy egy észtert (ez lehet egy aktív észter vagy a savból egy köztitermék).

A reakciót vagy szerves közegben, adott esetben egy savmegkötő, például egy nitrogén-tartalmú szerves bázis (például trialkil-amin, piridin, 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-én vagy



1,5-biciklo[4.3.0]non-5-én) jelenlétében, a fent megadott oldószerek egyikében vagy ezek elegyében, 0°C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük, vagy vizes szerves kétfázisú közegben hajtjuk végre alkáli- vagy alkáliföldfém-tartalmazó bázis (nátrium-, kálium-hidroxid), vagy alkáli- vagy alkáliföldfém-tartalmazó karbonát vagy hidrogén-karbonát jelenlétében 0 és 40°C közötti hőmérsékleten.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

R₅ jelentése adott esetben karboxicsoporttal, -alk-COOH, -O-alk-COOH, -alk'-COOH általános képletű csoporttal, -CH=CH-COOH, -CO-COOH képletű csoporttal, -S-alk-COOH, -SO-alk-COOH, -SO₂-alk-COOH, -C(=NOH)-COOH, -O-CH₂-alk'-COOH, -CX=N-O-alk-COOH általános képletű csoporttal szubsztituált fenilcsoportot tartalmazó fenil-amino-csoport; és/vagy

R₂ jelentése -(CH₂)_n-COOH általános képletű csoport, a megfelelő (I) általános képletű észterek hidrolízisével vagy —adott esetben — hidrogenolízisével is előállíthatjuk.

Amikor alkil- vagy fenil-alkil-észtert alkalmazunk, a hidrolízist előnyösen egy bázis, például nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid vagy lítium-hidroxid segítségével egy inert oldószerben, például tetrahidrofuránban, dioxánban, vízben, metanolban vagy ezen oldószerek elegyében végezzük 20 és 40°C közötti hőmérsékleten. Amikor egy fenil-alkil-észtert alkalmazunk, előnyösen hidrogenolízist is végezhetünk hidrogéngáz vagy ammónium-formiát segítségével egy katalizátor, például csontszemes palládium jelenlétében egy oldószerben, például metanolban vagy etil-

acetátban. Amikor terc-butil-észtereket alkalmazunk, a hidrolízist előnyösen egy sav, például trifluor-ecetsav segítségével végezzük.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

R_5 jelentése (hidroxi-imino)-alkil-, (alkoxi-imino)-alkil-csoporttal szubsztituált fenilcsoportot tartalmazó fenil-amino-csoport,

egy megfelelő (I) általános képletű acilezett vegyület és (XIV) általános képletű vegyületek —

a képletben

R_{18} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport —
reagáltatásával is előállíthatjuk.

Ezt a reakciót általában egy inert oldószerben, például egy alkoholban (például metanolban, etanolban) vagy vízben, vagy ezen oldószerkelegyében, az oldószer forráspontjának hőmérsékletén, adott esetben egy bázis, például piridin jelenlétében hajtjuk végre.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

R_2 jelentése $-(CH_2)_n-CO-R_6$ általános képletű csoport, ahol

R_6 hidroxicsoporthól eltérő jelentésű, és

R_5 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, naftil-, indolil-, kinolilcsoport, vagy adott esetben egy vagy több halogénatommal és/vagy alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, trifluor-metil-, nitro-, acil-, ciano-, szulfamoil-, alkoxi-karbonil-, karbamoil-, (alkoxi-imino)-alkil-, N-alkoxi-kar-



bamoil-csoporttal, $-\text{alk-O-CO-alk}$, $-\text{CH=CH-alk}'$, $-\text{alk-O-alk}$ általános képletű csoporttal, (trifluor-metil)-szulfonamidocsoporttal, $-\text{alk-SO}_3\text{H}$ (só formában), $-\text{O-alk-COOX}$, $-\text{CH=CH-COOX}$, $-\text{CO-COOX}$, $-\text{S-alk-COOX}$, $-\text{SO-alk-COOX}$, $-\text{SO}_2-\text{alk-COOX}$, $-\text{O-CH}_2-\text{alk}'-\text{COOX}$, $-\text{CX=N-O-alk-COOX}$, $-\text{alk-COOX}$ vagy $-\text{alk}'-\text{COOX}$ általános képletű csoportokkal (amelyekben X jelentése hidrogén- atomtól eltérő) szubsztituált fenil-csoportot tartalmazó fenil-amino-csoport,

egy (IV) általános képletű vegyület és egy (XV) általános képletű sav —

a képletben

R_5 jelentése azonos a fentiekben megadottakkal, és

R_4 jelentése azonos az (I) általános képletű vegyületnél megadottakkal —

vagy e sav valamilyen reaktív származékának reagáltatásával is előállíthatjuk.

Ezt a reakciót előnyösen egy, a peptidkémiaiában használatos kondenzálószer, például egy karbodimid jelenlétében egy oldószerben, például acetonitrilben, tetrahidrofuránban vagy egy klórozott oldószerben végezzük, vagy szulfinil-kloridot használunk metilén-dikloridban 10°C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten.

A (XV) általános képletű savakat előállíthatjuk J.R. Johnson és mtsai módszerének [J. Am. Chem. Soc., 69, 2370 (1947)] alkalmazásával, vagy az olyan vegyületeket, amelyek kép-
letében

R_5 jelentése adott esetben szubsztituált fenil-amino-csoport,

egy fenil-izocianát — amelynek fenilcsoportja adott esetben egy vagy több halogénatommal és/vagy alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, trifluor-metil-, nitro-, acil-, ciano-, szulfamoil-, alkoxi-karbonil-, karbamoil-, (alkoxi-imino)-alkil-, N-alkoxi-karbamoil-csoporttal, -alk-O-CO-alk, -CH=CH-alk', -alk-O-alk, (trifluor-metil)-szulfonamido-csoporttal, -alk-SO₃H (só formában), -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO₂-alk-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-COOX vagy -alk'-COOX általános képletű csoportokkal helyettesített (amelyekben X jelentése hidrogénatomtól eltérő) — és egy (XVI) általános képletű vegyület —

a képletben

R₄ jelentése azonos az (I) általános képletű vegyületeknél megadottakkal —

reakciójával nyerhetjük.

Ezt a reakciót általában vizes közegben egy bázis (például alkálifém-hidrogén-karbonát) jelenlétében vagy dioxánban végezzük 20°C körüli hőmérsékleten.

A szakember számára természetes, hogy a találmányban az előzőekben leírt eljárások alkalmazása során, a mellékreakciók elkerülése céljából, szükséges lehet védőcsoportokat alkalmazni az amino-, alkohol-, sav-, keton-funkciós csoportokon, ilyen védőcsoportokat T.W. Greene írt le (Protective Groups in Organic Synthesis; John Wiley and Sons, New York). Például az amino-funkciós csoportot terc-butil- vagy metil-karbamát formájában védhetjük meg, majd jód-trimetil-szilánnal távolíthatjuk el a védőcsoportot, vagy megvédhetjük benzil-karbamát formában, és a

találmány szerinti eljárás végrehajtása után, hidrogénezéssel regenerálhatjuk. Az alkohol-funkciós csoportokat megvédhetjük például benzoát formájában, és a védőcsoportot a találmány szerinti eljárás végrehajtása után, alkálikus közegben végzett hidrolízissel távolíthatjuk el. A keton-funkciós csoportokat megvédhetjük 1,3-dioxolán formájában, majd a védőcsoportot eltávolíthatjuk sósav/ecetsav elegy alkalmazásával.

Az (I) általános képletű vegyületek enantiomerjeit, amelyek legalább egy aszimmetriacentrumot tartalmaznak, előállíthatjuk a racemátok szétválasztásával, például királis oszlopon végzett kromatográfia segítségével vagy királis prekursorokból kiinduló szintézissel.

Az (I) általános képletű vegyületeket az ismert, szokásos módszerek alkalmazásával, például kristályosítással, kromatográfiával vagy extrakcióval tisztíthatjuk.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben bázikus csoport található, adott esetben ásványi savval vagy szerves savval addíciós sóvá alakíthatjuk oly módon, hogy ilyen savval egy szerves oldószerben, például egy alkoholban, ketonban, éterben vagy egy klórozott oldószerben elegyítjük.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben savas csoport található, adott esetben fémsóvá vagy nitrogén-bázisokkal képzett addíciós sóvá alakíthatjuk ismert módszerek szerint. Ilyen sókat előállíthatunk egy fém (például alkáli-, alkáli-földfém) bázis, ammónia, egy amin vagy egy amin-só és az (I) általános képletű vegyület valamilyen oldószerben végrehaj-

tott reagáltatásával. A képződött sók a szokásos módszerek szerint kinyerhetjük.

Ezek a sók szintén a találmány tárgyát képezik.

A gyógyászatilag elfogadható sók lehetnek ásványi savakkal vagy szerves savakkal képzett addíciós sók (például acetát, propionát, szukcinát, benzoát, fumarát, maleát, oxalát, metán-szulfonát, 2-hidroxi-etánszulfonát, teofillin-acetát, szalicilát, metilén-bis- β -oxi-naftoát, klórhidrát, szulfát, nitrát és foszfát), az alkáli-fémekkel (nátriummal, káliummal, lítiummal) vagy az alkáliföldfémekkel (kalciummal, magnéziummal) képzett sók, az ammónium-sók, a nitrogén-bázisok (etanol-amin, trimetil-amin, metil-amin, benzil-amin, N-benzil- β -fenetil-amin, kolin, arginin, leucin, lizin, N-metil-glükamin) sói.

Az (I) általános képletű vegyületek érdekes farmakológiai tulajdonságokat mutatnak. Ezek a vegyületek erős kolecisztokinin (CCK) és gasztrin receptor affinitással rendelkeznek, amelynek következtében hasznosak az idegrendszer és a gasztrointesztinális szervek szintjén jelentkező, a CCK-hoz és a gasztrinhoz kötődő, rendellenességek megelőzésére és kezelésére.

Ennélfogva ezeket a vegyületeket felhasználhatjuk a pszichózisok, a szorongásos bántalmak, a depresszió, a neurodegeneráció, a pánikrohamok, a Parkinson-kór, a tardiv diskinézia, az irritábilis vastagbél szindróma, az akut pankreatitisz, a fekélyek, az intesztinális motilitási rendellenességek, a CCK-ra érzékeny bizonyos tumorok megelőzésére vagy kezelésére, továbbá mint étvágy-szabályozók, valamint a krónikus és abúzus alkohol-

vagy gyógyszerelvonásnál, és szem pupillaszűkítőként is alkalmazhatók.

Ezek a vegyületek a narkotikus és nem-narkotikus fájdalomcsökkentők hatását is potenciózzák. Ezenkívül, magukban is mutathatnak fájdalomcsökkentő hatást.

Másfelől az erős CCK receptor affinitású vegyületek módosítják a memorizálási képességet. Következésképpen ezek a vegyületek hatékonyak lehetnek memória panaszok esetében.

Az (I) általános képletű vegyületek CCK receptor affinitását A. Saito és mtsai, [J. Neuro. Chem., 37, 483-490 (1981)] módszere által kifejlesztett technikával határoztuk meg a cerebrális cortex és a pankreász szintjén.

Ezekben a tesztekben az (I) általános képletű vegyületek IC_{50} értéke általában 1000 nM vagy ennél alacsonyabb.

Másfelől ismert, hogy a centrális CCK receptorhoz kötődő anyagok hasonló specificitást mutatnak a gasztrointesztinális traktusban a gasztrin receptorhoz [Bock és mtsai., J. Med. Chem., 32, 16-23 (1989); Reyfeld és mtsai., Am. J. Physiol., 240, G255-266 (1981); Beinfeld és mtsai, Neuropeptides, 3, 411-427 (1983)].

Az (I) általános képletű vegyületek toxicitása gyenge. Az egéren szubkután mért LD_{50} értékük általában 40 mg/kg felett van.

Különösen értékesek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R jelentése hidrogénatom, alkil- vagy fenilcsoport;

R_1 jelentése alkil- vagy fenilcsoport;

R_2 jelentése $-(CH_2)_n-CO-R_6$ általános képletű csoport;

R₃ jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;
 R₄ jelentése alkilcsoport;
 R₅ jelentése karboxicssoporttal szubsztituált fenilcsoportot tartalmazó fenil-amino-csoport;
 R₆ jelentése alkoxicssoport;
 n értéke 0,
 és ezek sói és izomerjei.

Különösen értékesek a következő vegyületek:

(S)-3-[3-{2-[2-(terc-butoxi-karbonil)-5,5-difenil-1-pirrolidinil]-2-oxo-etil}-ureido]-benzoesav;

(2S,5R)-3-[3-{2-[2-(terc-butoxi-karbonil)-5-fenil-5-metil-1-pirrolidinil]-2-oxo-etil}-ureido]-benzoesav;

(2RS,5SR)-3-[3-{2-[2-(terc-butoxi-karbonil)-5-fenil-2-metil-1-pirrolidinil]-2-oxo-etil}-ureido]-benzoesav;

(2S,5S)-3-[3-{2-[2-(terc-butoxi-karbonil)-5-butyl-1-pirrolidinil]-2-oxo-etil}-ureido]-benzoesav;

ezek sói és izomerjei.

A következő példák a találmány szemléltetésére szolgálnak anélkül, hogy az oltalmi kört korlátoznák.

1. példa

A) 2 g (S)-1-[2-{3-{3-(benzil-oxi-karbonil)-fenil}-ureido}-acetil]-5,5-difenil-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észter 100 ml etil-acetáttal készített oldatához 0,2 g 10%-os csontszén palládiumot adunk. A szuszpenziót hidrogéngáz atmoszférában (130 kPa), 20°C körüli hőmérsékleten 20 óra hosszat kevertetjük. A katalizátort celiten történő szűréssel a reakcióelegyből eltávo-

lítjuk, 50 ml etil-acetáttal mossuk, és a szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk [eluens: metilén-diklorid/metanol (90:10 térfogatarány)]. A várt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 10 ml diizopropiléterben szuszpendáljuk, leszűrjük, és 40°C körüli hőmérsékleten vákuumban megszáritjuk. Ezen a módon 0,65 g (S)-3-[3-{2-[2-(terc-butoxi-karbonil)-5,5-difenil-1-pirrolidinil]-2-oxo-etil}-ureido]-benzoesavat kapunk, amelynek olvadáspontja 180°C; $R_f=0,22$ [VRK szilikagélen, eluens: metilén-diklorid/metanol (90:10 térfogatarány)].

B) Az (S)-1-[2-{3-[3-(benzil-oxi-karbonil)-fenil]-ureido]-acetil]-5,5-difenil-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észtert a következő módon állíthatjuk elő: 2,8 g (S)-5,5-difenil-1-(2-ftálimido-acetil)-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észter 50 ml metilén-dikloriddal készített oldatához 5°C körüli hőmérsékleten 0,9 ml metil-hidrazint adunk. A reakcióelegyet 5°C körüli hőmérsékleten tartjuk 20 óra hosszat, majd visszafolyató hűtő alkalmazásával 4 óra hosszat forraljuk. A szerves fázist 20°C körüli hőmérsékletre történt lehűtés után kétszer 50 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 50 ml tetrahydrofuránnal meghígítjuk, majd 1,4 g 3-izocianáto-benzoesav-benzil-észtert adunk hozzá. A reakcióelegyet 20 óra hosszat 20°C körüli hőmérsékleten kevertetjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélen végzett kromatografiával tisztítjuk [eluens: ciklohexán/etil-acetát (70:30 térfogatarány)]. A várt terméket tartalmazó frak-

ciókat egyesítjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. Ezen a módon 2 g (S)-1-[2-{3-{3-(benzil-oxi-karbonil)-fenil}-ureido}-acetil]-5,5-difenil-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észtert kapunk habszerű alakban, amelyet ebben az állapotában használunk fel a további szintézisek folyamán.

C) Az (S)-5,5-difenil-1-(2-ftálimidio-acetil)-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észtert a következő módon állíthatjuk elő: 1 g (S)-5,5-difenil-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észter 30 ml 1,4-dioxánnal készített oldatához 20°C körüli hőmérsékleten 0,25 ml piridint, majd 0,7 g ftaloil-glicinből 20 ml 1,4-dioxánnal készült oldatot adunk. A reakcióelegyet 20 óra hosszat 20°C körüli hőmérsékleten kevertetjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 100 ml etil-acetátban feloldjuk, a szerves fázist kétszer 50 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélen végzett kromatográfiával tisztítjuk [eluens: ciklohexán/etil-acetát (70:30 térfogatarány)]. A várt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. Ezen a módon 1 g (S)-5,5-difenil-1-(2-ftálimidio-acetil)-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észtert kapunk habszerű alakban, amelyet ebben az állapotában használunk fel a további szintézisek során.

D) Az (S)-5,5-difenil-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észtert a következő módon állíthatjuk elő: 4,95 g (S)-5-fenil-Δ⁵-pirrolin-2-karbonsav-terc-butyl-észter 100 ml tetrahydrofuranal készített oldatához, 0°C körüli hőmérsékleten, 2,5 ml bór-trifluorid-éterátot adunk. Az elegyet 30 percen át 0°C körüli

hőmérsékleten kevertetjük, majd -70°C körüli hőmérsékleten hozzáadjuk, 30 perc alatt, 11 ml 2M fenil-lítium éter-hexán eleggyel készített oldatát. A reakcióelegyet 4 óra hosszat -50°C körüli hőmérsékleten kevertetjük, majd 200 ml telített vizes ammónium-klorid-oldatra öntjük. A vizes fázist háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, kétszer 100 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélen végzett kromatográfiával tisztítjuk [eluens: petroléter/dietil-éter (70:30 térfogatarány)]. A várt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. Ezen a módon 1 g (S)-5,5-difenil-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észtert kapunk olajos alakban, amelyet ebben az állapotában használunk fel a további szintézisek során.

E) Az (S)-5-fenil- Δ^5 -pirrolin-2-karbonsav-terc-butyl-észtert a következő módon állíthatjuk elő: 1,8 g (S)-2-(terc-butoxi-karbonil)-amino-5-oxo-5-fenil-pentánsav-terc-butyl-észter 25 ml metilén-dikloriddal készített oldatához, 20°C körüli hőmérsékleten, 2,3 ml trifluor-ecetsavat adunk. A reakcióelegyet 6 óra hosszat 20°C körüli hőmérsékleten kevertetjük, majd 120 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. A szerves fázist dekantálással elválasztjuk, 20 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. Ezen a módon 0,9 g (S)-5-fenil- Δ^5 -pirrolin-2-karbonsav-terc-butyl-észtert kapunk olajos alakban, amelyet ebben az állapotában használunk fel a további szintézisek során.

F) Az (S)-2-(terc-butoxi-karbonil)-amino-5-fenil-5-oxo-pentánsav-terc-butyl-észtert a következő módon állíthatjuk elő: 0,72 g magnézium 20 ml tetrahidrofuránnal készített szuszpenziójához, 20 és 30°C közötti hőmérsékleten, 35 perc alatt 2,8 ml bróm-benzol 60 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet további 45 percig kevertetjük 24°C körüli hőmérsékleten, majd 20 perc alatt 5,7 g (S)-1-(terc-butoxi-karbonil)-5-oxo-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észter 80 ml tetrahidrofuránnal készített, és -75°C körüli hőmérsékleten tartott, oldatához adjuk hozzá. A reakcióelegyet további 3 óra hosszat -78°C körüli hőmérsékleten kevertetjük, majd -15°C körüli hőmérsékletre felmelegítjük. Ekkor 15 perc alatt 100 ml 10%-os vizes ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá. A vizes fázist dekantálással elválasztjuk, és háromszor 100 ml dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, kétszer 25 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk és 50°C körüli hőmérsékleten, csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 20 ml pentánból történő kristályosítással tisztítjuk. Ezen a módon 2,5 g (S)-2-(terc-butoxi-karbonil)-amino-5-fenil-5-oxo-pentánsav-terc-butyl-észtert kapunk, amelynek olvadáspontja 107°C. Ez a vegyület (2S,5RS)-1-(terc-butoxi-karbonil)-5-fenil-5-hidroxil-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észter alakban is előfordulhat, ennek olvadáspontja 85°C.

Az (S)-1-(terc-butoxi-karbonil)-5-oxo-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észtert előállíthatjuk J. Ackermann és M. Matthes [Helv. Chim. Acta 73, 122-132 (1990)] módszere szerint.

G) A 3-izocianáto-benzoészter-benzil-észtert a következő módon állíthatjuk elő: 2 g szén 12,5 ml klór-hangyasav-triklór-metil-észter és 50 ml toluol elegyével készített szuszpenziójához -25°C körüli hőmérsékleten, 15 perc alatt hozzáadjuk 3-amino-benzoészter 150 ml toluollal a következő módon készített oldatát: 27 g 3-amino-benzoészter-hidrokloridot 150 ml toluolban 14,4 ml trietil-aminnal semlegesítünk, majd a kapott szuszpenziót leszűrjük. A reakcióelegyet 25°C körüli hőmérsékleten két óra hosszat kevertetjük, majd két óra hosszát 110°C körüli hőmérsékletre melegítjük. A reakcióelegyet 25°C körüli hőmérsékletre történt lehűtés után nitrogéngáz átbuborékolatással gázmentesítjük, szűrőpapíron leszűrjük, és 52°C körüli hőmérsékleten, csökkentett nyomáson bepároljuk. Ezen a módon 27 g 3-izocianáto-benzoészter-benzil-észtert kapunk olajos alakban, amelyet ebben az állapotában használunk fel a további szintézisek során.

A 3-amino-benzoészter-benzil-észtert előállíthatjuk H.A. Shonle és mtsai [J. Amer. Chem. Soc., 43, 244 (1950)] módszere szerint.

A ftaloil-glicin-hidrokloridot előállíthatjuk W. Grassmann és E. Schulte-Uerbing [Chem. Ber., 83, 244 (1950)] módszere szerint.

2. példa

A) 0,55 g (2S,5R)-1-[2-{3-[3-(benzil-oxi-karbonil)-fenil]-ureido}-acetil]-5-fenil-5-metil-2-pirrolidinkarbonsav-terc-bu-



til-észter 100 ml etil-acetáttal készített oldatához 0,05 g 10%-os csontszenes palládiumot adunk. A szuszpenziót hidrogéngáz atmoszférában (130kPa) 20°C körüli hőmérsékleten 20 óra hosszat kevertetjük. A katalizátort celiten történő szűréssel eltávolítjuk, 50 ml etil-acetáttal mossuk és a szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk [eluens: metilén-diklorid/metanol (90:10 térfogatarány)]. A várt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 10 ml petroléterben szuszpendáljuk, leszűrjük és vákuumban 40°C körüli hőmérsékleten megszáritjuk. Ezen a módon 0,3 g (2S,5R)-3-[3-{2-[2-(terc-butoxi-karbonil)-5-fenil-5-metil-1-pirrolidinil]-2-oxo-etil}-ureido]-benzoesavat kapunk; $R_f=0,16$ [VRK szilikagélen, eluens: metilén-diklorid/metanol (90:10 térfogatarány)].

B) (2S,5R)-1-[2-{3-[3-(benzil-oxi-karbonil)-fenil]-ureido}-acetil]-5-fenil-5-metil-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észtert a következő módon állíthatjuk elő: 0,5 g (2S,5R)-5-fenil-5-metil-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észter és 0,63 g 2-{3-[3-(benzil-oxi-karbonil)-fenil]-ureido}-ecetsav 50 ml acetonitrillel készített oldatához 20°C körüli hőmérsékleten 0,4 g N,N'-diciklohexil-karbodiimidet adunk. A reakcióelegyet 20 óra hosszat 20°C körüli hőmérsékleten kevertetjük, csökkentett nyomáson bepároljuk, 25 ml etil-acetátban felvesszük, leszűrjük, és 5 ml etil-acetáttal mossuk. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot szilikagélen végzett kromatográfiával tisztítjuk [eluens: ciklohexán/etil-acetát (70:30 térfogat-arány)].

A várt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. Ezen a módon 0,55 g (2S,5R)-1-[2-{3-[3-(benzil-oxi-karbonil)-fenil]-ureido}-acetil]-5-fenil-5-metil-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észtert kapunk habszerű alakban, amelyet ebben az állapotában használunk fel a további szintézisek során.

C) A (2S,5R)-5-fenil-5-metil-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észtert előállíthatjuk 4,35 g (S)-5-fenil- Δ^5 -pirrolin-2-karbonsav-terc-butyl-észter, 2,5 ml bór-trifluorid-éterát és 13,75 ml 1,6 M metil-lítium dietil-éteres oldatának 100 ml tetrahydrofuranal készített elegyből kiindulva és az 1. példa D pontjában megadottak szerint eljárva. Feldolgozás után 0,5 g (2S,5R)-5-fenil-5-metil-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észtert kapunk olajos alakban, amelyet ebben az állapotában használunk fel a további szintézisek során.

D) A 2-{3-[3-(benzil-oxi-karbonil)-fenil]-ureido}-ecetsavat a következő módon állíthatjuk elő: 3,97 g glicin és 14,62 g kálium-karbonát 90 ml vízzel készített oldatához 15 perc alatt 13,4 g 3-izocianáto-benzoészter 70 ml 1,4-dioxánnal készített oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 4 óra hosszat 20°C körüli hőmérsékleten kevertetjük, majd az elegy pH-ját 1 értékre állítjuk 4M vizes sósavoldattal. A csapadékot szűréssel kinyerjük, és háromszor 50 ml vízzel mossuk, levegőn megszáritjuk. Ezen a módon 13 g 2-{3-[3-(benzil-oxi-karbonil)-fenil]-ureido}-ecetsavat kapunk, amelyet ebben az állapotában használunk fel a további szintézisek során.

3. példa

A) 0,54 g (2RS,5SR)-1-[2-{3-[3-(benzil-oxi-karbonil)-fenil]-ureido}-acetyl]-5-fenil-2-metil-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észter és 0,15 g 10%-os csontszenes palládium 30 ml etil-acetáttal készített elegyéből kiindulva az 1. példa A) pontjában megadottak szerint járunk el. Feldolgozás után 0,25 g (2RS,5SR)-3-[3-{2-[2-(terc-butoxi-karbonil)-5-fenil-2-metil-1-pirrolidinil]-2-oxo-etyl}-ureido]-benzoesavat kapunk, amelynek olvadáspontja 150°C.

B) A (2RS,5SR)-1-[2-{3-[3-(benzil-oxi-karbonil)-fenil]-ureido}-acetyl]-5-fenil-2-metil-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észtert előállíthatjuk 0,80 g (2RS,5SR)-5-fenil-2-metil-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észter, 1,0 g 2-[3-[3-(benzil-oxi-karbonil)-fenil]-ureido]-ecetsav és 0,63 g N,N'-diciklohexil-karbodiimid 25 ml acetonitrillel készített elegyéből kiindulva és a 2. példa B) pontjában megadottak szerint eljárva. Feldolgozás után 0,6 g (2RS,5SR)-1-[2-{3-(benzil-oxi-karbonil)-fenil]-ureido}-acetyl]-5-fenil-2-metil-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észtert kapunk olajos alakban, amelyet ebben az állapotában használunk fel a későbbi szintézisek során.

C) A (2RS,5SR)-5-fenil-2-metil-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észtert a következő módon állíthatjuk elő: 5,0 g (R,S)-5-fenil-2-metil-Δ⁵-pirrolin-2-karbonsav-terc-butyl-észter 15 ml etanol és 7,5 ml desztillált víz elegyével készített oldatához 5°C körüli hőmérsékleten hozzáadjuk 0,76 g nátrium-tetrahidridoborát és 0,35 g nátrium-karbonát 5 ml desztillált vízzel készített oldatát. Az elegyet 20°C körüli hőmérsékleten 60 óra hosszat

kevertetjük, majd 150 ml desztillált vízzel meghígítjuk. A vizes fázist kétszer 100 ml metilén-dikloriddal extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat 50 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélen végzett kromatográfiával tisztítjuk [eluens: metilén-diklorid, majd metilén-diklorid/metanol (99:1 térfogatarány)]. A várt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. Ezen a módon 0,9 g (2RS,5SR)-5-fenil-2-metil-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észtert kapunk olajos alakban, amelyet ebben az állapotában használunk fel a további szintézisek során.

D) Az (R,S)-5-fenil-2-metil- Δ^5 -pirrolin-2-karbonsav-terc-butyl-észtert a következő módon állíthatjuk elő: 1,6 g 50%-os olajos nátrium-hidrid szuszpenziót 50 ml tetrahydrofuranba helyezünk, és hozzáadjuk cseppenként 7,5 g (S)-5-fenil- Δ^5 -pirrolin-2-karbonsav-terc-butyl-észter 150 ml tetrahydrofuranal készített oldatát. Az elegyet 25°C körüli hőmérsékleten 4 óra hosszat kevertetjük, majd 2,05 ml metil-jodidot adunk hozzá. A reakcióelegyet 25°C körüli hőmérsékleten 18 óra hosszat kevertetjük, majd 5 ml desztillált vizet adunk hozzá. Az elegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, 200 ml 15%-os vizes nátrium-klorid-oldattal meghígítjuk. A vizes fázist háromszor 100 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, és kétszer 100 ml desztillált vízzel mossuk, 3S szénnel kezeljük és magnézium-szulfáton megszáritjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. Ezen a módon 5,1 g (R,S)-5-fenil-2-metil- Δ^5 -pirrolin-2-karbonsav-terc-butyl-észtert kapunk olajos alakban, a-



mely megszilárdul, és ebben az állapotában használjuk fel a további szintézisek során.

4. példa

A) 2,4 g (2S,5S)-1-[2-{3-[3-(benzil-oxi-karbonil)-fenil]-ureido}-acetil]-5-butyl-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észter és 0,25 g 10%-os csontszenes palládium 100 ml etanollal készített szuszpenziójából kiindulva az 1. példa A) pontjában megadottak szerint járunk el. Feldolgozás után 1 g (2S,5S)-3-[3-{2-[2-(terc-butoxi-karbonil)-5-butyl-1-pirrolidinil]-2-oxo-etil}-ureido]-benzoesavat kapunk; $[\alpha]_D^{20} = -38,4^\circ$ (c=1,0; metanol).

B) A (2S,5S)-1-[2-{3-[3-(benzil-oxi-karbonil)-fenil]-ureido}-acetil]-5-butyl-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észtert előállíthatjuk 1,15 g (2S,5S)-5-butyl-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észter, 1,65 g 2-{3-[3-(benzil-oxi-karbonil)-fenil]-ureido}-ecetsav és 1,05 g N,N'-diciklohexil-karbodiimid 25 ml acetonitrillel készített elegyből kiindulva és a 2. példa B) pontjában megadottak szerint eljárva. Feldolgozás után 2,4 g (2S,5S)-1-[2-{3-[3-(benzil-oxi-karbonil)-fenil]-ureido}-acetil]-5-butyl-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észtert kapunk habszerű alakban, amelyet ebben az állapotában használunk fel a további szintézisek során.

C) A (2S,5S)-5-butyl-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észtert a következő módon állíthatjuk elő: 1,3 g (S)-5-butyl-Δ⁵-pirrolin-2-karbonsav-terc-butyl-észter 50 ml etanollal készített oldatához 0,05 g platina-oxidot adunk. A szuszpenziót hidrogéngáz atmoszférában (130kPa), 20°C körüli hőmérsékleten 2



óra hosszat kevertetjük. A katalizátort celiten történő szűrés-
sel eltávolítjuk, 50 ml etanollal mossuk, és a szűrletet csök-
kentett nyomáson szárazra pároljuk. Ezen a módon 1,2 g (2S,5S)-
5-butil-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butil-észtert kapunk olajos
alakban, amelyet ebben az állapotában használunk fel a további
szintézisek során.

D) Az (S)-5-butil- Δ 5-pirrolin-2-karbonsav-terc-butil-ész-
tert előállíthatjuk 2 g (S)-2-(terc-butoxi-karbonil)-amino-5-
-oxo-nonánsav-terc-butyl-észter és 2,65 ml trifluor-ecetsav 75
ml kloroformmal készített elegyéből kiindulva és az 1. példa E)
pontjában megadottak szerint eljárva. Feldolgozás után 0,6 g
(S)-5-butil- Δ 5-pirrolin-2-karbonsav-terc-butyl-észtert kapunk o-
lajos alakban, amelyet ebben az állapotában használunk fel a to-
vábbi szintézisek során.

E) Az (S)-2-(terc-butoxi-karbonil)-amino-5-oxo-nonánsav-
-terc-butyl-észtert a következő módon állíthatjuk elő: 9,6 ml
2,5 M hexános butyl-lítium-oldat és 10 ml tetrahidrofurán ele-
gyéhez 30 perc alatt -50°C körüli hőmérsékleten hozzáadjuk 5,71 g
(S)-1-(terc-butoxi-karbonil)-5-oxo-2-pirrolidinkarbonsav-terc-
-butyl-észter 30 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. A re-
akcióelegyet még 8 óra hosszat kevertetjük -50°C körüli hőmérsék-
leten, majd 20°C körüli hőmérsékletre felmelegítjük, és 16 óra
hosszat kevertetjük. Ezután a reakcióelegyet 100 ml telített vi-
zes ammónium-klorid-oldatra öntjük. A vizes fázist kétszer 5 ml
etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, két-
szer 50 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfáton meg-
szárítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot



szilikagélen végzett kromatográfiával tisztítjuk [eluens: ciklohexán/etil-acetát (70:30 térfogatarány)]. A várt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. Ezen a módon 2 g (S)-2-(terc-butoxi-karbonil)-amino-5-oxo-nonánsav-terc-butyl-észtert kapunk olajos alakban, amelyet ebben az állapotában használunk fel a további szintézisek során.

5. példa

A) 1,65 g (2S,5R)-1-[2-{3-[3-(benzil-oxi-karbonil)-fenil]-ureido}-acetil]-5-izobutil-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észter és 0,25 g 10%-os csontszenes palládium 50 ml etanollal készített szuszpenziójából kiindulva az 1. példa A) pontjában megadottak szerint járunk el. Feldolgozás után 0,57 g (2S,5R)-3-[3-{2-[2-(terc-butoxi-karbonil)-5-izobutil-1-pirrolidinil]-2-oxo-etil}-ureido]-benzoesavat kapunk, amelynek optikai forgatóképessége $[\alpha]_D^{20} = -36,8^\circ$ (c=1,0; metanol).

B) A (2S,5R)-1-[2-{3-[3-(benzil-oxi-karbonil)-fenil]-ureido}-acetil]-5-izobutil-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észtert előállíthatjuk 1,9 g (2S,5R)-5-izobutil-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észter, 2,75 g 2-[3-[3-(benzil-oxi-karbonil)-fenil]-ureido]-ecetsav és 1,73 g N,N'-diciklohexil-karbodiimid 75 ml acetonitrillel készített elegyből kiindulva és a 2. példa B) pontjában megadottak szerint eljárva. Feldolgozás után 1,65 g (2S,5R)-1-[2-{3-[3-(benzil-oxi-karbonil)-fenil]-ureido}-acetil]-5-izobutil-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butyl-észtert kapunk habszerű alakban, amelyet ebben az állapotában használunk fel a további szintézisek során.



C) A (2S,5R)-5-izobutil-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butil-észtert előállíthatjuk 1,9 g (S)-5-izobutil- Δ 5-pirrolin-2-karbonsav-terc-butil-észter és 0,2 g platina-oxid 50 ml etanolal készített elegyéből kiindulva és a 4. példa C) pontjában megadottak szerint eljárva. Feldolgozás után 1,9 g (2S,5R)-5-izobutil-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butil-észtert kapunk olajos alakban, amelyet ebben az állapotában használunk fel a további szintézisek során.

D) Az (S)-5-izobutil- Δ 5-pirrolin-2-karbonsav-terc-butil-észtert előállíthatjuk 3 g (S)-2-(terc-butoxi-karbonil)-amino-7-metil-5-oxo-oktánsav-terc-butil-észter és 4 ml trifluor-ecetsav 100 ml kloroformmal készített elegyéből kiindulva és az 1. példa E) pontjában megadottak szerint eljárva. Feldolgozás után 1,9 g (S)-5-izobutil- Δ 5-pirrolin-2-karbonsav-terc-butil-észtert kapunk olajos alakban, amelyet ebben az állapotában használunk fel a további szintézisek során.

E) Az (S)-2-(terc-butoxi-karbonil)-amino-7-metil-5-oxo-oktánsav-terc-butil-észtert előállíthatjuk 4,3 g (S)-1-(terc-butoxi-karbonil)-5-oxo-2-pirrolidinkarbonsav-terc-butil-észter, 2,12 ml izobutil-bromid és 0,54 g magnézium 90 ml tetrahidrofuránnal készített elegyéből kiindulva és az 1. példa F) pontjában megadottak szerint eljárva. Feldolgozás után 3 g (S)-2-(terc-butoxi-karbonil)-amino-7-metil-5-oxo-oktánsav-terc-butil-észtert kapunk olajos alakban, amelyet ebben az állapotában használunk fel a további szintézisek során.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények egy (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak szabad állapotban vagy gyó-



gyógyászati lag elfogadható só formájában, önmagában vagy egy keverék formájában, amelyben az bármilyen inert vagy fiziológiailag hatásos gyógyászati lag összeférhető termékkel társított. A tárlálmány szerinti gyógyszerkészítményeket alkalmazhatjuk szájon át történő, parenterális, rektális vagy topikális adagolási módon.

A szájon át történő adagolásnál szilárd készítményként alkalmazhatunk tablettákat, labdacsokat, porokat (zselatin kapszulában, ostyában) vagy pirulákat. Ezekhez a készítményekhez a tárlálmány szerinti hatóanyagot egy vagy több inert hígítószerrel, például keményítővel, cellulózzal, szacharózzal, laktózzal vagy szilikagéllal argongáz áramban összekeverjük. Ezek a készítmények a hígítószeren kívül egyéb anyagokat is, például egy vagy több síkosítószeret, például magnézium-sztearátot vagy talkumot, szinezőszert, bevonatot (draszék) vagy lakkot tartalmazhatnak.

A szájon át történő adagolásnál folyékony készítményként alkalmazhatunk gyógyászati lag elfogadható oldatokat, szuszpenziókat, emulziókat, szirupokat és gyógyitalokat, amelyek inert hígítószereket, például vizet, etanolt, glicerint, növényi olajokat vagy paraffinolajat tartalmaznak. Ezek a készítmények a hígítószeren kívül tartalmazhatnak egyéb anyagokat is, például nedvesítőszereket, édesítőszereket, sűrítőszereket, aromákat vagy stabilizátorokat.

A parenterális adagolásra szolgáló steril készítmények előnyösen vizes vagy nem-vizes oldatok, szuszpenziók vagy emulziók lehetnek. Oldószerként vagy hordozószerként alkalmazhatunk vizet, propilén-glikolt, egy poli(etilén-glikol)-t, növényi olajo-



kat, különösen olívaolajat, injektálható szerves észtereket, például etil-oleátot vagy egyéb megfelelő szerves oldószereket. Ezek a készítmények is tartalmazhatnak segédanyagokat, különösen nedvesítőszeret, izotonizáló szereket, emulgeátorokat, diszpergáló szereket és stabilizátorokat. A sterilizációt többféleképpen végezhetjük, például csírátlanító szűréssel, sterilező szerek beépítésével a készítménybe, besugárzással vagy melegítéssel. Ezeket a készítményeket is elkészíthetjük steril szilárd alakban, amelyet a felhasználás pillanatában lehet steril vízben vagy bármilyen steril injektálható közegben feloldani.

A rektális adagolásra szolgáló készítmények a kúpok vagy rektális kapszulák, amelyek a hatóanyagon kívül hordozóanyagot, például kakaóvaját, félszintetikus glicerideket vagy poli(etilén-glikol)-okat tartalmaznak.

A topikális adagolásra szolgáló készítmények lehetnek például krémek, lemosószeret, szemcseppek, ecsetelőoldatok, orrcseppek vagy aeroszolok.

A találmány szerinti vegyületek különösen hasznosak a humángyógyászatban az idegrendszernek és az emésztőrendszernek a gasztrinhoz és a CCK-hoz kötött rendellenességeinek megelőzésében és gyógyításában. Ezeket a vegyületeket tehát alkalmazhatjuk a pszichózisok, a szorongásos bántalmak, a depresszió, a neurodegeneráció, a pánikrohamok, a Parkinson-kór, a tardív diszkinézia, az irritábilis vastagbél szindróma, az akut pankreatitisz, a fekélyek, az intesztinális motilitási rendellenességek, a CCK-ra érzékeny bizonyos tumorok, memóriazavarok megelőzésére és kezelésére, valamint a krónikus alkohol- vagy



gyógyszervisszaélés elvonásánál, pupilla összehúzószerként, fájdalomcsillapítóként, a narkotikus és nem-narkotikus fájdalomcsökkentők hatásának potencírozására és az étvágy szabályozására.

A dózisok a célzott hatás, a kezelési időtartam és az alkalmazott adagolási mód függvényei; általában naponta 0,05 g és 1 g közé esnek szájon át történő adagolásnál felnőtt számára 10 mg és 500 mg közötti hatóanyagot tartalmazó egyszeri adagolással.

Általános módon az orvos határozza meg az adagolást a kezelendő személy kora, testtömege és egyéb egyéni tulajdonságai figyelembevételével.

Az alábbi példák szemléltetik a találmány szerinti készítményeket.

A. példa

A szokásos módon 50 mg hatóanyagot tartalmazó, következő összetételű géltablettát készítünk:

3-[3-(2-[2-(terc-butoxi-karbonil)-
-5,5-difenil-1-pirrolidinil] -2-oxo-

-etil} -ureido] -benzoésav 50 mg

Cellulóz 18 mg

Laktóz 55 mg

Kolloid szilikagél 1 mg

Nátrium-(karboxi-metil)-keményítő 10 mg

Talkum 10 mg

Magnézium-sztearát 1 mg

B. példa

A szokásos módon 50 mg hatóanyagot tartalmazó, következő összetételű tablettát készítünk:

3-[3-{ 2-[2-(terc-butoxi-karbonil)-5- -fenil-5-metil-1-pirrolidinil] -2-oxo- -etil} -ureido] -benzoésav	50 mg
Laktóz	104 mg
Cellulóz	40 mg
Polyvidone	10 mg
Nátrium-(karboxi-metil)-keményítő	22 mg
Talkum	10 mg
Magnézium-sztearát	2 mg
Kolloid szilikagél	2 mg
(Hidroxi-metil)-cellulóz, glicerin, titán-oxid keverékből (72:3,5:24,5) megfelelő mennyiség egy 245 mg tömegű filmtabletta előállításához.	

C. példa

10 mg hatóanyagot tartalmazó injekciós oldatot a következő összetétel szerint állítunk elő:

3-[3-{ 2-[2-(terc-butoxi-karbonil)-5- -fenil-5-metil-1-pirrolidinil] -2-oxo- -etil} -ureido] -benzoésav	10 mg
Benzoésav	80 mg
Benzil-alkohol	0,06 ml
Nátrium-benzoát	80 mg



95%-os etanol	0,4 ml
Nátrium-hidroxid	24 mg
Propilén-glikol	1,6 ml
Vízzel kiegészítve	4 ml-re

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

1. Egy (I) általános képletű vegyület —

amely képletben

- R jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, fenil-alkil-
-csoport, vagy adott esetben halogénatommal, alkil- és/vagy
alkoxicsoporttal egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált
fenilcsoport;
- R₁ jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-12 szénatomos, adott
esetben egyszeresen vagy többszörösen telítetlen alkil-
csoport, 3-12 szénatomos, adott esetben egyszeresen vagy
többszörösen telítetlen cikloalkilcsoport, 6-12 szénatomos,
adott esetben egyszeresen vagy többszörösen telítetlen po-
licikloalkilcsoport, adott esetben alkil-, alkoxicsoporttal
és/vagy halogénatommal egyszeresen vagy többszörösen
szubsztituált fenilcsoportot tartalmazó fenil-alkil-cso-
port, difenil-alkil-, cinnamilcsoport, adott esetben egy
vagy több alkilcsoporttal szubsztituált piridilcsoport,
adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal szubsztituált
furalcsoport, adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal
szubsztituált tienilcsoport, adott esetben egy vagy több
alkilcsoporttal szubsztituált kinolilcso- port, adott eset-
ben egy vagy több alkilcsoporttal szubsztituált naftil-
csoport, adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal
szubsztituált indolilcsoport, vagy adott esetben egy vagy
több halogénatommal és/vagy alkil-, alkoxi-, hidrox-,
nitro-, amino-, monoalkil-amino, dialkil-amino-, alkoxi-
-karbonil-csoporttal, -CO-NR₇R₈ és -NH-CO-CH₃ általános kép-

- letű csoporttal, trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoporttal szubsztituált fenilcsoport;
- R₂ jelentése $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{R}_6$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{CO}-\text{R}''_6$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ általános képletű csoport vagy adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal vagy 3-alkil-oxadiazolil-csoporttal szubsztituált oxazolinilcsoport;
- R₃ jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkilcsoport vagy adott esetben egy vagy több halogénatommal, alkil- és/vagy alkoxicssoporttal szubsztituált fenil-alkil-csoport;
- R₄ jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- R₅ jelentése adott esetben egy vagy több halogénatommal és/vagy alkil-, alkoxi-, alkil-tio-csoporttal szubsztituált fenilcsoport, naftil-, indolil-, kinolilcsoport, vagy adott esetben egy vagy több halogénatommal és/vagy alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, trifluor-metil-, karboxi-, alkoxi-karbonil-, hidroxil-, nitro-, amino-, acil-, ciano-, szulfamoid-, karbamoid-, (hidroxil-imino)-alkil-, (alkoxil-imino)-alkil-, N-hidroxil-karbamid-, N-alkoxil-karbamid-, tetrazol-5-il-, tetrazol-5-il-alkil-, (trifluor-metil)-szulfonamid-, alkil-szulfonil-, mono- vagy polihidroxil-alkil-, szulfocsoporttal, $-\text{alk}-\text{O}-\text{CO}-\text{alk}$, $-\text{alk}-\text{COOX}$, $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}$, $-\text{alk}'-\text{COOX}$, $-\text{O}-\text{alk}-\text{COOX}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOX}$, $-\text{CO}-\text{COOX}$, $-\text{alk}-\text{SO}_3\text{H}$ (só formában), $-\text{CH}=\text{CH}-\text{alk}'$, $-\text{C}(=\text{NOH})-\text{COOX}$, $-\text{S}-\text{alk}-\text{COOX}$, $-\text{SO}-\text{alk}-\text{COOX}$, $-\text{SO}_2-\text{alk}-\text{COOX}$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{alk}'-\text{COOX}$, $-\text{CX}=\text{N}-\text{O}-\text{alk}-\text{COOX}$, $-\text{alk}-\text{N}(\text{OH})-\text{CO}-\text{alk}$, $-\text{alk}-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}_{11}$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}_{11}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}_{11}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}_{11}$, $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NOH}$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{R}_{12}$,



- CO-NH-R₁₂, (a), (b), (c), (d), (e) általános képletű csoporttal vagy 2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il-csoporttal szubsztituált fenilcsoportot tartalmazó fenil-amino-csoport;
- R₆ jelentése hidroxil-, alkoxil-, cikloalkoxil-, cikloalkil-alkoxil- vagy fenilcsoport vagy -NR₉R₁₀ általános képletű csoport;
- R''₆ jelentése alkoxil-, cikloalkoxil-, cikloalkil-alkoxil- vagy fenilcsoport vagy -NR₉R₁₀ általános képletű csoport;
- R₇ jelentése hidrogénatom, alkil-, fenil-alkil-csoport, vagy adott esetben egy vagy több halogénatommal és/vagy alkil-, alkoxil-, alkil-tio-csoporttal szubsztituált fenilcsoport;
- R₈ jelentése alkil-, fenil-alkil-csoport, vagy adott esetben egy vagy több halogénatommal és/vagy alkil-, alkoxil-, alkil-tio-csoporttal szubsztituált fenilcsoport, vagy
- R₇ és R₈ a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 4-9 szénatomot és egy vagy több heteroatomot (O,N) tartalmazó telített vagy telítetlen, mono- vagy policiklusos heterociklust alkotnak, amely adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal szubsztituált;
- R₉ jelentése hidrogénatom vagy alkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkil-, fenil-alkil-csoport vagy adott esetben egy vagy több halogénatommal és/vagy alkil-, alkoxil-, alkil-tio-csoporttal szubsztituált fenilcsoport;
- R₁₀ jelentése alkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkil-, fenil-alkil-

kil-csoport vagy adott esetben egy vagy több halogénatommal és/vagy alkil-, alkoxi-, alkil-tio-csoporttal szubsztituált fenilcsoport, vagy

R_9 és R_{10} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 4-9 szénatomot és egy vagy több heteroatomot (O,N,S) tartalmazó telített vagy telítetlen, mono- vagy policiklusos heterociklust alkotnak, amely adott esetben egy vagy több alkil-csoporttal szubsztituált;

R_{11} jelentése alkil-, cikloalkil-, trifluor-metil-csoport vagy adott esetben egy vagy több ciano-, alkoxi-, nitro-, aminocsoporttal és/vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport;

R_{12} jelentése 5-tetrazolil-csoport;

R_{13} jelentése karbonil- vagy szulfinil csoport;

R_{14} jelentése oxigénatom vagy karbonilcsoport;

n értéke 0, 1 vagy 2;

m értéke 1 vagy 2;

X jelentése hidrogénatom, alkil- vagy fenil-alkil-csoport;

alk jelentése alkil- vagy alkilén-csoport;

alk' jelentése hidroxil-alkil-, hidroxil-alkilén-, alkoxil-alkil- vagy alkoxil-alkilén-csoport;

azzal a megkötéssel, hogy n értéke 0-tól különböző, amikor

R és R_3 mindegyikének jelentése hidrogénatom; és

R_1 jelentése adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal szubsztituált piridilcsoport, adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal szubsztituált furilcsoport, adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal szubsztituált tienilcsoport,



adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal szubsztituált kinolilcsoport, adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal szubsztituált naftilcsoport, adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal szubsztituált indolilcsoport, vagy adott esetben egy vagy több halogénatommal és/vagy alkil-, alkoxi-, hidroxil-, nitro-, amino-, monoalkil-amino, dialkil-amino-, alkoxi-karbonil-csoporttal, $-\text{CO}-\text{NR}_7\text{R}_8$ és $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$ általános képletű csoporttal, trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoporttal helyettesített fenil- csoport; és amennyiben másképp nem jelezzük, az alkil-, alkilén- és alkoxycsoportok és az alkil-, alkilén- és alkoxi-egységek 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú csoportok, az acil-csoportok és -egységek 2-4 szénatomosak, a cikloalkilcsoportok és -egységek 3-6 szénatomosak — sói és izomerjei, amennyiben legalább egy aszimmetriacentrumot tartalmaznak.

2. Egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület — amelynek képletében

R_1 jelentése izopropenil-, ciklohexil-, tetrahydrofenil-, ciklopentadienil-, dihydrofenil-, norbornil-, adamantil- vagy norbornenilcsoport —

sói és izomerjei, amennyiben legalább egy aszimmetriacentrumot tartalmaznak.

3. Egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület — amelynek képletében

R_7 és R_8 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, adott

esetben egy vagy több alkilcsoporttal szubsztituált piperidin- vagy 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-gyűrűs heterociklust alkotnak.

4. Egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület — amelynek képletében

R_9 és R_{10} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, adott esetben legalább egy alkilcsoporttal szubsztituált piperidin-, 1-perhidroazepinil-, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il-, 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-1-il-, 1-pirrolidinil-, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il-, tiomorfolinil- vagy 1-indolinil-gyűrűs heterociklust alkotnak.

5. Egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület —

a képletben

R jelentése hidrogénatom vagy alkil- vagy fenilcsoport;

R_1 jelentése alkil- vagy fenilcsoport;

R_2 jelentése $-(CH_2)_n-CO-R_6$ általános képletű csoport;

R_3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R_4 jelentése alkilcsoport;

R_5 jelentése karboxicssoporttal szubsztituált fenilcsoportot tartalmazó fenil-amino-csoport;

R_6 jelentése alkoxicssoport, és

n értéke 0 —

sói és izomerjei.

6. Az alábbi vegyületek:



(S)-3-[3-{2-[2-(terc-butoxi-karbonil)-5,5-difenil-1-pirrolidinil]-2-oxo-etil}-ureido]-benzoesav;

(2S,5R)-3-[3-{2-[2-(terc-butoxi-karbonil)-5-fenil-5-metil-1-pirrolidinil]-2-oxo-etil}-ureido]-benzoesav;

(2RS,5SR)-3-[3-{2-[2-(terc-butoxi-karbonil)-5-fenil-5-metil-1-pirrolidinil]-2-oxo-etil}-ureido]-benzoesav;

(2S,5S)-3-[3-{2-[2-(terc-butoxi-karbonil)-5-butil-1-pirrolidinil]-2-oxo-etil}-ureido]-benzoesav;

ezek sói és izomerjei.

7. Eljárás egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület —

a képletben

R_5 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoportot tartalmazó fenil-amino-csoport —

előállítására, azzal jellemezve, hogy egy reaktív karbaminsav-származékot, amelyet adott esetben egy reaktív szénsavszármazék, például N,N'-karbonil-diimidazol, foszgén, difoszgén, trifoszgén vagy (p-nitro-fenil)-klór-formiát és egy (II) általános képletű vegyület —

a képletben

R, R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése azonos az 1. igénypontban megadottakkal —

reagáltatásával in situ állítottunk elő, egy szubsztituált anilinnel —

amelynek fenilcsoportja adott esetben egy vagy több halogénatommal és/vagy alkil-, alkoxi-, alkil-tio, trifluor-metil-, karboxi-, alkoxi-karbonil-, hidroxil-, nitro-, amino-, acil-, ciano-,



szulfamoil-, karbamoil-, (hidroxi-imino)-alkil-, (alkoxi-imino)-alkil-, N-hidroxi-karbamoil-, N-alkoxi-karbamoil-, tetrazol-5-il-, tetrazol-5-il-alkil-, (trifluor-metil)-szulfonamido-, alkil-szulfinit-, mono- vagy polihidroxi-alkil-, szulfocsoporttal, -alk-O-CO-alk, -alk-COOX, -alk-O-alk, -alk'-COOX, -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -alk-SO₃H (só formában), -CH=CH-alk', -C(=NOH)-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO₂-alk-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-N(OH)-CO-alk, -alk-SO₂H, -SO₂-NH-CO-R₁₁, -SO₂-NH-SO₂-R₁₁, -CO-NH-CO-R₁₁, -CO-NH-SO₂-R₁₁, -B(OH)₂, -C(NH₂)=NOH, -SO₂-NH-R₁₂, -CO-NH-R₁₂, (a), (b), (c), (d), (e) általános képletű csoportokkal vagy 2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il-csoporttal szubsztituált — reagáltatunk, izoláljuk a terméket, és adott esetben sóvá alakítjuk.

8. Eljárás egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület —

a képletben

R₅ jelentése adott esetben egy vagy több halogénatommal és/vagy alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, trifluor-metil-, nitro-, acil-, ciano-, szulfamoil-, alkoxi-karbonil-, karbamoil-, (alkoxi-imino)-alkil-, N-alkoxi-karbamoil-csoporttal, -alk-O-CO-alk, -CH=CH-alk', -alk-O-alk általános képletű csoporttal, (trifluor-metil)-szulfonamido-csoporttal, -alk-SO₃H (só formában), -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO₂-alk-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-COOX vagy -alk'-COOX általános képletű csoporttal (amelyben X jelen-

tése hidrogénatomtól eltérő) szubsztituált fenil-csoportot tartalmazó fenil-amino-csoport —
 előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet —
 a képletben
 R, R_1, R_2, R_3 és R_4 jelentése azonos az 1. igénypontban megadottakkal —
 egy szubsztituált fenil-izocianáttal —
 amelynek fenilcsoportja adott esetben egy vagy több halogénatommal és/vagy alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, trifluor-metil-, nitro-, acil-, ciano-, szulfamoil-, alkoxi-karbonil-, karbamoil-, (alkoxi-imino)-alkil-, N-alkoxi-karbamoil-csoporttal, -alk-O-CO-alk, -CH=CH-alk', -alk-O-alk általános képletű csoporttal, (trifluor-metil)-szulfonamido-csoporttal, -alk-SO₃H (só formában), -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO₂-alk-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-COOX vagy -alk'-COOX általános képletű csoporttal (amelyben X jelentése hidrogénatomtól eltérő) szubsztituált —
 reagáltatunk, izoláljuk a terméket, és adott esetben sóvá alakítjuk.

9. Eljárás egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület —
 a képletben
 R_5 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, naftil-, indolil- vagy kinolilcsoport —
 előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet —

a képletben

R , R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése azonos az 1. igénypontban megadottakkal —

egy HOOC-R_5 általános képletű savval —

a képletben

R_5 jelentése azonos a fentiekben megadottakkal —

vagy e sav reaktív származékával reagáltatunk, izoláljuk a terméket, és adott esetben sóvá alakítjuk.

10. Eljárás egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület —

a képletben

R_5 jelentése karboxicsoporttal, $-\text{alk-COOH}$, $-\text{O-alk-COOH}$,

$-\text{alk}'-\text{COOH}$, $-\text{CH=CH-COOH}$, $-\text{CO-COOH}$, $-\text{S-alk-COOH}$,

$-\text{SO-alk-COOH}$, $-\text{SO}_2-\text{alk-COOH}$, $-\text{C(=NOH)-COOH}$,

$-\text{O-CH}_2-\text{alk}'-\text{COOH}$ vagy $-\text{CX=N-O-alk-COOH}$ általános képletű

csoporttal szubsztituált fenilcsoportot tartalmazó fenil-

-amino-csoport; és/vagy

R_2 jelentése $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ általános képletű csoport —

előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (I) általános képletű észtert hidrolizálunk, vagy adott esetben hidrogenolízisnek vetünk alá, izoláljuk a terméket, és adott esetben sóvá alakítjuk.

11. Eljárás egy (I) általános képletű vegyület —

a képletben

R_5 jelentése (hidroxi-imino)-alkil- vagy (alkoxi-imino)-alkil-

-csoporttal szubsztituált fenilcsoportot tartalmazó fenil-

-amino-csoport —



előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (I) általános képletű megfelelő acilezett vegyületet egy (XIV) általános képletű vegyülettel —

a képletben

R_{18} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport —

reagáltatunk, izoláljuk a terméket, és adott esetben sóvá alakítjuk.

12. Eljárás egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület —

a képletben

R_2 jelentése $-(CH_2)_n-CO-R_6$ általános képletű csoport, azzal a megkötéssel, hogy R_6 jelentése hidroxicsoporttól eltérő; és

R_5 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, nafil-, indolil-, kinolilcsoport vagy adott esetben egy vagy több halogénatommal és/vagy alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, trifluor-metil-, nitro-, acil-, ciano-, szulfamoil-, alkoxi-karbonil-, karbamoil-, (alkoxi-imino)-alkil-, N-alkoxi-karbamoil-csoporttal, $-alk-O-CO-alk$, $-CH=CH-alk'$, $-alk-O-alk$ általános képletű csoporttal, (trifluor-metil)-szulfonamido-csoporttal, $-alk-SO_3H$ (só formában), $-O-alk-COOX$, $-CH=CH-COOX$, $-CO-COOX$, $-S-alk-COOX$, $-SO-alk-COOX$, $-SO_2-alk-COOX$, $-O-CH_2-alk'-COOX$, $-CX=N-O-alk-COOX$, $-alk-COOX$ vagy $-alk'-COOX$ általános képletű csoporttal szubsztituált fenilcsoportot tartalmazó fenil-amino-csoport, amelyben X jelentése hidrogénatomtól eltérő —



előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet —

a képletben

R , R_1 és R_3 jelentése azonos az 1. igénypontban megadottakkal, és

R_2 jelentése azonos a fentiekben megadottakkal —

egy (XV) általános képletű savval —

a képletben

R_5 jelentése azonos a fentiekben megadottakkal, és

R_4 jelentése azonos az 1. igénypontban megadottakkal —

vagy e sav egy reaktív származékával reagáltatunk, izoláljuk a terméket, és adott esetben sóvá alakítjuk.

13. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként legalább egy, az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz.

15. A 13. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény a CCK és a gasztrinhoz kötött rendellenességek kezelésére való felhasználásra.

11
+ 4 kop rajz

A meghatalmazott:

Beliczay László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-44-950, Fax: 34-24-323

2067/95

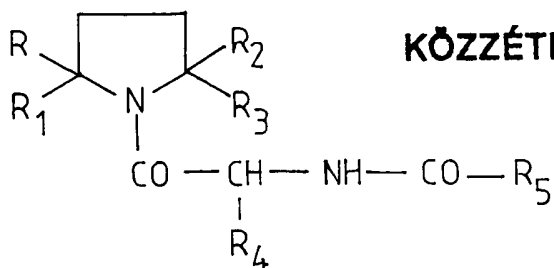
60.763 HBE

4/1

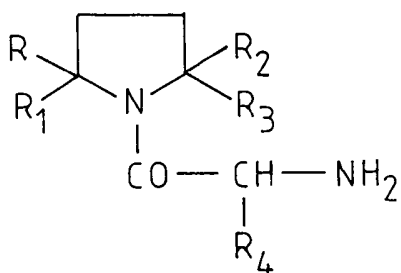
4095

A

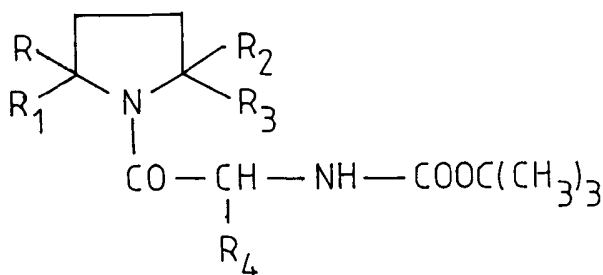
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



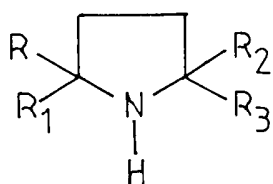
(I)



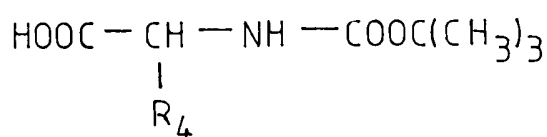
(II)



(III)



(IV)



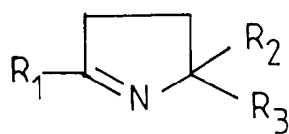
(V)

Belfény László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-74-50, Fax: 34-24-323

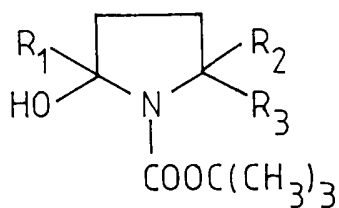
2067/91

60.763.1BE

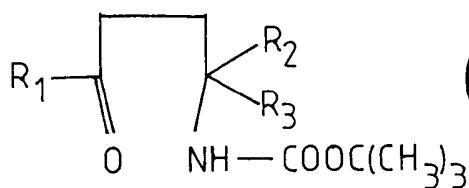
4/2



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY (VI)



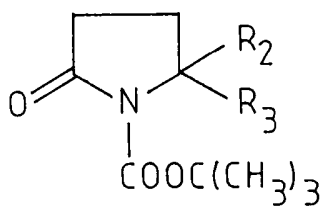
(VII)



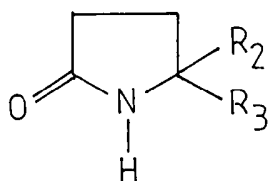
(VIII)

R₁-M

(IX)



(X)



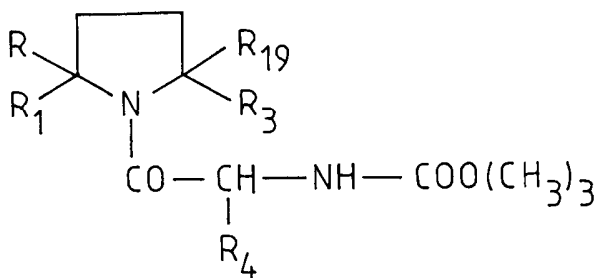
(XI)

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

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

R—M

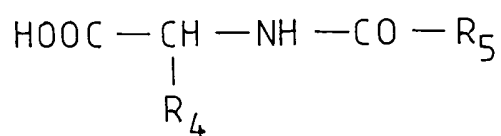
(XII)



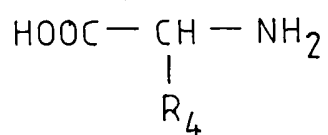
(XIII)

 $\text{H}_2\text{N} - \text{OR}_{18}$

(XIV)

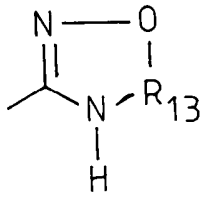


(XV)

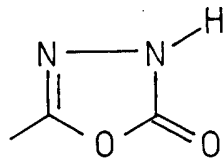


(XVI)

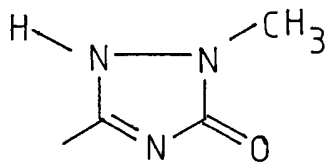
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



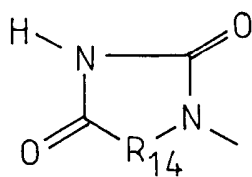
(a)



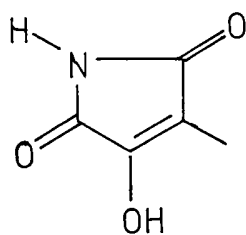
(b)



(c)



(d)



(e)