

A2

P 03 00695

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

SSY-56

antitrombotikus és anti koagulációs hatású N-heterociklusos benzil-
vagy pivalisulfonamidok, az eljárás az előállításukra és
ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

K i v o n a t

A találmány (I) általános képletű vegyületekre, a képletben
X jelentése $=CR_4-$ általános képletű csoport vagy nitrogénatom,
W jelentése $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-C\equiv C-$ vagy $-CH_2-CH=CH-$ csoport,
 R_2 jelentése adott esetben helyettesített piperidil-, 1,2,3,6-
tetrahidropiridil- vagy hexahidro-1H-azepinilcsoport,
heptahidroazocin-1-il- vagy oktahidro-1H-azonin-1-ilcsoport, egy
(b) általános képletű csoport, a képletben a-b jelentése $-CONR'-$
általános képletű csoport, m értéke 1 vagy 2, p értéke 1 vagy 2
és R' jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy adott
esetben helyettesített amino- vagy piperazinilcsoport, vagy
morfolinilcsoport,
 R_4 jelentése halogén- vagy hidrogénatom,
 R_3 jelentése alkil- vagy $-COR_1$ általános képletű csoport, ahol R_1
jelentése hidrogénatom vagy adott esetben helyettesített alkil-,
szulfonil-, karbamoil- vagy aminoszulfonilcsoport,
A jelentése adott esetben helyettesített fenil- vagy
heterociklusos csoport, és
B jelentése adott esetben helyettesített nitrogéntartalmú
heterociklusos vagy fenilcsoport,
a vegyületek előállítására és a vegyületeket tartalmazó
gyógyászati készítményekre vonatkozik.

P.R.

P03 00695

A2 

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Antitrombotikus és antikoaguláns hatású N-heterociklusos benzol-
vagy piridin-szulfonsavamidok, *eljárás a2*
előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

Bejelentő: SANOFI-SYNTHELABO
174, avenue de France
F-75013 Paris
France

Feltalálók:

- ALTENBURGER, Jean-Michel, F-78470 Saint Rémy-les-Chevreuse (FR)
- CREMER, Gérard, F-91420 Morangis (FR)
- LASSALLE, Gilbert, F-91470 Les Molières (FR)
- MATROUGUI, Mostafa, F-91120 Palaiseau (FR)

Unió elsőbbség: 2000. március 23. (2000.03.23.)
00/03724 (FR)

Nemzetközi bejelentés: PCT/FR01/00861 (2001.03.22.)
közzététel: WO 01/70736 (2001.09.27.)

Képviselő: Mármárosi Tamásné
CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt., Budapest
(a Szabadalmi Ügyvivői Törvény 12 § (1) bekezdése alapján)

SSY-56



**N-(Heterociklil)benzol- vagy piridinszulfonamidok mint
trombózisellenes és alvadásgátló szerek**

A találmány (N-(heterociklil)benzol- vagy piridinszulfonamid-származékokra, a vegyületek előállítására és gyógyászati alkalmazására vonatkozik.

A találmány szerinti vegyületek az (I) általános képletnek megfelelő szerkezetűek, a képletben

X jelentése $=CR_4-$ általános képletű csoport vagy nitrogénatom,

W jelentése $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-C\equiv C-$ (hármass kötés) vagy $-CH_2-CH=CH-$ csoport (a kettős kötés cisz- vagy transz-konfigurációban van),

R_2 jelentése

- vagy piperidilcsoport, amely adott esetben
 - egy vagy két, a hidroxil-, az 1-4 szénatomos alkil-, a hidroxil(1-4 szénatomos alkil)-, az (1-4 szénatomos alkoxi)(1-4 szénatomos alkil)-, az 1-4 szénatomos alkoxi-, az 1-4 szénatomos alkiltio-, a monofluormetil-, a difluormetil-, a trifluormetil- és a 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport közül választott csoporttal,
 - egy $=CYZ$ általános képletű csoporttal, ahol Y és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport (amely adott esetben 1-3 halogénatommal helyettesített),
 - egy (a) általános képletű csoporttal, a képletben r értéke 1, 2 vagy 3, vagy
 - egy spiro(3-6 szénatomos cikloalkán)csoporttal helyettesített;



- vagy egy 1,2,3,6-tetrahidropiridilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal (amely 1-4 szénatomos alkilcsoport adott esetben 1-3 halogénatommal helyettesített) vagy egy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal helyettesített,

- vagy egy hexahidro-1H-azepinilcsoport, amely adott esetben a 4-es helyzetben egy trifluormetil- vagy difluormetiléncsoporttal helyettesített,

- vagy heptahidroazocin-1-ilcsoport,

- vagy oktahidro-1H-azonin-1-ilcsoport,

- vagy egy (b) általános képletű csoport, a képletben a-b jelentése -CONR'- általános képletű csoport, m értéke 1 vagy 2, p értéke 1 vagy 2 és R' jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

- vagy $-NR_{12}R_{13}$ általános képletű csoport, amelyben R_{12} jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, karboxi(1-4 szénatomos alkil)csoport vagy (1-4 szénatomos alkoxi)karbonil(1-4 szénatomos alkil)csoport és R_{13} jelentése 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

vagy R_{12} jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy $-CH_2CF_3$ csoport és R_{13} jelentése (c) általános képletű csoport, amelyben Q jelentése szén- vagy nitrogénatom és r értéke 1, 2 vagy 3,

- vagy egy piperazinilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkilszulfonilcsoporttal helyettesített,

- vagy egy morfolinilcsoport,

R_4 jelentése

- vagy halogénatom

- vagy hidrogénatom,



R_3 jelentése

- vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport,
- vagy $-\text{COR}_1$ általános képletű csoport, ahol R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-, $-(\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ vagy $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ általános képletű csoport, ahol n értéke 1, 2, 3 vagy 4,
- vagy $-\text{SO}_2\text{R}_5$ általános képletű csoport,
- vagy $-\text{CONHR}_5$ általános képletű csoport,
- vagy $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_5)_2$ általános képletű csoport, amelyben R_5 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,

A jelentése

- vagy fenilcsoport, amely adott esetben 1-3 csoporttal helyettesített, amely csoportot
 - a halogénatom és
 - az 1-4 szénatomos alkil-, az 1-4 szénatomos alkoxi-, a trifluormetil-, a trifluormetoxi-, a $-\text{CH}_2\text{OR}_{10}$, a $-\text{CH}_2\text{OCOR}_{10}$, a $-\text{CH}_2\text{OCONR}_{10}\text{R}_{11}$, a $-\text{COOR}_{10}$, a $-\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$, a nitro-, az $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, az $-\text{NHCOR}_{10}$ és az $-\text{NH}(\text{CH}_2)_q\text{OR}_{10}$ képletű és általános képletű csoportok közül választunk, ahol a képletben R_{10} és R_{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, és q értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6,
- vagy egy a piridil-, tienil-, furil-, pirimidinil- vagy tiazolilcsoportok közül választott heterociklusos csoport, amely a fenti fenilcsoportéhoz hasonlóan helyettesített lehet,
- vagy egy 5-8 szénatomos cikloalkilcsoport, és

B jelentése

- vagy egy piridilcsoport, amely adott esetben az 1-4 szénatomos alkilcsoport, a hidroxilcsoport és az 1-4 szénatomos

alkoxicsoport közül választott 1 vagy 2 csoporttal helyettesített,

- vagy egy aminopirazinilcsoport,
- vagy egy aminopiridazinilcsoport,
- vagy egy pirimidinilcsoport, amely adott esetben aminocsoporttal helyettesített,
- vagy egy piperidilcsoport,
- vagy egy aminopiridilcsoport, amely adott esetben a piridingyűrűn 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy halogénatommal helyettesített, az aminocsoport egy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szintén helyettesített lehet,
- vagy egy aminofenilcsoport, az aminocsoport egy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített lehet, és a fenilcsoport egy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy halogénatommal helyettesített lehet.

A találmánnyal összefüggésben a következő fogalmak a megadott jelentéssel bírnak:

- az 1-4 szénatomos alkilcsoport egyenes vagy elágazó láncú, telített szénhidrogénből levezethető csoport, amely 1-4 szénatomot tartalmaz,
- egy x-y szénatomos cikloalkilcsoport olyan gyűrűs szénhidrogénből levezethető csoport, amely x-y szénatomot tartalmaz,
- egy 1-4 szénatomos alkoxicsoport egy olyan fentebb meghatározott 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely oxigénatommal van helyettesítve,
- egy halogénatom klór-, bróm-, jód- vagy fluoratom.

A találmánnyal összefüggésben a halogénatom előnyösen klór-, fluor- és brómatom.

A W csoport természetétől függően a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek az (I₁), (I₂), (I₃) és (I₄) általános képletnek megfelelő szerkezetűek lehetnek.

Előnyös találmány szerinti vegyületek az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

X, **W**, **R₄**, **A** és **B** jelentése a fenti,

R₂ jelentése

- vagy egy piperidilcsoport, amely adott esetben
 - a hidroxil-, az 1-4 szénatomos alkil-, a hidroxil(1-4 szénatomos alkil)-, az (1-4 szénatomos alkoxi)(1-4 szénatomos alkil)-, az 1-4 szénatomos alkoxi-, az 1-4 szénatomos alkiltio-, a monofluormetil-, a difluormetil-, a trifluormetil- és a 3-6 szénatomos cikloalkilcsoportok közül választott egy vagy két csoporttal,
 - vagy egy =CYZ általános képletű csoporttal helyettesített, a képletben Y és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport (amely adott esetben 1-3 halogénatommal helyettesített),
- vagy egy 1,2,3,6-tetrahidropiridilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal (amely 1-4 szénatomos alkilcsoport adott esetben 1-3 halogénatommal helyettesített) vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal helyettesített,
- vagy egy hexahidro-1H-azepinilcsoport, amely adott esetben a 4-es helyzetben trifluormetil- vagy difluormetiléncsoporttal helyettesített,
- vagy egy -NR₁₂R₁₃ általános képletű csoport, amelyben



R_{12} jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, karboxi(1-4 szénatomos alkil)csoport vagy (1-4 szénatomos alkoxi)karbonil(1-4 szénatomos alkil)csoport, és R_{13} jelentése 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

- vagy egy piperazinilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkilszulfonilcsoporttal helyettesített,

- vagy egy morfolinilcsoport,

R_3 jelentése

- vagy egy 1-5 szénatomos alkilcsoport,
- vagy egy $-COR_1$ általános képletű csoport, amelyben R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-, $-(CH_2)_nOCH_3$, $-CH_2O(C_2H_4O)_nCH_3$, $-(CH_2)_nCF_3$ vagy $-(CH_2)_nOH$ általános képletű csoport, amelyben n értéke 1, 2, 3 vagy 4.

A fentebb meghatározott előnyös vegyületek közül különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

X, **R_4** és **B** jelentése a fenti,

W jelentése $-(CH_2)_3-$ vagy $-CH_2-CH=CH-$ csoport (a kettős kötés cisz- vagy transz-konfigurációban van),

R_2 jelentése

- vagy egy piperidilcsoport, amely adott esetben
 - a hidroxil-, az 1-4 szénatomos alkil-, a hidroxil(1-4 szénatomos alkil)-, az (1-4 szénatomos alkoxi)(1-4 szénatomos alkil)-, az 1-4 szénatomos alkoxi-, az 1-4 szénatomos alkiltio-, a monofluormetil-, a difluormetil- és a trifluormetilcsoport közül választott egy vagy két csoporttal,
 - vagy egy $=CYZ$ általános képletű csoporttal helyettesített, a képletben **Y** és **Z** jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,



halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport (amely adott esetben 1-3 halogénatommal helyettesített),

- vagy egy 1,2,3,6-tetrahidropiridinilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített (amely 1-4 szénatomos alkilcsoport adott esetben 1-3 halogénatommal helyettesített),

- vagy egy hexahidro-1H-azepinilcsoport,

- vagy egy piperazinilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilszulfonilcsoporttal helyettesített,

- vagy egy morfolinilcsoport,

R_3 jelentése $-COR_1$ általános képletű csoport, amelyben R_1 jelentése 1-4 szénatomos alkil-, $-(CH_2)_nOCH_3$ vagy $-(CH_2)_nCF_3$ általános képletű csoport, amelyben n értéke 1, 2, 3 vagy 4,

A jelentése

- vagy egy fenilcsoport, amely adott esetben

- egy halogénatom és

- 1-4 szénatomos alkil- és 1-4 szénatomos alkoxicsoportok közül választott 1-3 csoporttal helyettesített,

- vagy egy a piridinil- és a tienilcsoport közül választott heterociklusos csoport,

- vagy egy 5-8 szénatomos cikloalkilcsoport.

A jelen találmány szerinti vegyületekben a központi aminosav-rész előnyös konfigurációja a (d) általános képlet szerinti (S)-konfiguráció.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek racemátok vagy tiszta enantiomerek vagy enantiomerek keverékei alakjában létezhetnek. A vegyületek lehetnek savak vagy szabad bázisok vagy gyógyászatilag elfogadható savakkal alkotott



addíciós sók, például hidroklorid vagy metánszulfonát formájában is.

Különösen a következő vegyületeket említjük meg, amelyek racemátok vagy tiszta enantiomerek vagy enantiomerek keverékei, vagy más vonatkozásban savak vagy szabad bázisok, hidroklorid vagy bármely más gyógyászatilag elfogadható só formájában lehetnek, amelyek a találmány részét képezik:

- N-[2-[[[(1S)-4-(5-amino-3-metilpirid-2-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-tien-2-ilfenil]propánamid,
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-amino-4-etilpirid-3-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-ciklopentilfenil]acetamid,
- N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopirid-2-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-3'-fluor[1,1'-difenil]-2-il]propánamid,
- N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopirid-2-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-3'-fluor[1,1'-difenil]-2-il]acetamid,
- N-[2-[[[(1S)-4-(5-aminopirid-2-il)-1-[[4-etilpiperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-tien-2-ilfenil]propánamid,
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-aminopirid-3-il)-1-piperid-1-il-karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-ciklopentilfenil]propánamid,
- N-[2-[[[(1S)-4-(5-aminopirid-2-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-ciklopentilfenil]propánamid,



- N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopirid-2-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-[1,1'-difenil]-2-il]acetamid,
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-aminopirid-3-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-tien-2-il-fenil]acetamid,
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-amino-4-metilpirid-3-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-tien-2-il-fenil]propánamid,
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-aminopirid-3-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-ciklopentilfenil]acetamid,
- N-[2-[[[(1S)-4-(aminopirid-3-il)-1-[[4-(trifluormetil)-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-tien-2-il-fenil]propánamid,
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-aminopirid-3-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-ciklopentilfenil]propánamid,
- N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopirid-2-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-[1,1'-difenil]-2-il]propánamid,
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-amino-4-metilpirid-3-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-ciklopentilfenil]propánamid,
- N-[3-[[[(1S)-4-(6-aminopirid-3-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-3'-fluor[1,1'-difenil]-2-il]propánamid,
- N-[2-[[[(1S)-4-(5-aminopirid-2-il)-1-[(4-metilpiperid-1-



- il) karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-tien-2-ilfenil]acetamid,
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-aminopirid-3-il)-1-[(4-etilpiperid-1-il) karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-tien-2-ilfenil]propánamid,
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-aminopirid-3-il)-1-[(4-metilpiperid-1-il) karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-ciklopentilfenil]acetamid,
- N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopirid-2-il)-1-[(4-metilpiperid-1-il) karbonil]butil]amino]szulfonil]-3'-metil[1,1'-difenil]-2-il]acetamid,
- N-[3-[[[(1S)-4-(6-amino-4-metoxipirid-3-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il] karbonil]butil]amino]szulfonil][1,1'-difenil]-2-il]propánamid,
- N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopirid-2-il)-1-[(4-metilpiperid-1-il) karbonil]butil]amino]szulfonil]-3'-metil[1,1'-difenil]-2-il]propánamid,
- N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopirid-2-il)-1-[(4-metilpiperid-1-il) karbonil]butil]amino]szulfonil]-3'-fluor[1,1'-difenil]-2-il]acetamid,
- N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopirid-2-il)-1-[(4-metilpiperid-1-il) karbonil]butil]amino]-szulfonil]-3'-metoxi[1,1'-difenil]-2-il]propánamid,
- N-[(1S)-4-(5-amino-2-piridil)-1-[[4-(difluormetilén)-1-piperidil] karbonil]butil]-2-(formilamino)-3'-metil[1,1'-difenil]-3-szulfonamid,
- N-[3-[[[(1S,3Z)-4-(5-amino-2-piridil)-1-[[4-(difluormetilén)-1-piperidil] karbonil]-3-butenil]amino]szulfonil][1,1'-difenil]-2-il]acetamid,



- N-[3-[[[(1S,3Z)-4-(5-amino-2-piridil)-1-[(4-metil-1-piperidil)karbonil]-3-butenil]amino]szulfonil][1,1'-difenil]-2-il]acetamid.

A találmány gyógyászati termékre is vonatkozik, amely legalább egy fentebb meghatározott (I) általános képletű vegyületet tartalmaz.

A találmány tárgyát képezi gyógyászati készítmény is, amelyre jellemző, hogy legalább egy fentebb meghatározott (I) általános képletű vegyületet, valamint legalább egy gyógyászatilag elfogadható excipienst tartalmaz.

A jelen találmány szerinti olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben X jelentése $=XR_4-$ általános képletű csoport, az 1. reakcióvázlat szerint úgy állítjuk elő, hogy az (i) lépésben egy (V) általános képletű vegyület, a képletben P_1 jelentése amin-védőcsoport, különösen terc-butoxikarbonil (Boc) csoport, B és W jelentése a fenti, és P jelentése védőcsoport, például fenilmetoxikarbonilcsoport vagy hidrogénatom, egy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben R_2 jelentése a fenti. Egy ily módon kapott (IV) általános képletű vegyületet az (ii) lépésben hidrogén-kloriddal (III) általános képletű vegyületté alakítunk.

Az (iii) lépésben a (III) általános képletű vegyületet trietil-amin jelenlétében egy (II) általános képletű vegyülettel kapcsoljuk, a képletben R_1 , R_4 és A jelentése a fenti, majd a terméket ammóniával kezeljük, így (I) általános képletű vegyületet kapunk. Az $-NHCOR_1$ általános képletű csoport átalakítását az (I) általános képletre meghatározott $-NHR_3$



általános képletű csoporttá a szakember által ismert szerves kémiai módszerekkel végezzük.

Amikor olyan (I) általános képletű vegyületet kívánunk előállítani, amelyben R_4 jelentése hidrogénatom, akkor az (iv) lépésben az (I) általános képletű vegyületet hidrogenolízissel (Ib) általános képletű vegyületté alakítjuk.

A jelen találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására alkalmas eljárás egyik előnyös megvalósítási módjának megfelelően

- a fenti (i) lépést N,N-diizopropil-etil-amin (DIEA) jelenlétében diklórmétánban vagy dimetilformamidban O-(1-benzotriazolil)-N,N,N',N'-tetrametilurónium-hexafluorfoszfát (HBTU) nitrogén alatt való hozzáadásával végezhetjük,

- az (ii) lépést diklórmétánban hidrogén-klorid gáz jelenlétében valósíthatjuk meg,

- az (iii) lépést úgy végezhetjük, hogy először a komponenseket diklórmétánban és trietil-amin jelenlétében reagáltatjuk, a terméket tetrahidrofuránban felvesszük, ammóniaáramot bocsátunk át rajta, majd 0,1 n izopropanolos hidrogén-klorid-oldattal vagy ecetsavas hidrogén-bromid-oldattal kezeljük,

- az (iv) lépést megvalósíthatjuk úgy, hogy az (I) általános képletű vegyületet 0,1 n izopropanolos hidrogén-klorid-oldatban felvesszük.

A jelen találmány szerinti eljárás egyik változata szerint az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben X jelentése $=CR_4-$ általános képletű csoport, a 2. reakcióvázlat szerint is előállíthatjuk. A 2. reakcióvázlatnak megfelelően

ezekhez a vegyületekhez úgy juthatunk, hogy az (i) lépésben az 1. reakcióvázlat szerinti eljárás (ii) lépésében kapott (III) általános képletű vegyületet (a képletben P jelentése hidrogénatom) egy (IIa) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, amelyben R_4 jelentése halogénatom és R_1 jelentése a fenti. Az ily módon képződött (Ia) általános képletű vegyületet egy (VII) általános képletű vegyülettel kapcsoljuk, amelyben A jelentése a fenti és R_5 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, így (I) általános képletű vegyületet kapunk. Ha olyan (I) általános képletű vegyületet kívánunk előállítani, amelyben R_4 jelentése hidrogénatom, akkor az (I) általános képletű vegyületet az (iii) lépésben hidrogenolízissel (Ib) általános képletű vegyületté alakítjuk.

A jelen találmány szerinti, X helyén $=CR_4$ - általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására alkalmas ezen eljárásváltozat egyik előnyös megvalósítási módjának megfelelően

- a fenti (i) lépést először diklórmétánban, trietil-amin jelenlétében végezzük, majd a kapott terméket ammóniaáramban felvesszük,

- az (ii) lépés szerinti reakciót réz-jodid és trifenilarzin (Ph_3As) keverékének jelenlétében vízmentes dimetilformamidban (DMF) és bisz(dibenzilidénaceton)palládium(0) [$Pd(dba)_2$] hozzáadásával játszathatjuk le,

- az (iii) lépést szénhordozós aktív palládium (Pd-C) és ammónium-formiát jelenlétében, metanolban végezhetjük,

- az (iv) lépésben az (I) általános képletű vegyületet 0,1 n izopropanolos hidrogén-klorid-oldatban vehetjük fel.



A találmány szerinti (V) általános képletű vegyületeket, amelyek az 1. reakcióvázlaton láthatók, a 3. és 4. reakcióvázlat szerint állítjuk elő.

A 3. és 4. reakcióvázlat különböző típusú (V) általános képletű vegyületek előállítását szemlélteti, nevezetesen:

- az (Ve) általános képletű vegyületét, amely a W helyén $\text{-CH}_2\text{-CH=CH-}$ csoportot (a kettős kötés cisz-konfigurációjú) tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításánál közbenső termékként használható,
- az (Vg) általános képletű vegyületét, amely a W helyén $\text{-CH}_2\text{-CH=CH-}$ csoportot (a kettős kötés transz-konfigurációjú) tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításában közbenső termékként használható,
- az (Vh) általános képletű vegyületét, amely a W helyén $\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításában közbenső termékként használható,
- az (Vc) általános képletű vegyületét, amely a W helyén $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-}$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításában közbenső termékként használható,
- az (Vi) általános képletű vegyületét, amely a W helyén $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$ képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításában közbenső termékként használható.

Az (Vc) általános képletű vegyület előállításánál például (3. reakcióvázlat) a következő lépéseket végezzük el:

az (i) lépésben a WO 97/40052 számú nemzetközi közrebocsátási iratban leírt szintézis analógiájára egy olyan (Va) általános képletű vegyületet, amelyben P_1 jelentése a fenti, egy olyan (Vb) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, amelyben B_1 jelentése

egy aromás csoport, amely védett vagy nem védett primer vagy szekunder aminocsoportot vagy egy aminocsoport-prekurzort, például nitrocsoportot hordoz, és X jelentése halogénatom, így (Vc) általános képletű vegyületet kapunk.

Az (Vc) általános képletű vegyületet az 1. reakcióvázlaton bemutatott eljárásban közvetlenül használható (V) általános képletű vegyületté úgy alakíthatjuk, hogy az észtercsoportot elszappanosítjuk, és ha B₁ egy aminocsoport-prekurzort hordoz, a prekursor - adott esetben P csoporttal védett - aminocsoporttá alakítjuk a szakember által ismert szerves kémiai módszerek segítségével.

Az (Vh) általános képletű vegyület előállítására például (3. reakcióvázlat) a következő lépéseket végezzük el:

az (ii) lépésben az (Vc) általános képletű vegyületet teljesen hidrogénezzük, mind a hármass kötést, mind a nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot, ezután adott esetben az esetleg képződött nem-aromás szekunder aminocsoportot hagyományos ortogonális védelemmel egy P csoporttal, például fenilmetoxikarbonilcsoporttal megvédjük, vagy a hármass kötést szelektíven hidrogénezzük, ezután szappanosítást végzünk, így (Vh) általános képletű vegyülethez jutunk.

Az (Ve) általános képletű vegyület előállítására például (3. reakcióvázlat) a következő lépéseket végezzük el:

az (iii) lépésben egy (Vc) általános képletű vegyület ellenőrzött hidrogénezésével a hármass kötést telítjük, ezután adott esetben a B csoport révén képződött szekunder aminocsoportot egy P csoporttal, például terc-butoxikarbonilcsoporttal hagyományos ortogonális védelemmel megvédjük. Az (iv) lépésben az (Vd)

általános képletű vegyület észtercsoportját elszappanosítjuk, így (Ve) általános képletű vegyületet kapunk.

Az (Vg) általános képletű vegyület előállítására például (3. reakcióvázlat) a következő lépéseket végezzük el:

- a (v) lépésben egy (Va) általános képletű vegyület hármas kötését hidrosztannilezzük, majd a terméket egy palládiumkomplex katalizátor jelenlétében (Vb) általános képletű vegyülettel kapcsoljuk, a képletben B₁ jelentése aromás bázis, amely védett vagy nem védett primer vagy szekunder aminocsoportot vagy az aminocsoport prekursoraként például nitrocsoportot hordoz, és X jelentése halogénatom, így (Vf) általános képletű vegyületeket kapunk,

- a (vi) lépésben az (Vf) általános képletű vegyület észtercsoportját hidrolizáljuk, így (Vg) általános képletű vegyületet kapunk.

A jelen találmány szerinti (V) általános képletű vegyületek előállítására alkalmas, a 3. reakcióvázlaton bemutatott eljárás egyik előnyös megvalósítási módja szerint

- a fenti (i) lépést dimetilformamidban, palládium alapú katalizátor, így diklórbisz(trifenilfoszfin)palládium/réz(I)-jodid komplex jelenlétében, bázikus közegben, például kálium-hidrogén-karbonáttal és vízmentes dimetilformamidban végezhetjük,

- a fenti (ii) lépést molekuláris hidrogénnel vagy ammónium-formiáttal metanolban, palládium alapú katalizátor, például szénhordozós aktív palládium jelenlétében végezhetjük, majd a szappanosítást lítium-hidroxiddal metanol és víz elegyében valósítjuk meg,



- a fenti (iii) lépést bárium-szulfátra felvitt palládium jelenlétében, etil-acetátban végezhetjük. Amikor B_1 nitrocsoporthoz hordoz, a nitrocsoporthoz kívánatos előzőleg, előnyösen vassal etanol és ecetsav elegyében redukálni,

- az (iv) lépést, amely (Ve) általános képletű vegyületeket eredményez, lítium-hidroxiddal metanol és víz elegyében játszathatjuk le,

- a (v) lépésben olyan (Va) általános képletű vegyületet alkalmazhatunk, amely P_1 védőcsoporthoz, például tritilcsoporthoz hordoz a hidrosztannilezési reakció regioszelektivitásának javítása érdekében. Ezt a reakciót tributilon-hidriddel tetrahidrofuranban, tetrakis(trifenilfoszfin)palládium(0) jelenlétében valósítjuk meg. Az (Vb) általános képletű elektrofil reagenssel a kapcsolást vízmentes dioxánban, tetrakis(trifenilfoszfin)palládium(0) jelenlétében végezzük,

- amikor az (Vf) általános képletű vegyületben a P_1 csoport tritilcsoporthoz, a (vi) lépésben a tritil típusú P_1 csoportot vizes nátrium-hidroxid-oldat jelenlétében bisz(di-tercbutil)-karbonát alkalmazásával terc-butiloxikarbonilcsoporthoz alakítjuk. Ebben a műveletben a metil-észtert karbonsavvá hidrolizáljuk, így (Vg) általános képletű vegyületet kapunk.

A 4. reakcióvázlat szerint (Vi) általános képletű közbenső vegyületet, amely a W helyén $-(CH_2)_2-$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítását teszi lehetővé, a következő módon szintetizálhatunk:

- az (i) lépésben egy (VII) általános képletű glutaminsav-származék vegyületet, a képletben P_1 jelentése a fenti és Ph



jelentése fenilcsoport, (VIII) általános képletű vegyület előállítására Hunsdiecker reakciónak vetünk alá,

- az (ii) lépésben a (VIII) általános képletű vegyületet a megfelelő szerves cink-származékká alakítjuk, amelyet palládiumkatalizátor jelenlétében *in situ* egy (Vb) általános képletű vegyülettel kapcsolunk, a képletben B_1 jelentése a fenti és X jelentése halogénatom, így (IX) általános képletű vegyületet kapunk,

- az (iii) lépésben a (IX) általános képletű vegyületet palládiumkatalizátor jelenlétében (Vi) általános képletű vegyületté hidrogénezzük, amelynek szabad karboxilcsoportja van.

A találmány szerinti (Vi) általános képletű vegyületek előállítására alkalmas ezen eljárás egy előnyös megvalósítási módjának megfelelően

- a fenti (i) lépést szén-tetrakloridban argon alatt, di(acetiloxi)jódbenzol és molekuláris jód jelenlétében végezhetjük UV besugárzás közben,

- a fenti (ii) lépést dimetilformamidban, argon alatt és trimetilszilil-klorid hozzáadásával aktivált cinkpor jelenlétében 1,2-dibrómetánban valósíthatjuk meg. Az így előállított cinkorganikus származékot ezután egy B_1X általános képletű elektrofillal például trisz(dibenzilidénaceton) dipalládium és tri(orto-tolil)foszfin jelenlétében szobahőmérsékleten reagáltatjuk,

- a fenti (iii) lépést metanol és víz elegyében 10 %-os szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében és 344,5 kPa hidrogénnyomás alatt végezhetjük.



A (XV) általános képletű vegyületeket, amelyek az X helyén nitrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításának közbenső termékeiként használhatók, a következő, az 5. reakcióvázlaton bemutatott lépésekkel állítjuk elő:

- az (i) lépésben egy (X) általános képletű 4-aminopiridin vegyületet, amelyben az aminocsoport a fentebb meghatározott módon egy P_1 védőcsoporttal védett, olyan (XI) általános képletű vegyületté alakítjuk, amely a kívánt csoportok bevezetéséhez két brómatomot tartalmaz,

- az (ii) lépésben a (XI) általános képletű vegyületet $AB(OH)_2$ általános képletű bórsavszármazékkal, a képletben A jelentése fenilcsoport vagy egy heterociklusos csoport, amely adott esetben helyettesített, palládiumkatalizátor jelenlétében kapcsoljuk, így (XII) általános képletű vegyületet kapunk,

- az (iii) lépésben a kénatomot, amely a szulfonil-klorid-csoport prekursora, a (XII) általános képletű vegyület és egy szerves ónszármazék palládiummal katalizált kapcsolási reakciójával vezetjük be; a szerves ónszármazékot előzőleg fenilmetántiolból állítjuk elő,

- az (iv) lépésben a P_1 védőcsoportot savas kezeléssel a szokásos körülmények között eltávolítjuk, így (XIV) általános képletű vegyületet kapunk,

- a (v) lépésben a (XIV) általános képletű vegyületet egy anhidriddel vegyes imiddé alakítjuk, majd a benziltiol csoportot szulfuril-kloriddal ecetsav és víz jelenlétében a (XV) általános képletű klórszulfonil-származékká oxidáljuk.

A (XV) általános képletű vegyületek előállítására alkalmas ezen eljárás egy előnyös megvalósítási módjának megfelelően



- a fenti (i) lépés szerinti reakciót acetonitrilben N-brómszukcinimiddal valósíthatjuk meg,

- a fenti (ii) lépés szerinti reakciót dioxán és víz elegyében nátrium-karbonát és tetrakis(trifenilfoszfin)-palládium(0) jelenlétében végezhetjük,

- a fenti (iii) lépés szerinti reakciót vízmentes dioxánban tetrakis(trifenilfoszfin)palládium(0) jelenlétében előzőleg előállított tributil[(fenilmetil)tio]sztannánnal valósíthatjuk meg,

- a fenti (iv) lépést hagyományos módon metanolban, hidrogén-klorid áramban végezhetjük,

- a fenti (v) lépés szerinti reakciót egy tiszta anhidriddel, például propionsav-anhidriddel végzett melegítéssel valósíthatjuk meg. A reagens feleslegének lepárlása után a maradékot ecetsav és víz elegyében szulfuril-kloriddal kezeljük, ily módon közvetlenül a várt, (XV) általános képletű klórszulfonil-vegyületet kapjuk.

Az így kapott (XV) általános képletű vegyületet ezután olyan (I) általános képletű, találmány szerinti vegyület előállítására használhatjuk, amelyben X jelentése nitrogénatom, az 1. reakcióvázlat (iii) lépésében leírtakat követve, azaz a (XV) általános képletű vegyület és egy fentebb meghatározott (III) általános képletű vegyület kapcsolásával.

A kiindulási vegyületek, így az (Vb) általános képletű vegyület a kereskedelembe kapható vagy az irodalomban le van írva vagy az irodalomban leírt vagy a szakemberek által ismert eljárásokkal előállítható.

A következő példák a találmánnyal összhangban bizonyos vegyületek előállítását mutatják be. A mikroanalízis adatok és az IR- és NMR-spektrumok igazolják a kapott vegyületek szerkezetét.

A bemutatott vegyületek száma a későbbi táblázatban megadott számokra utal, amely táblázatban találmány szerinti vegyületek kémiai szerkezetét és fizikai tulajdonságait foglaljuk össze.

1. példa (3. vegyület)

(S)-N-[2-[[[4-(6-Aminopirid-3-il)-1-[(4-etilpiperid-3-il)karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-tien-2-il-fenil]propánamid-hidroklorid

1.1. N-(5-Brómpirid-2-il)-2,2,2-trifluoracetamid

75,0 g (0,433 mol) 5-bróm-2-piridin-amin és 41,25 ml (0,519 mol) piridin 250 ml diklórmétánnal készült oldatához 0 °C-on és nitrogén alatt 68,0 ml (0,477 mol) trifluorecetsav-anhidrid 250 ml diklórmétánnal készült oldatát csepegtetjük. Az elegyet hagyjuk lassan szobahőmérsékletre melegedni, majd 18 órán át keverjük. Ezután 300 ml diklórmétánnal hígítjuk, 2 x 400 ml vízzel és 2 x 200 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradó anyagot gél oszlopon diklórmétán és pentán 1:1 térfogatarányú elegyével eluálva nyomás alatt kromatográfiásan tisztítjuk, így 100 g (86 %) N-(5-brómpirid-2-il)-2,2,2-trifluoracetamidot kapunk fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 73 °C.

1.2. Metil-(S)-2-[[[(1,1-dimetiletiloxi)karbonil]amino]-5-[6-[(trifluoracetyl)amino]pirid-3-il]pent-4-inoát



13,0 g (48,3 mmol) N-(5-bróm-2-piridil)-2,2,2-trifluoracetamid, 16,0 g (70,5 mmol) metil-(S)-[[(1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]pent-4-inoát, 0,46 g (2,4 mmol) réz-jodid, 13,35 g (96,6 mmol) kálium-karbonát és 25 ml vízmentes dimetilformamid elegyéhez szobahőmérsékleten és argon alatt 1,7 g (2,4 mmol) diklórbisz(trifenilfoszfin)palládiumot adunk. Az elegyet 5 órán át 65 °C-on melegítjük. Ezután 800 ml dietiléterrel hígítjuk, 2 x 600 ml vízzel, majd 300 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és nátrium-szulfáton szárítjuk. Ezt követően szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon nyomás alatt, etil-acetát és ciklohexán 0 %-tól 20 %-ig változó mennyiségű etil-acetátot tartalmazó gradiens elegyével eluálva kromatográfiásan tisztítjuk, így 10 g (52 %) metil-(S)-[[(1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino-5-[6-(trifluoracetyl)amino]pirid-3-il]pent-4-inoátot kapunk olaj alakjában.

1.3. (S)-6-Amino- α -[[(1,1-dimetiletoxi)-

karbonil]amino]piridin-3-pentánsav

8,04 g (20 mmol) metil-(S)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]-5-[6-(trifluoracetyl)amino]pirid-3-il]pent-4-inoát, 0,8 g 10 %-os szénhordozós palládium-katalizátor, 80 ml metanol és 1,32 ml (22 mmol) ecetsav elegyét 7 órán át szobahőmérsékleten és 344,5 kPa hidrogénnyomás alatt keverjük. Ezután szűrjük, majd a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradó anyagot 400 ml etil-acetátban felvesszük és 200 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd 200 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett

nyomáson bepároljuk. A maradékot 50 ml metanolban és 15 ml vízben oldjuk, és az oldathoz 0 °C-on 1,1 g (26 mmol) lítium-hidroxid-monohidrátot adunk. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 18 órán át keverjük. Ezután 0 °C-ra hűtjük, 1 n sósavval semlegesítjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. Így 7 g (88 %) (S)-6-amino- α -[[[(1,1-dimetil-etoxi)karbonil]amino]piridin-3-pentánsav-(lítium-klorid)-ot kapunk viszkózus olaj alakjában, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben.

1.4. 1,1-Dimetiletil-(S)-[4-(6-aminopirid-3-il)-1-([4-etilpiperid-3-il)karbonil]butil]karbamát

2,0 g (5,5 mmol) (S)-6-amino- α -[[[(1,1-dimetil-etoxi)karbonil]amino]piridin-3-pentánsav, 1,14 g (7,5 mmol) 4-etilpiperidin-hidroklorid, 25 ml (14 mmol) N,N-diizopropil-etilamin (DIEA), 30 ml diklórmétán és 3 ml vízmentes dimetilformamid elegyéhez 0 °C-on és nitrogénatmoszféra alatt, keverés közben 2,1 g (5,5 mmol) O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurónium-hexafluorfoszfátot (HBTU) adunk részletekben. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és 18 órán át keverjük. Ezt követően 250 ml etil-acetáttal hígítjuk és 50 ml 0,1 n sósavval, 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon nyomás alatt, etil-acetáttal eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. Így 1,48 g (74 %) 1,1-dimetiletil-(S)-[4-(6-aminopirid-3-il)-1-([4-etilpiperid-3-il)karbonil]butil]karbamátot kapunk viszkózus olaj alakjában.

1.5. (S)-1-[2-Amino-5-(6-aminopirid-3-il)-1-oxopentil]-4-



etilpiperidin-hidroklorid (2:1)

1,48 g (3,6 mmol) 1,1-dimetiletil-(S)-[4-(6-aminopirid-3-il)-1-([4-etilpiperid-3-il)karbonil]butil]karbamát 40 ml diklórmetánnal készült oldatába 1 percig 0 °C-on hidrogén-klorid gázt vezetünk. Ezután az elegyet 1 órán át 0 °C-on tartjuk, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és csökkentett nyomáson bepároljuk. Így 1,4 g (100 %) (S)-1-[2-amino-5-(6-aminopirid-3-il)-1-oxopentil]-4-etilpiperidin-hidrokloridot (2:1) kapunk fehér szilárd anyag alakjában, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben. Op.: 65 °C.

1.6. (S)-N-[2-[[[4-(6-Aminopirid-3-il)]-1-(4-etilpiperid-3-il)karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-tien-2-ilfenil]propánamid-hidroklorid

1,5 g (4 mmol) (S)-1-[2-amino-5-(6-aminopirid-3-il)-1-oxopentil]-4-etilpiperidin-hidroklorid (2:1) 20 ml diklórmetánnal készült oldatához 0 °C-on 1,84 ml (13,2 mmol) trietil-amint, majd részletekben 1,54 g (4 mmol) 2-[bisz(1-oxopropil)amino]-3-tien-2-ilbenzolszulfonil-kloridot adunk. Az elegyet 4 órán át 0 °C-on tartjuk, majd 200 ml etil-acetát hozzáadása után 100 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. Az így visszamaradó anyagot 100 ml tetrahidrofuránban felvesszük, az elegyet 0 °C-ra hűtjük, és 5 percig ammónia gázt vezetünk bele. Ezután a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, ezen a hőmérsékleten tartjuk 4 órán át, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 50 ml (5 mmol) 0,1 n izopropanolos hidrogén-klorid-



oldatban felvesszük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk és RP 18 oszlopon acetonitril és víz 5:95 térfogataránytól 30:70 térfogatarányig változó összetételű gradiens elegyével eluálva kromatográfiásan tisztítjuk, így 2 g (79 %) (S)-N-[2-[[[4-(6-aminopirid-3-il)]-1-(4-etilpiperid-3-il)karbonil]butil]amino]-szulfonil]-6-tien-2-ilfenil]propánamid-hidrokloridot kapunk. Op.: 144-148 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (°) = +120 (c = 0,2; metanol).

2. példa (5. vegyület)

(S)-N-[2-[[[4-(6-Aminopirid-3-il)]-1-(4-etilpiperid-3-il)karbonil]butil]amino]szulfonil]-4-pirid-2-ilfenil]propánamid-hidroklorid (2:1)

2.1. (S)-N-[2-[[[4-(6-Aminopirid-3-il)]-1-(4-etilpiperid-3-il)karbonil]butil]amino]szulfonil]-4-bróm-6-jódfenil]propánamid

A cím szerinti vegyület előállítására az 1.6. példában leírt eljárást követjük a 0,1 n izopropanolos hidrogén-klorid-oldattal való kezelés és az RP18 oszlopon való kromatográfiás tisztítás kivételével. Ily módon 1,4 g (3,6 mmol) (S)-1-[2-amino-5-(6-aminopirid-3-il)-1-oxopentil]-4-etilpiperidin-hidrokloridból (2:1) és 1,88 g (3,6 mmol) 2-[bisz(1-oxopropil)amino]-5-bróm-3-jódbenzolszulfonil-kloridból kiindulva 1,9 g (81 %) (S)-N-[2-[[[4-(6-aminopirid-3-il)-1-[4-etilpiperid-3-il)karbonil]butil]amino]szulfonil]-4-bróm-6-jódfenil]propánamidot kapunk fehér por alakjában. Op.: 193 °C.

2.2. (S)-N-[2-[[[4-(6-Aminopirid-3-il)-1-[4-etilpiperid-3-il)karbonil]butil]amino]szulfonil]-4-bróm-6-pirid-2-ilfenil]propánamid

1,8 g (2,76 mmol) (S)-N-[2-[[[4-(6-aminopirid-3-il)-1-[4-
etilpiperid-3-il)karbonil]butil]amino]szulfonil]-4-bróm-6-
jódfenil]propánamid, 1,22 g (3,32 mmol) 2-(tributylsztannil)-
-piridin, 0,052 g (0,28 mmol) réz-jodid, 0,17 g (0,56 mmol)
trifenilarzin és 6 ml vízmentes dimetilformamid elegyéhez
szobahőmérsékleten 0,08 g (0,14 mmol) bisz(dibenzilidénaceton)-
-palládium(0)-át adunk, és a reakcióelegyet 7 órán át 80 °C-on
melegítjük. Ezután 200 ml etil-acetáttal hígítjuk, két
alkalommal 200 ml 10 %-os vizes ammónia-oldattal, majd 100 ml
vízzel és 100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk,
végül csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagél
oszlopon nyomás alatt, diklórmétán és metanol 94:6
térfogatarányú elegyével eluálva kromatográfiásan tisztítjuk,
így 0,54 g (30 %) (S)-N-[2-[[[4-(6-aminopirid-3-il)-1-[4-
etilpiperid-3-il)karbonil]butil]amino]szulfonil]-4-bróm-6-pirid-
2-ilfenil]propánamidot kapunk olaj alakjában.

2.3. (S)-N-[2-[[[4-(6-Aminopirid-3-il)-1-
[(4-etilpiperid-3-il)karbonil]butil]-
amino]szulfonil]-6-pirid-2-ilfenil]-
propánamid-hidroklorid (2:1)

0,2 g (0,3 mmol) (S)-N-[2-[[[4-(6-aminopirid-3-il)-1-[4-
etilpiperid-3-il)karbonil]butil]amino]szulfonil]-4-bróm-6-pirid-
2-ilfenil]propánamid, 0,02 g aktív 10 %-os szénhordozós
palládiumkatalizátor, 0,2 g (3,0 mmol) ammónium-formiát és 10 ml
metanol elegyét 2 órán át visszafolytatás közben forraljuk.
Ezután szűrjük, a szűrletet 100 ml diklórmétánnal hígítjuk, majd
50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 50 ml
telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A képződött



oldatot nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot 40 ml 0,1 n izopropanolos hidrogén-klorid-oldatban felvesszük és bepároljuk. A maradékot RP18 oszlopon acetonitril és víz 5:95 térfogataránytól 30:70 térfogatarányig változó összetételű gradiens elegyével eluálva kromatográfiásan tisztítjuk, így 0,135 g (75 %) (S)-N-[2-[[[4-(6-aminopirid-3-il)-1-[(4-etilpiperid-3-il)karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-pirid-2-ilfenil]propánamid-hidrokloridot (2:1) kapunk. Op.: 145-150 °C. $[\alpha]^{20}_D$ (°) = +138 (c = 0,2; metanol).

3. példa (10. vegyület)

(S)-N-[2-[[[1-[(4-Etilpiperid-3-il)karbonil]-4-piperid-3-ilbutil]amino]szulfonil]-6-tien-2-ilfenil]propánamid-hidroklorid

3.1. Metil-(S)- α -[[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]amino]-1-[(fenilmetoksi)karbonil]piperidin-4-pentanoát

2,8 g (10,0 mmol) metil-(S)-2-[[(1,1-dimetiletoksi)-karobnil]amino]-5-pirid-4-ilpent-4-inoát, 0,28 g aktív 10 %-os szénhordozós palládiumkatalizátor és 20 ml etanol elegyét 3 órán át szobahőmérsékleten 413,3 kPa hidrogénnyomás alatt keverjük. Ezután szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 20 ml ecetsavban felvesszük és 0,05 g platina-oxid jelenlétében 14 órán át 413,3 kPa hidrogénnyomás alatt keverjük. Ezután szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 10 ml tetrahidrofuránban és 5 ml vízben felvesszük. Ezt az oldatot 0 °C-ra hűtjük, és 3,4 g (40,0 mmol) nátrium-hidrogén-karbonát 40 ml vízzel készült oldatát adjuk hozzá, majd a képződött elegyhez 1,63 ml (12,0 mmol) benzil-klórformiátot

csepegtetünk. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 4 órán át keverjük. Ezután 200 ml etil-acetáttal hígítjuk és két alkalommal 100 ml 1 n sósavval, majd 100 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon nyomás alatt, ciklohexán és etil-acetát 95:5 térfogataránytól 80:20 térfogatarányig változó összetételű gradiens elegyével eluálva kromatográfiásan tisztítjuk, így 3,55 g (79 %) metil-(S)- α -[[[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]amino]-1-[(fenilmetoksi)karbonil]piperidin-4-pentanoátot kapunk viszkózus olaj alakjában. Op.: 110 °C.

3.2. (S)- α -[[[(1,1-Dimetiletoksi)karbonil]amino]-1-[(fenilmetoksi)karbonil]piperidin-4-pentánsav

3,55 g (8,0 mmol) metil-(S)- α -[[[(1,1-dimetiletoksi)-karbonil]amino]-1-[(fenilmetoksi)karbonil]piperidin-4-pentanoát, 0,40 g (9,6 mmol) lítium-hidroxid-monohidrát, 15 ml metanol és 5 ml víz elegyét 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a metanolt csökkentett nyomáson lepároljuk, a maradékot 0 °C-ra hűtjük és 1 n sósavval pH 2-re savanyítjuk, majd két alkalommal 150 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot 100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így 3 g (86 %) (S)- α -[[[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]amino]-1-[(fenilmetoksi)karbonil]piperidin-4-pentánsavat kapunk fehér por alakjában, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben.

3.3. Fenilmetil-(S)-4-[4-[[[(1,1-

dimetiletoksi)karbonil]amino]-5-(4-etilpiperid-1-il)-5-

oxopentil]piperidin-1-karboxilát

1,73 g (4,0 mmol) (S)- α -[[[(1,1-dimetiletoxi)karbonil]-amino]-1-[(fenilmetoxi)karbonil]piperidin-4-pentánsav, 0,66 g (4,4 mmol) 4-etilpiperidin-hidroklorid, 1,8 ml (10,4 mmol) N,N-diizopropil-etil-amin (DIEA) és diklórmétán elegyéhez 0 °C-on és nitrogén alatt 1,7 g (4,4 mmol) O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N,N'-tetrametilurónium-hexafluorfoszfátot (HBTU) adunk részletekben. Ezután a reakcióelegyet hagyjuk lassan szobahőmérsékletre melegedni, majd 18 órán át ezen a hőmérsékleten hagyjuk állni. Ezt követően 200 ml etil-acetáttal hígítjuk és 100 ml 1 n sósavval, 100 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, végül 100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon nyomás alatt, etil-acetát és ciklohexán 4:6 térfogatarányú elegyével eluálva kromatográfiásan tisztítjuk, így 2 g (95 %) fenilmetil-(S)-4-[4-[[[(1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]-5-(4-etilpiperid-1-il)-5-oxopentil]piperidin-1-karboxilátot kapunk viszkózus olaj alakjában.

3.4. Fenilmetil-(S)-4-[4-amino-5-(4-etilpiperid-1-il)-5-oxopentil]piperidin-1-karboxilát-hidroklorid

1,54 g (3,0 mmol) fenilmetil-(S)-4-[4-[[[(1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]-5-(4-etilpiperid-1-il)-5-oxopentil]piperidin-1-karboxilát 60 ml diklórmétánnal készült oldatába 0 °C-on 5 percig hidrogén-klorid gázt vezetünk. Ezután az elegyet 3 órán át 0 °C-on tartjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben. Így 1,35 g (100 %) fenilmetil-(S)-4-[4-

amino-5-(4-etilpiperid-1-il)-5-oxopentil]piperidin-1-karboxilát-hidrokloridot kapunk viszkózus olaj alakjában.

3.5. (S)-N-[2-[[[1-[(4-Etilpiperid-3-il)karbonil]-4-piperid-4-ilbutil]amino]szulfonil]-6-tien-2-ilfenil]propánamid-hidroklorid

1,35 g (3,0 mmol) fenilmetil-(S)-4-[4-amino-5-(4-etilpiperid-1-il)-5-oxopentil]piperidin-1-karboxilát-hidroklorid és 0,96 ml (6,9 mmol) trietil-amin (TEA) 15 ml diklórmétánnal készült és 0 °C-ra hűtött oldatához részletekben 1,27 g (3,3 mmol) 2-[bisz(1-oxopropil)amino]-3-tien-2-ilbenzolszulfonil-kloridot adunk. Ezután az elegyet hagyjuk lassan szobahőmérsékletre melegedni, 18 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk, 250 ml etil-acetáttal hígítjuk és 100 ml 1 n sósavval, 100 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 100 ml tetrahidrofuránban felvesszük, 0 °C-ra hűtjük, majd 5 percig ammóniát vezetünk bele. Ezt követően hagyjuk az elegyet szobahőmérsékletre melegedni és 4 óra eltelte után csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradó anyagot 250 ml etil-acetátban felvesszük, 50 ml 1 n sósavval, majd 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. Ezután nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 1,2 ml ecetsavban felvesszük, az oldatot 0 °C-ra hűtjük és 1,2 ml 5 n ecetsavas hidrogén-bromid-oldatot csepegtetünk hozzá. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 4 óra eltelte után



csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradó anyagot 250 ml etil-acetátban felvesszük és 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és 40 ml 0,1 n izopropanolos hidrogén-klorid-oldat hozzáadása után bepároljuk. A maradékot RP18 oszlopon acetonitril és víz 5:95 térfogataránytól 30:70 térfogatarányig változó összetételű gradiens elegyével eluálva kromatográfiásan tisztítjuk, így 0,36 g (22 %) (S)-N-[2-[[[1-[(4-etilpiperid-3-il)karbonil]-4-piperid-4-ilbutil]amino]szulfonil]-6-tien-2-ilfenil]propánamid-hidrokloridot kapunk. Op.: 134-138 °C; $[\alpha]_D^{20}$ (°) = +112 (c = 0,2; metanol).

4. példa (24. vegyület)

(S)-N-[3-[[[4-(5-Aminopirid-2-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-3'-fluor[1,1'-difenil]-2-il]propánamid-hidroklorid

4.1. Metil-(S)-2-[[[(1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]-5-(5-nitropirid-2-il)pent-4-inoát

10,0 g (49,0 mmol) 2-bróm-5-nitropiridin, 13,34 g (58,8 mmol) metil-(S)-2-[[[(1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]pent-4-inoát, 0,465 g (2,5 mmol) réz-jodid, 13,6 g (98,0 mmol) kálium-karbonát, 1,7 g (2,5 mmol) diklórbisz(trifenilfoszfin)palládium és 30 ml vízmentes dimetilformamid (DMF) elegyét argon alatt 4 órán át 60 °C-on melegítjük. Ezután 800 ml etil-acetáttal hígítjuk, 2 x 400 ml vízzel, 400 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 400 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és



csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen ciklohexán és etil-acetát 0 %-tól 20 %-ig változó mennyiségű etil-acetátot tartalmazó gradiens elegyével eluálva kromatográfiásan tisztítjuk, így 11 g (65 %) metil-(S)-2-[[[(1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]-5-(5-nitropirid-2-il)pent-4-inoátot kapunk.

4.2. Metil-(S)-5-amino- α -[[1,1-dimetiletoxi)karbonil]-amino]piridin-2-pentanoát

10,5 g (30,0 mmol) metil-(S)-2-[[[(1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]-5-(5-nitropirid-2-il)pent-4-inoát, 19,0 g (300,0 mmol) ammónium-formiát, 1,1 g 10 %-os szénhordozós palládium-katalizátor és 100 ml metanol elegyét 3 órán át argon alatt visszafolyatás közben forraljuk. Ezután szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 400 ml etil-acetátban felvesszük, 100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon diklórmétán és metanol 96:4 térfogatarányú elegyével eluálva tisztítjuk, így 6,5 g (62 %) metil-(S)-5-amino- α -[[1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]piridin-2-pentanoátot kapunk viszkózus olaj alakjában.

4.3. (S)-5-Amino- α -[[[(1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]piridin-2-pentánsav

6,2 g (17,6 mmol) metil-(S)-5-amino- α -[[1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]piridin-2-pentanoát, 45 ml metanol és 15 ml víz elegyéhez 0 °C-on 0,9 g (21,1 mmol) lítium-hidroxid-monohidrátot adunk. Az elegyet lassan hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és 18 órán át keverjük. Ezután 0 °C-ra hűtjük, 22,0 ml



(22,0 mmol) 1 n sósavval semlegesítjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. Így 7,0 g (100 %) (S)-5-amino- α -[[1,1-dimetiletóxi)karbonil]amino]piridin-2-pentánsavat kapunk amorf por alakjában.

4.4. 1,1-Dimetiletíl-(S)-[4-(5-aminopirid-2-il)-1-[[4-difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]karbamát

Az 1.4. példa szerinti eljárást követjük a szilikagél oszlopon való tisztítás kivételével, amelyet ciklohexán és etil-acetát 50 %-tól 100 %-ig változó mennyiségű etil-acetátot tartalmazó gradiens elegyével végzünk. Így 3,14 g (8,0 mmol) (S)-5-amino- α -[[1,1-dimetiletóxi)karbonil]amino]piridin-2-pentánsavból és 1,63 g (9,6 mmol) 4-(difluormetilén)piperidin-hidrokloridból 2,45 g (72 %) 1,1-dimetiletíl-(S)-[4-(5-aminopirid-2-il)-1-[[4-difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]karbamátot állítunk elő fehér szilárd anyag alakjában. Op.: 142 °C.

4.5. (S)-1-[2-Amino-5-(5-aminopirid-2-il)-1-oxo-pentil]-4-difluormetilén)piperidin-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet az 1.5. példában leírt eljárással állítjuk elő. Így 2,4 g (5,6 mmol) 1,1-dimetiletíl-(S)-[4-(5-aminopirid-2-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]karbamátból indulunk ki, és 2,25 g (100 %) (S)-1-(2-amino-5-(5-aminopirid-2-il)-1-oxopentil]-4-(difluormetilén)piperidin-hidrokloridot kapunk higroszkópos amorf por alakjában, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben.

4.6. (S)-N-[3-[[4-(5-Aminopirid-2-il)-1-[[4-difluormetilén)piperid-1-



il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-3'-fluor[1,1'-
difenil]-2-il]propánamid-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet az 1.6. példában leírt eljárással állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy az RP18 oszlopon való tisztításhoz víz és acetonitril 0 %-tól 40 %-ig változó mennyiségű acetonitrilt tartalmazó gradiens elegyét használjuk. Így 0,65 g (1,6 mmol) (S)-1-(2-amino-5-(5-aminopirid-2-il)-1-oxopentil]-4-(difluormetilén)piperidin-hidrokloridból és 0,69 g (1,6 mmol) [2-(bisz(1-oxopropil)amino]-3'-fluor-1,1'-difenil]-3-il]szulfonil-kloridból kiindulva 0,69 g (65 %) (S)-N-[3-[[[4-(5-aminopirid-2-il)-1-[[4-difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-3'-fluor[1,1'-difenil]-2-il]propánamid-hidrokloridot állítunk elő. Op.: 136-140 °C, $[\alpha]^{20}_D$ (°) = +90 (c = 0,2; metanol).

5. példa (6. vegyület)

(S)-N-[2-[[[4-(5-Amino-2-pirazinil)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-ciklopentilfenil]propánamid-hidroklorid

5.1. 5-Bróm-2-pirazin-amin

15,0 g (0,158 mmol) 2-aminopirazin 900 ml diklórmétánnal készült oldatához 0 °C-on részletekben 28,2 g (0,158 mol) N-brómszukcinimidet adunk. 3 óra eltelte után a reakcióelegyet zsugorított szűrőn át szűrjük, 2 x 400 ml telített vizes nátrium-karbonát-oldattal, 400 ml vízzel és 200 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon nyomás alatt, ciklohexán és etil-



acetát 9:1 térfogataránytól 1:1 térfogatarányig változó összetételű gradiens elegyével eluálva tisztítjuk, így 18,0 g (66 %) 5-bróm-2-pirazin-amint kapunk sárgás por alakjában. Op.: 144 °C.

5.2. Metil-(S)-5-(5-amino-2-pirazinil)-2-[[(1,1-dimetiletoksi) karbonil] amino] pent-4-inoát

A cím szerinti vegyületet az 1.2. példa szerinti eljárással állítjuk elő, és 7,5 g (43,0 mmol) 5-bróm-2-pirazin-aminból és 11,71 g (51,6 mmol) metil-(S)-2-[[(1,1-dimetiletoksi) karbonil] amino] pent-4-inoátból kiindulva 7 órás szobahőmérsékleten végzett reagáltatás után 10,6 g (77 %) metil-(S)-5-(5-amino-2-pirazinil)-2-[[(1,1-dimetiletoksi) karbonil] amino] pent-4-inoátot kapunk viszkózus olaj alakjában.

5.3. Metil-(S)-5-(5-amino-2-pirazinil)-2-[[(1,1-dimetiletoksi) karbonil] amino] pentanoát

10,0 g (31,2 mmol) metil-(S)-5-(5-amino-2-pirazinil)-2-[[(1,1-dimetiletoksi) karbonil] amino] pent-4-inoát, 29,7 g (468,0 mmol) ammónium-formiát, 1,2 g aktív 10 %-os szénhordozós palládiumkatalizátor és 100 ml metanol elegyét 3 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 300 ml etil-acetátban felvesszük, 2 x 200 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon nyomás alatt, diklórmétán és metanol 96:4 térfogatarányú elegyével eluálva tisztítjuk, így 7,9 g (79 %) metil-(S)-5-(5-amino-2-pirazinil)-2-[[(1,1-dimetiletoksi) karbonil] amino] pentanoátot

különítünk el viszkózus olaj alakjában.

5.4. (S)-5-(5-Amino-2-pirazinil)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]pentánsav

7,75 g (23,9 mmol) metil-(S)-5-(5-amino-2-pirazinil)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]pentanoát 60 ml metanollal és 20 ml vízzel készült, 0 °C-ra hűtött oldatához 1,2 g (28,6 mmol) lítium-hidroxidot adunk. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és 18 órán át keverjük. Ezután csökkentett nyomáson a metanolt lepároljuk, a maradékot 0 °C-ra hűtjük és 30 ml 1 n sósavval pH 3-4-re savanyítjuk, majd 2 x 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. Így 7,17 g (97 %) (S)-5-(5-amino-2-pirazinil)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]pentánsavat kapunk fehér por alakjában, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben. Op.: 76 °C.

5.5. 1,1-Dimetiletíl-(S)-[4-(5-amino-2-pirazinil)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]karbamát

A cím szerinti vegyületet az 1.4. példában leírt eljárással állítjuk elő, és 2,32 g (7,5 mmol) (S)-5-(5-amino-2-pirazinil)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]pentánsavból és 1,9 g (11,25 mmol) 4-(difluormetilén)piperidin-hidrokloridból kiindulva 2,61 g (82 %) 1,1-dimetiletíl-(S)-[4-(5-amino-2-pirazinil)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]karbamátot kapunk amorf por alakjában. Op.: 133 °C.

5.6. (S)-1-[2-Amino-5-(5-amino-2-pirazinil)-1-oxopentil]-4-

(difluormetilén)piperidin-hidroklorid (2:1)

A cím szerinti vegyületet az 1.5. példában leírt módon állítjuk elő, és 2,6 g (6,1 mmol) 1,1-dimetiletil-(S)-[4-(5-amino-2-pirazinil)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]karbamátból kiindulva 2,45 g (100 %) (S)-1-(2-amino-5-(5-amino-2-pirazinil)-1-oxopentil]-4-(difluormetilén)-piperidin-hidrokloridot (2:1) kapunk viszkózus olaj alakjában.

5.7. (S)-N-[2-[[[4-(5-Amino-2-pirazinil)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]-karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-ciklopentilfenil]propánamid-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet az 1.6. példában leírt módon állítjuk elő, és 1,11 g (3,0 mmol) 2-[bisz(1-oxopropil)amino]-3-ciklopentilbenzolszulfonil-kloridból és 1,21 g (3,0 mmol) (S)-1-[2-amino-5-(5-amino-2-pirazinil)-1-oxopentil]-4-(difluormetilén)piperidin-hidrokloridból (2:1) kiindulva 1,3 g (68%) (S)-N-[2-[[[4-(5-amino-2-pirazinil)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-ciklopentilfenil]propánamidot kapunk. Op.: 136-140 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (°) = +103 (c = 0,2; metanol).

6. példa (71. vegyület)

N-[3-[[[(1S)-4-(5-Aminopirid-2-il)-1-[(4-metilpiperid-1-il)karbonil]butil]amino]szulfonil][1,1'-difenil]-2-il]acetamid-hidroklorid

6.1. 2-(Diacetilamino)[1,1'-difenil]-3-szulfonil-klorid

31,2 g (89,0 mmol) 2-amino[1,1'-difenil]-3-szulfonsav-N,N-dietil-etánamin-só 93,0 ml ecetsav-anhidriddel készült oldatát 4

órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot 250,0 ml diklórmetánban felvesszük, és 0 °C-ra való hűtés után 37,40 g (178,0 mmol) foszfor-pentakloridot adunk hozzá. Az elegyet 6 órán át 0 °C-on tartjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 500 ml dietil-éterben felvesszük, 100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot Florisil® oszlopon n-hexán és dietil-éter 0 %-tól 60 %-ig változó mennyiségű dietil-étert tartalmazó gradiens elegyével eluálva kromatografáljuk, így 14,1 g (45,0 %) 2-(diacetilamino)[1,1'-difenil]-3-szulfonil-kloridot kapunk amorf fehér szilárd anyag alakjában.

6.2. 1,1-Dimetiletil-[(S)-4-(5-aminopirid-2-il)-1-[(4-metilpiperid-1-il)karbonil]butil]karbamát

A cím szerinti vegyületet az 1.4. példában leírt eljárással állítjuk elő a szilikagél oszlopon végzett tisztítás kivételével, amelyhez eluálószerként etil-acetát és metanol 0 %-tól 10 %-ig változó mennyiségű metanolt tartalmazó gradiens elegyét használjuk. Így 11,0 g (31,0 mmol) (S)-5-amino- α -[[(1,1-dimetiletoxi)karbonil]aminol]piperidin-2-pentánsavból és 5,5 ml (46,0 mmol) 4-metilpiperidinből kiindulva 1,1-dimetiletil-[(S)-4-(5-aminopirid-2-il)-1-[(4-metilpiperid-1-il)karbonil]butil]karbamátot különítünk el 86 %-os hozammal.

6.3. 1-[(2S)-2-Amino-5-(5-aminopirid-2-il)-1-oxopentil]-4-metilpiperidin-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet az 1.5. példában leírt eljárással állítjuk elő. Így 10,2 g (26,0 mmol) 1,1-dimetiletil-[(S)-4-(5-aminopirid-2-il)-1-[(4-metilpiperid-1-

il)karbonil]butil]karbamátból kiindulva 9,5 g (100 %) 1-[(2S)-2-amino-5-(5-aminopirid-2-il)-1-oxopentil]-4-metilpiperidin-hidrokloridot kapunk higroszkópos amorf por alakjában, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben.

6.4. N-[3-[[[(1S)-4-(5-Aminopirid-2-il)-1-[(4-metilpiperid-1-il)karbonil]butil]amino]szulfonil][1,1'-difenil]-2-il]acetamid

A cím szerinti vegyületet az 1.6. példában leírt eljárással állítjuk elő. Így 4,57 g (13,0 mmol) 2-(diacetilamino)[1,1'-difenil]-3-szulfonil-kloridból és 1-[(2S)-2-amino-5-(5-aminopirid-2-il)-1-oxopentil]-4-metilpiperidin-hidrokloridból kiindulva 5,2 g (66 %) N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopirid-2-il)-1-[(4-metilpiperid-1-il)karbonil]butil]amino]szulfonil][1,1'-difenil]-2-il]acetamidot kapunk. Op.: 176-180 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (°) = +184 (c = 0,2; metanol).

7. példa (52. vegyület)

N-[[[3-[(1S)-4-(5-Aminopirid-2-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-[1,1'-difenil]-2-il]acetamid-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet az 1.6. példában leírt eljárással állítjuk elő. Így 3,52 g (10,0 mmol) 2-(diacetilamino)[1,1'-difenil]-3-szulfonil-kloridból és 4,2 g (10,5 mmol) 1,1-dimetiletal-(S)-[4-(5-aminopirid-2-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]karbamátból kiindulva 4,5 g (71 %) N-[[[3-[(1S)-4-(5-aminopirid-2-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-[1,1'-difenil]-2-il]acetamidot kapunk. Op.: 170-174 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (°)

= +90 ($c = 0,2$; metanol).

8. példa (114. vegyület)

N-[3-[[[(1S)-4-(6-Aminopirid-3-il)-1-[(4-metilpiperid-1-il)karbonil]butil]amino]szulfonil]-5-fenilpirid-4-il]propánamid-hidroklorid

8.1. 1,1-Dimetiletil-(3,5-dibrómpirid-4-il)karbamát

11,0 g (57,0 mmol) 1,1-dimetiletil-4-piridinkarbamát, 25,6 g (142,0 mmol) N-brómszukcinimid és 50 ml acetonitril elegyét 12 órán át 55 °C-on melegítjük. Ezután csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 400 ml dietil-éterben felvesszük, 2 x 200 ml telített vizes kálium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon etil-acetát és ciklohexán 0 %-tól 10 %-ig változó mennyiségű etil-acetátot tartalmazó gradiens elegyével eluálva kromatografáljuk, így 8,2 g (41 %) 1,1-dimetiletil-(3,5-dibrómpirid-4-il)karbamátot kapunk fehér szilárd anyag alakjában.

8.2. 1,1-Dimetiletil-(3-bróm-5-fenilpirid-4-il)karbamát

4,2 g (12,0 mmol) 1,1-dimetiletil-(3,5-dibróm-4-piridil)karbamát, 1,76 g (14,4 mmol) fenilbórsav, 3,1 g (29,2 mmol) nátrium-karbonát, 0,416 g (0,36 mmol) tetrakis(trifenilfoszfin)palládium(0), 24 ml dioxán és 12 ml víz elegyét argonatmoszféra alatt 8 órán át 70 °C-on melegítjük. Ezután csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 200 ml etil-acetáttal felvesszük, 2 x 100 ml vízzel és 100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot

szilikagél oszlopon etil-acetát és ciklohexán 0 %-tól 5 %-ig változó mennyiségű etil-acetátot tartalmazó gradiens elegyével eluálva kromatografáljuk, így 2,3 g (55 %) 1,1-dimetiletil-(3-bróm-5-fenilpirid-4-il)karbamátot kapunk fehér szilárd anyag alakjában.

8.3. Tributyl[(fenilmetil)tio]sztannán

11,72 ml (100,0 mmol) fenilmetántiol 20,0 ml vízmentes dimetilformamiddal készült oldatához argonatmoszféra alatt 20 °C-on 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-ént (DBU) csepegtetünk. Az elegyet 0,5 órán át 20 °C-on tartjuk, majd 0 °C-ra hűtjük és tributilón-kloridot adunk hozzá cseppenként. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 5 órán át keverjük. Ezután 400 ml pentánnal hígítjuk, 3 x 300 ml vízzel és 100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. 39,0 g (95 %) tributyl[(fenilmetil)tio]sztannánt kapunk színtelen olaj alakjában, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben.

8.4. 1,1-Dimetiletil-[3-fenil-5-[(fenilmetil)tio]pirid-4-il]karbamát

2,30 g (6,6 mmol) 1,1-dimetiletil-(3-bróm-5-fenilpirid-4-il)karbamát, 2,44 ml (7,3 mmol) tributyl[(fenilmetil)-tio]sztannán, 0,30 g (0,26 mmol) tetrakis(trifenilfoszfin)-palládium(0) és 4,0 ml vízmentes dioxán elegyét argonatmoszféra alatt 10 órán át 90 °C-on melegítjük. 4 óra és 6 óra eltelte után további 0,30 g, illetve 0,15 g tetrakis(trifenilfoszfin)-palládium(0)-ot adunk hozzá. Ezután a reakcióelegyet 100 ml dietil-éterrel hígítjuk, egy fél órán át 50 ml 5 %-os vizes

kálium-fluorid-oldattal reagáltatjuk, majd zsugorított szűrőn át szűrjük. A szűrletet 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon etil-acetát és ciklohexán 0 %-tól 20 %-ig változó mennyiségű etil-acetátot tartalmazó gradiens elegyével eluálva kromatografáljuk, így 1,0 g (45 %) 1,1-dimetiletil-[3-fenil-5-[(fenilmetil)tio]pirid-4-il]karbamátot különítünk el fehér szilárd anyag alakjában.

8.5. 3-Fenil-5-[(fenilmetil)tio]pirid-4-amin

0,9 g (2,7 mmol) 1,1-dimetiletil-[3-fenil-5-[(fenilmetil)tio]pirid-4-il]karbamát 50 ml metanollal készült oldatába 5 percig 0 °C-on hidrogén-klorid gázt vezetünk. Ezután az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, 6 órán át keverjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 150 ml etil-acetátban felvesszük, 20 ml telített vizes kálium-karbonát-oldattal kezeljük, majd nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. Így 0,8 g (100 %) 3-fenil-5-[(fenilmetil)tio]pirid-4-amint kapunk viszkózus olaj alakjában, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben.

8.6. 4-[Bisz[1-oxopropil)amino]-5-fenilpirid-3-szulfonil-klorid

0,8 g (2,74 mmol) 3-fenil-5-[(fenilmetil)tio]pirid-4-amin propionsav-anhidriddel készült oldatát 6 órán át 150 °C-on melegítjük. Ezután csökkentett nyomáson bepároljuk, és további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben. Az előző lépésben kapott nyers termék 3 ml ecetsavval és 0,2 ml vízzel

készült elegyéhez 5 °C-on 0,75 ml (9,4 mmol) szulfuril-kloridot csepegtetünk. Az elegyet 0,5 órán át 5 °C-on tartjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 150 ml dietil-éterrel felvesszük, 50 ml vízzel és 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. Így 1,1 g (100 %) 4-[bisz(1-oxopropil)amino]-5-fenilpirid-3-szulfonil-kloridot kapunk viszkózus olaj alakjában, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben.

8.7. N-[3-[[[(1S)-4-(6-Aminopirid-3-il)-1-[(4-metilpiperid-1-il)karbonil]butil]amino]szulfonil]-5-fenilpirid-4-il]propánamid-hidroklorid

0,5 g (kb. 1,0 mmol) 4-[bisz(1-oxopropil)amino]-5-fenilpirid-3-szulfonil-klorid 3 ml diklórmétánnal készült oldatát 0 °C-on 0,35 g (1,1 mmol) 1-[(2S)-2-amino-5-(6-aminopirid-3-il)-1-oxopentil]-4-metilpiperidin és 0,45 ml (3,3 mmol) trietil-amin 3 ml diklórmétánnal készült oldatához csepegtetjük. Az elegyet 6 órán át 0 °C-on tartjuk, majd 100 ml etil-acetáttal hígítjuk, 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 20,0 ml tetrahidrofuránban felvesszük, 0 °C-ra hűtjük és 5 percig ammónia gázt vezetünk bele. Ezután 4 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon diklórmétán és metanol 0 %-tól 5 %-ig változó mennyiségű metanolt tartalmazó gradiens elegyével eluálva kromatografáljuk, így 0,45 g (77 %) bázist különítünk el. Ezt 2 ml 0,1 n izopropanolos hidrogén-klorid-oldatban felvesszük és



csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot RP18 szilikagél oszlopon acetonitril és víz 3:7 térfogatarányú elegyével eluálva kromatográfiásan tisztítjuk, így 0,42 g (66 %) N-[3-[[[(1S)-4-(6-aminopirid-3-il)-1-[(4-metilpiperid-1-il)karbonil]butil]amino]szulfonil]-5-fenilpirid-4-il]propánamid-hidrokloridot különítünk el. Op.: 180-184 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (°) = +100 (c = 0,2; metanol).

9. példa (18. vegyület)

N-[(1S)-4-(5-Amino-2-piridil)-1-[[4-difluormetilén)-1-piperidil]karbonil]butil]-2-(formilamino)-3'-metil[1,1'-difenil]-3-szulfonamid-hidroklorid

9.1. 2-Amino-N-[(1S)-4-(5-amino-2-piridil)-1-[[4-difluormetilén)-1-piperidil]karbonil]butil]-3'-metil[1,1'-difenil]-3-szulfonamid

0,64 g (1,77 mmol) (1S)-5-amino- α -[[4-difluormetilén)-1-piperidil]karbonil]-2-piridinbutánamin-dihidroklorid 10 ml diklórmétánnal készült oldatához keverés közben 0,74 ml (5,31 mmol) trietil-amint, majd 0,50 g (1,77 ml) 2-amino-3'-metil[1,1'-difenil]-3-szulfonil-klorid-oldatot csepegtetünk 0 °C-on. Az elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 100 ml etil-acetátban felvesszük, 25 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 25 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórmétán és metanol 0 %-tól 10 %-ig változó mennyiségű metanolt tartalmazó elegyével eluálva kromatografáljuk, így 0,6 g (60 %) tiszta

terméket kapunk.

9.2. N-[(1S)-4-(5-Amino-2-piridil)-1-[[4-difluormetilén)-1-piperidil]karbonil]butil]-2-(formilamino)-3'-metil-[1,1'-difenil]-3-szulfonamid-hidroklorid

0,55 g (1 mmol) N-[(1S)-4-(5-amino-2-piridil)-1-[[4-difluormetilén)-1-piperidil]karbonil]butil]-2-(formilamino)-3'-metil-2-N-amino[1,1'-difenil]-3-szulfonamid 3 ml etil-ortoformiáttal készült oldatát 125 °C-on keverés közben argonatmoszféra alatt 7 órán át melegítjük. Ezután 50 ml ecetsav és 50 ml víz elegyébe öntjük, és 1 órán át 100 °C-on melegítjük. Csökkentett nyomáson végzett bepárlás után a maradékot 100 ml etil-acetátban felvesszük, 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 10 ml 0,1 n izopropanolos hidrogén-klorid-oldatban felvesszük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot RP18 szilikagél oszlopon 0,01 n sósav és acetonitril 0 %-tól 100 %-ig változó mennyiségű acetonitrilt tartalmazó elegyével eluálva kromatografáljuk. Így 0,22 g (37 %) kívánt terméket kapunk. Op.: 168 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (°) = +108 (c = 0,2; metanol).

10. példa (123. vegyület)

N-[2-[[[(1S,3Z)-4-(5-Amino-2-piridil)-1-[[4-difluormetilén)-1-piperidil]karbonil]-3-butenil]amino]szulfonil]-6-(2-tienil)fenil]acetamid-hidroklorid

10.1. Metil-(2S)-2-[2,2-dimetil-1-oxopropoxi)amino]-5-nitro-2-piridil]-4-pentinoát

11,95 g (52,6 mmol) metil-(2S)-2-[(2,2-dimetil-1-

oxopropoxi)amino]-4-pentinoát és 10 g (63,1 mmol) 2-klór-5-nitropiridin 100 ml diklórmétánnal készült oldatához 18,3 ml (105,2 mmol) diizopropil-etil-amint, majd 380 mg (2,6 mmol) réz-bromidot adunk. A reakcióelegyet argon 15 percen át végzett buborékoltatásával gázmentesítjük. Ezután 740 mg (1,05 mmol) tetrakis(trifenilfoszfin)palládium(0)-ot adunk hozzá argon alatt, majd a reakcióelegyet 4 órán át 40 °C-on végzett visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegy színe feketévé válik. A diklórmétánt lepároljuk, és a maradékot 500 ml etil-acetátban felvesszük. A szerves fázist telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és szárazra pároljuk. A párlási maradékot szilikagélen ciklohexán és etil-acetát 85:15 térfogatarányú eleggyével eluálva tisztítjuk. Így 16,6 g (90 %) barna port kapunk.

10.2. Metil-[2S)-5-(5-amino-2-piridil)-2-[(2,2-dimetil-1-oxopropoxi)amino]-4-pentinoát

11,6 g (33,2 mmol) metil-(2S)-2-[(2,2-dimetil-1-oxopropoxi)amino]-5-nitro-2-piridil)-4-pentinoát, 6,5 g (116,2 mmol) vas, 100 ml víz, 200 ml etanol és 20 ml ecetsav elegyét 5 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután az etanolt lepároljuk, és az elegyet celit rétegen át szűrjük. A terméket diklórmétánnal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd szárazra pároljuk. A párlási maradékot szilikagélen diklórmétán és metanol 97:3 térfogatarányú eleggyével eluálva tisztítjuk. Így 8 g (80 %) barna olajat kapunk.

10.3. Metil-(2S,4Z)-5-(5-amino-2-piridil)-2-[(2,2-dimetil-1-oxopropoxi)amino]-4-pentenoát

4 g (12,5 mmol) metil-(2S),4Z)-5-(5-amino-2-piridil)-2-[(2,2-dimetil-1-oxopropoxi)amino]-4-pentinoát 100 ml etil-acetáttal készült oldatát Parr-készülékbe helyezzük, és szobahőmérsékleten 55,1 Pa nyomáson 4 órán át hidrogénezzük. Ezután Whatman papíron át szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A nyers maradékot szilikagélen ciklohexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével eluálva tisztítjuk, így 1,8 g (45 %) világosbarna port kapunk.

10.4. (2S,4Z)-5-(5-Amino-2-piridil)-2-[(2,2-dimetil-1-oxopropoxi)amino]-4-pentánsav

1,8 g (5,6 mmol) (2S,4Z)-5-(5-amino-2-piridil)-2-[(2,2-dimetil-1-oxopropoxi)amino]-4-pentenoát metanol és víz 45:15 térfogatarányú elegyével készült oldatához 260 mg (6,16 mmol) lítium-hidroxidot adunk. Az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután toluollal végzett azeotróp desztillációval szárazra pároljuk. A maradékhoz 1,6 ml 4 n dioxános hidrogén-klorid-oldatot és 30 ml diklórmétánt adunk. A képződött elegyet ismét szárazra pároljuk. A várt terméket kvantitatív hozamban narancs színű gumi alakjában kapjuk.

10.5. 6-(1Z,4S)-5-[4-(Difluormetilén)-1-piperidil]-4-[2,2-dimetil-1-oxopropoxi)amino]-5-oxo-1-pentenil-3-piridin-amin

1,07 g (6,2 mmol) 4-difluormetilénpiperidin diklórmétán és dimetilformamid 8:2 térfogatarányú elegyével készült oldatához argonatmoszféra alatt 2,82 ml (16,1 mmol) diizopropil-etil-amint adunk. Ezután az elegyet 0 °C-ra hűtjük, és ezen a hőmérsékleten 2,2 g (6,2 mmol) (2S,4Z)-5-(5-amino-2-piridil)-2-[(2,2-dimetil-1-oxopropoxi)amino]-4-pentánsavat és 2,2 g (6,93 mmol) TBTU-t

adunk hozzá. Ezt követően az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, miközben egy éjszakán át keverjük. A szárazra párlás után visszamaradó anyagot etil-acetátban felvesszük és telített vizes nátrium-karbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és szárazra pároljuk. A párlási maradékot szilikagélen ciklohexán, etil-acetát és metanol 45:45:10 térfogatarányú elegyével eluálva tisztítjuk, így a várt terméket 75 %-os hozammal kapjuk.

10.6. N-[2-[[[(1S,3Z)-4-(5-Amino-2-piridil)-1-[[4-difluormetilén)-1-piperidil]karbonil]-3-butenil]amino]szulfonil]-6-(2-tienil)fenil]acetamid-hidroklorid

1,95 g (4,6 mmol) 6-(1Z,4S)-5-[4-(difluormetilén)-1-piperidil]-4-[2,2-dimetil-1-oxopropoxi)amino]-5-oxo-1-pentenil-3-piridin-amin 40 ml diklórmétánnal készült oldatához 46 mmol (11,5 ml) 4 n dioxános hidrogén-klorid-oldatot adunk. Az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd szárazra pároljuk. 351 mg (0,98 mmol) maradékot 3 ml diklórmétánban felvesszünk, 401 µl (2,94 mmol) trietil-amint, majd 0 °C-ra való hűtés után 350 mg (0,98 mmol) 2-[(diacetilamino)-1,1'-difenil]-3-szulfonil-kloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, miközben 1 órán át keverjük. Ezután vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és szárazra pároljuk. A maradékot 5 ml tetrahidrofuránban felvesszük, és az oldatba 0 °C-on 45 percig ammónia gázt buborékoltatunk. Ezután a tetrahidrofuránt lepároljuk, és a terméket szilikagélen ciklohexán és etil-acetát 3:7 térfogatarányú elegyével eluálva, majd fordított fázisú oszlopon 0,01 n sósav és acetonitril 0 %-

tól 100 %-ig változó mennyiségű acetonitrilt tartalmazó gradiens elegyével eluálva tisztítjuk. Hozam: 20 %; op.: 170 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (°) = +40 ($c = 0,2$; metanol).

11. példa (121. vegyület)

N-[3-[[[(1S,3E)-4-(5-Amino-2-piridil)-1-[[4-difluormetilén)-1-piperidil]karbonil]-3-butenil]amino]szulfonil][1,1'-difenil]-2-il-acetamid-hidroklorid

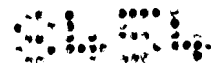
11.1. Metil-(2S)-2-[(trifenilmetilamino)-4-pentinoát

2 g (8,8 mmol) metil-(S)-2-[[1,1-dimetiletoksi)karboxi]amino]pent-4-inoát 5 ml diklórmétánnal készült oldatához 22 ml (88 mmol) 4 n dioxános hidrogén-klorid-oldatot adunk. Az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután szárazra pároljuk, a maradékot 8 ml diklórmétánban felvesszük, és 1,8 ml (13,2 mmol) trietil-amint, majd 0 °C-ra való hűtés után 2,6 g (0,65 mmol) tritil-kloridot adunk hozzá. Ezt követően az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, miközben egy éjszakán át keverjük, majd vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és szárazra pároljuk. A párlási maradékot szilikagélen ciklohexán és etil-acetát 9:1 térfogatarányú elegyével eluálva tisztítjuk, így 3 g (92 %) viszkózus fehér szilárd anyagot kapunk.

11.2. Metil-(2S)-5-(tributilsztannil)-2-

[(trifenilmetil)amino]-4-pentinoát

200 mg (0,54 mmol) metil-(2S)-2-[(trifenilmetil)amino]-4-pentinoát 2 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatán 10 percig argont buborékolatunk át. Ezután 3 mg ($2,7 \times 10^{-3}$ mmol) 5 %-os tetrakis(trifenilfoszfin)palládium(0)-át adunk hozzá. Az



elegyet homogénné válása után 0 °C-ra hűtjük, és 0 °C-on argon alatt 173 µl (0,65 mmol) tributilón-hidridet csepegtetünk hozzá. Ekkor az elegy színe opálos sárgává válik. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, miközben 2 órán át keverjük. Ezt követően szárazra pároljuk, és a maradékot Florisil® adszorbensen tiszta ciklohexánnal eluálva tisztítjuk. Így áttetsző viszkózus folyadékot kapunk.

11.3. Metil-(2S,4E)-5-(5-nitro-2-piridil)-2-

[(trifenilmetil)amino]-4-pentinoát

80 mg (0,13 mmol) metil-(2S)-5-(tributilsztannil)-2-[(trifenilmetil)amino]-4-pentinoát és 39,5 mg (0,19 mmol) 2-bróm-5-nitropiridin 1 ml vízmentes dioxánnal készült oldatába 10 percig argont buborékolatunk. Ezután 11,4 mg (0,0125 mmol) tetrakis(trifenilfoszfin)palládium(0)-át adunk hozzá, és az elegyet 24 órán át argon alatt 110 °C-on tartjuk. Ezt követően telített vizes kálium-fluorid-oldattal mossuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A párlási maradékot szilikagélen ciklohexán és etil-acetát 98:2, majd 95:5 térfogatarányú elegyével eluálva tisztítjuk, így 20 mg (31 %) sárga olajat kapunk.

11.4. Metil-(2S,4E)-5-(5-amino-2-piridil)-2-

[(trifenilmetil)amino]-4-pentinoát

1,2 g (2,43 mmol) metil-(2S,4E)-5-(5-nitro-2-piridil)-2-[(trifenilmetil)amino]-4-pentinoát, 477 mg (8,5 mmol) vas, 3,6 ml víz, 7,2 ml etanol és 720 µl ecetsav elegyét 40 percig 110 °C-on tartjuk. Ezután celit rétegen át szűrjük, és az etanolt csökkentett nyomáson lepároljuk. A nyers maradékot diklórmétán



és izopropanol 75:25 térfogatarányú elegyével extraháljuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A párlási maradékot szilikagélen ciklohexán és etil-acetát 6:4 térfogatarányú elegyével eluálva tisztítjuk, így 500 mg (41,6 %) sárga olajat kapunk.

11.5. Metil-(2S,4E)-2-[(2,2-dimetil-1-oxopropoxilamino)-5-[5[2,2-dimetil-1-oxopropil)amino]-2-piridil]-4-pentenoát

500 mg (1,08 mmol) metil-(2S,4E)-5-(5-amino-2-piridil)-2-[(trifenilmetil)amino]-4-pentenoát 3,24 ml sósavval és 2 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát 65 °C-on 1 óra 30 percig visszafolytatás közben forraljuk. Ezután hűlni hagyjuk, és lúgos pH eléréséig 1 n nátrium-hidroxid-oldatot, majd 2,35 g (10,8 mmol) di(terc-butil)-karbonátot adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük. Ezután dietil-éterrel mossuk és citromsavval újra megsavanyítjuk, majd a nyers terméket diklórmétánnal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és szárazra pároljuk. Így 300 mg (60 %) sárga olajat kapunk.

11.6 N-(1S,3E)-1-[[4-Difluormetilén)-1-piperidil)karbonil]-4-[5-(2,2-dimetil-1-oxopropil)amino]-2-piridil]-3-butenil]-2,2-dimetilpropánamid

120 mg (0,73 mmol) 4-difluormetilénpiperidin 8 ml diklórmétánnal és 509 µl diizopropil-etil-aminnal készült oldatához 0 °C-on 300 mg (0,73 mmol) metil-(2S,4E)-2-[(2,2-dimetil-1-oxopropilamino)-5-[5-[2,2-dimetil-1-oxopropil)amino]-2-piridil]-4-pentenoátot, majd 257 mg (0,80 mmol) TBTU-t adunk.



Az elegyet 0 °C-on 2 óra 30 percig keverjük. Ezután a diklórmétánt lepároljuk. A maradékot etil-acetátban felvesszük, telített vizes nátrium-karbonát-oldattal, majd vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot szilikagélen diklórmétán és metanol 99:1 térfogatarányú elegyével eluálva tisztítjuk, így 342 mg (89,7 %) sárga olajat kapunk.

11.7. N-[3-[[[(1S,3E)-4-(5-Amino-2-piridil)-1-[[4-difluormetilén)-1-piperidil]karbonil]-3-butenil]amino]szulfonil][1,1'-difenil]-2-il-acetamid-hidroklorid

342 mg (0,66 mmol) N-(1S,3E)-1-[[4-difluormetilén)-1-piperidil]karbonil]-4-[5-(2,2-dimetil-1-oxopropil)amino]-2-piridil]-3-butenil]-2,2-dimetilpropánamid 4 ml diklórmétánnal készült oldatához 4,6 ml (6,6 mmol) 4 n dioxános hidrogén-klorid-oldatot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd szárazra pároljuk. A párlási maradékot 3 ml diklórmétánban felvesszük, és 315 µl (2,31 mmol) trietil-amint, majd 0 °C-ra való hűtés után 232 mg (0,66 mmol) 2-(diacetilamino)[1,1'-difenil]-3-szulfonil-kloridot adunk hozzá. Ezután hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, miközben 2 órán át keverjük. Az elegyet telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és szárazra pároljuk. A maradékot 4 ml tetrahidrofuránban felvesszük, 0 °C-ra hűtjük és 0 °C-on 45 percig ammóniát buborékoltatunk át rajta. Ezután szárazra pároljuk. A párlási maradékot szilikagélen ciklohexán és etil-acetát 2:8 térfogatarányú elegyével, majd fordított fázison 0,01 N sósav és



acetonitril 0 %-tól 100 %-ig változó mennyiségű acetonitrilt tartalmazó gradiens elegyével eluálva tisztítjuk. 150 mg (38 %) várt terméket kapunk. Op.: 175 °C, $[\alpha]^{20}_D$ (°) = +76 (c = 0,1; metanol).

12. példa (126. vegyület)

(S)-N-[3-[[[3-(5-Amino-2-piridil)-1-[[4-(difluormetilén)-1-piperidil]karbonil]propil]amino]szulfonil][1,1'-difenil]-2-il]acetamid-hidroklorid

12.1. Fenilmetil-(S)-4-jód-2-[(fenilmetoxi)-karbonil]amino]butanoát

30 g (80 mmol) 1-fenilmetil-(L)-(N)-[(fenilmetoxi)karbonil]glutamát 800 ml szén-tetrakloriddal készült oldatához argonatmoszféra alatt 14 g (43 mmol) di(acetiloxi)jódbenzolt és 10,5 g (41 mmol) jódot adunk. Az elegyet UV besugárzás mellett és visszafolytatás közben forraljuk. 1 óra 30 perc eltelte után további 14 g (43 mmol) di(acetiloxi)jódbenzolt és 10,5 g jódot adunk hozzá. Az UV besugárzást 2 órán át folytatjuk, majd az elegyet 2 x 300 ml 10 %-os vizes nátrium-hidrogén-szulfid-oldattal, 200 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és végül 200 ml vízzel mossuk. Ezután nátrium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot tisztítás céljából szilikagél oszlopon át szűrjük, eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk. Így 12,8 g (35 %) fenilmetil-(S)-4-jód-2-[(fenilmetoxi)karbonil]amino]butanoátot kapunk olaj alakjában.

12.2. Fenilmetil-(S)-5-nitro- α -



[[(fenilmetoxi) karbonil] amino]-2-piridinbutanoát

6 g (92 mmol) cink por, 0,4 ml (4,7 mmol) 1,2-dibrómetán és 7 ml vízmentes N,N-dimetilformamid elegyét 60 °C-on keverés közben és argon atmoszféra alatt 45 percig melegítjük. Ezután 0,126 ml (1 mmol) trimetilszilil-kloridot adunk hozzá, és szobahőmérsékleten 30 percig élénken keverjük. Ezt követően 7 g (15,4 mmol) fenilmetil-(S)-4-jód-2-[[(fenilmetoxi) karbonil] amino]butanoát 1 ml vízmentes N,N-dimetilformamiddal készült oldatát adjuk hozzá. Az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten tartjuk, majd 0,28 g (0,31 mmol) trisz(dibenzilidénaceton)dipalládium(0)-át, 0,38 g (1,24 mmol) tri(orto-tolil)foszfint, 3,78 g (18,5 mmol) 2-bróm-5-nitropiridint és 1 ml vízmentes N,N-dimetilformamidot adunk hozzá, és a képződött elegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően 200 ml etil-acetáttal hígítjuk, 5 g aktív szenet adunk hozzá, majd celit rétegen át szűrjük. A celit réteget 2 x 100 ml etil-acetáttal öblítjük, a szerves fázisokat egyesítjük, 5 x 100 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélen át végzett szűréssel tisztítjuk, eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 0 %-tól 20 %-ig változó mennyiségű etil-acetátot tartalmazó gradiens elegyét használjuk, így 5,16 g (74 %) fenilmetil-(S)-5-nitro- α -[[(fenilmetoxi) karbonil] amino]-2-piridinbutanoátot különítünk el sárga hab alakjában.

12.3 (S)- α ,5-Diamino-2-piridinbutánsav

5,16 g (11,5 mmol) fenilmetil-(S)-5-nitro- α -[[(fenilmetoxi) karbonil] amino]-2-piridinbutanoát, 2 g aktív szén, 0,77 g aktív szénhordozós palládiumkatalizátor, 100 ml



metanol és 100 ml víz elegyét 4 napon át 344,5 kPa hidrogén nyomás alatt szobahőmérsékleten keverjük. Ezután celit rétegen át szűrjük, és a celit réteget 3 x 50 ml forró vízzel utána öblítjük. A vizes fázisokat egyesítjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. Így 2,05 g (92 %) (S)- α ,5-diamino-2-piridinbutánsavat kapunk fehér szilárd anyag alakjában. Op.: >260 °C.

12.4. (S)- α ,5-Bisz[[(1,1-dimetiletoxi) karbonil] amino]-2-piridinbutánsav

0,85 g (4,36 mmol) (S)- α ,5-diamino-2-piridinbutánsav 50 ml vízzel és 50 ml 1,1-dimetiletanolal készült oldatához 1,05 ml (9,19 mmol) 35 %-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot és 2 g (9,17 mmol) bisz(1,1-dimetiletetil)-dikarbonátot adunk. Az oldatot 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd további 2 g (9,17 mmol) bisz(1,1-dimetiletetil)-dikarbonátot és 1 ml 35 %-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. 15 órás szobahőmérsékleten végzett keverés után a reakcióelegyet 100 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldattal és 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal hígítjuk és 2 x 300 ml dietil-éterrel extraháljuk. A vizes fázist citromsavval pH = 4-5-re savanyítjuk, majd 2 x 100 ml diklórmétán:izopropanol = 75:25 térfogatarányú eleggyel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 100 ml toluolban felvesszük és csökkentett nyomáson ismét bepároljuk. Így 1,18 g (69 %) (S)- α ,5-bisz[[(1,1-dimetiletoxi) karbonil] amino]-2-piridinbutánsavat kapunk viszkózus olaj alakjában.

12.5. 1,1-Dimetiletetil-(S)-1-[[4-(difluormetilén)-2-piperidil] karbonil]-3-[5-[[(1,1-



dimetiletoxi)karbonil]amino]-2-
piridil]propil]karbamát

1,18 g (3 mmol) (S)- α ,5-bisz[[1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]-2-piridinbutánsav, 1,15 ml (6,6 mmol) N,N-diizopropil-etil-amin, 0,56 g (3,3 mmol) 4-difluormetilén-1-piperidin-hidroklorid és 30 ml diklórmetán 0 °C-ra hűtött elegyéhez keverés közben és argonatmoszféra alatt 1,16 g (3,6 mmol) O-(1-benzotriazolil)-N,N,N'-tetrametilurónium-tetrafluorborátot (TBTU) adunk. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és 2 órán át keverjük. Ezután 50 ml diklórmetánnal hígítjuk és 50 ml vízzel, majd 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, és végül ismét 2 x 50 ml vízzel mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon ciklohexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatográfiásan tisztítjuk, így 1,62 g (100 %) 1,1-dimetiletal-(S)-1-[[4-(difluormetilén)-1-piperidil]karbonil]-3-[5-[[1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]-2-piridil]propil]karbamátot kapunk viszkózus olaj alakjában.

12.6. (S)-5-Amino- α -[[4-(difluormetilén)-1-

piperidil]karbonil]-2-piridinpropán-amin-hidroklorid

1,62 g (3,18 mmol) 1,1-dimetiletal-(S)-1-[[4-(difluormetilén)-1-piperidil]karbonil]-3-[5-[[1,1-dimetiletoxi)karbonil]amino]-2-piridil]propil]karbamát 50 ml diklórmetánnal készült és 0 °C-ra hűtött oldatába 5 percig hidrogén-klorid gázt vezetünk. Az oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és 3 órán át keverjük. A képződött fehér csapadékot kiszűrjük és 10 ml diklórmetánnal mossuk. Így 1



g (88 %) nagyon higroszkópos (S)-5-amino- α -[[4-(difluormetilén)-1-piperidil]karbonil]-2-piridinpropán-amin-hidrokloridot (2:1) kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben. Op.: 70 °C.

12.7. (S)-N-[3-[[[3-(5-Amino-2-piridil)-1-[[4-(difluormetilén)-1-piperidil]karbonil]propil]amino]szulfonil][1,1'-difenil]-2-il]acetamid-hidroklorid

0,7 g (1,83 mmol) (S)-5-amino- α -[[4-(difluormetilén)-1-piperidil]karbonil]-2-piridinpropán-amin-hidroklorid (2:1) 20 ml diklórmétánnal készült oldatához 0,8 ml (5,7 mmol) trietil-amint adunk. A képződött oldatot 0 °C-ra hűtjük, és keverés közben, részletekben 0,58 g (1,64 mmol) 2-(diacetilamino)[1,1'-difenil]-3-szulfonil-kloridot adunk hozzá. Az elegyet 2 órán át 0 °C-on tartjuk, majd 50 ml diklórmétánnal hígítjuk, és egymást követően 2 x 20 ml vízzel, 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 2 x 10 ml vízzel mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 20 ml tetrahidrofuránban felvesszük, 0 °C-ra hűtjük, és 5 percig ammóniát vezetünk bele. Ezután hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 4 órán át keverjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon nyomás alatt, diklórmétán és metanol 99:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. Csökkentett nyomáson végzett bepárlás után a maradékot 1,8 ml (1,8 mmol) 1 mólos metanolos hidrogén-klorid-oldatban felvesszük és csökkentett nyomáson ismét szárazra pároljuk. A maradékot RP18 oszlopon acetonitril és 0,001 n sósav 5:95 térfogataránytól 60

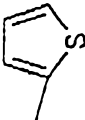
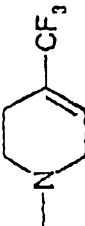
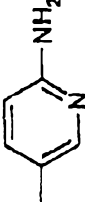
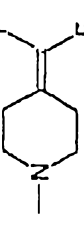
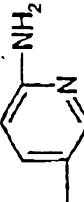
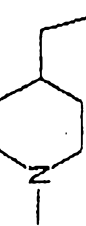
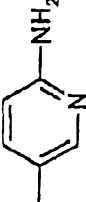


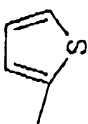
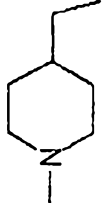
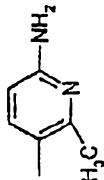
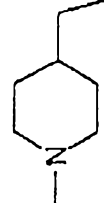
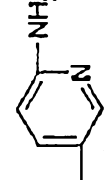
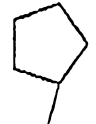
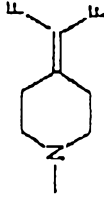
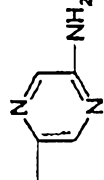
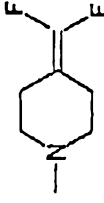
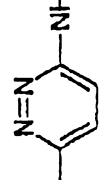
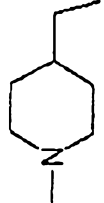
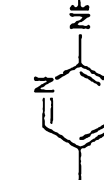
perc alatt 100:0 térfogatarányig változó összetételű gradiens elegyével eluálva kromatográfiásan tisztítjuk, majd liofilizálás után 0,61 g (60 %) (S)-N-[3-[[[3-(5-amino-2-piridil)-1-[[4-(difluormetilén)-1-piperidil]karbonil]propil]amino]szulfonil]-[1,1'-difenil]-2-il]acetamid-hidrokloridot kapunk fehér por alakjában. Op.: 184-186 °C, $[\alpha]^{20}_D$ (°) = +118 (c = 0,23; metanol).

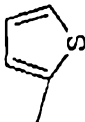
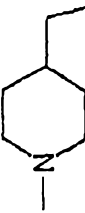
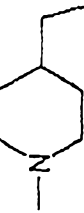
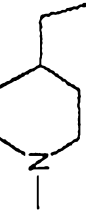
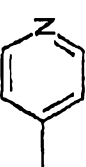
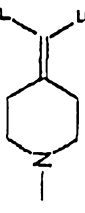
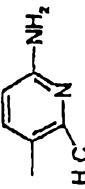
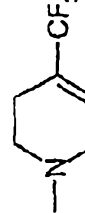
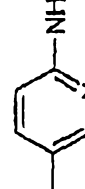
Magyarázatok a következő táblázathoz:

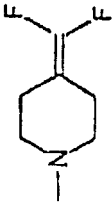
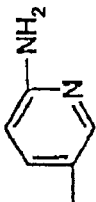
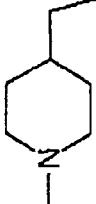
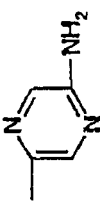
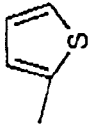
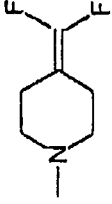
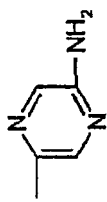
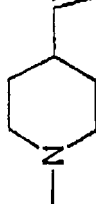
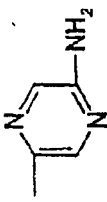
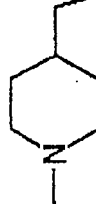
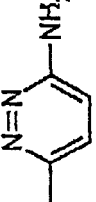
- . a "Só" oszlopban a "HCl" a hidrokloridnak felel meg, és a zárójelben levő arány a sav:bázis arányt jelenti,
- . az $[\alpha]^{20}_D$ oszlopban (c = 0,2; metanol), kivéve a 9. és 11. vegyületet, ahol (c = 0,4; metanol).

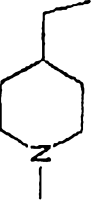
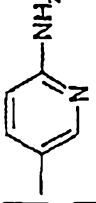
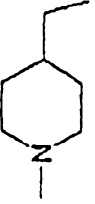
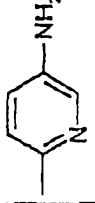
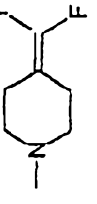
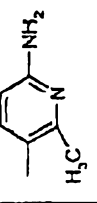
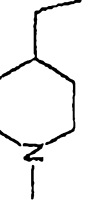
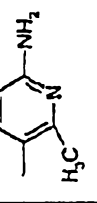
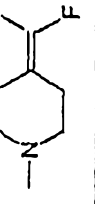
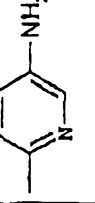
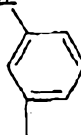
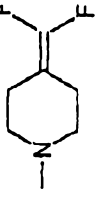
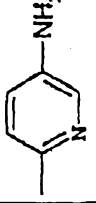
(I₁) általános képletű vegyületek

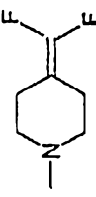
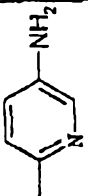
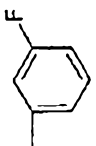
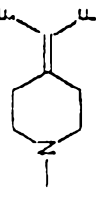
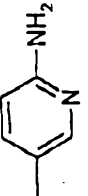
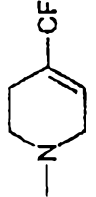
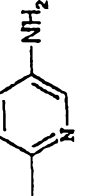
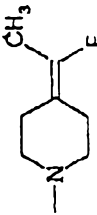
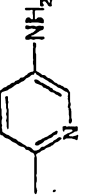
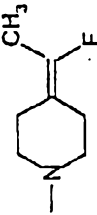
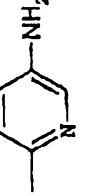
No.	R ₃	X	A	R ₂	B	Só	Olva- dás- pont (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°C)
1	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	155-159	+ 89
2	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	128-133	+ 86
3	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	144-148	+120

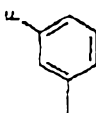
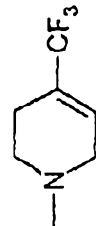
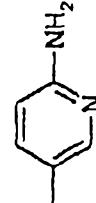
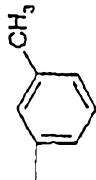
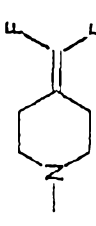
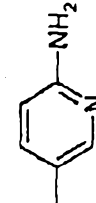
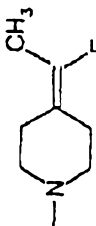
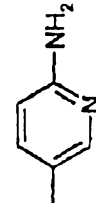
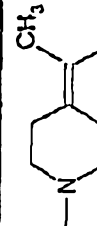
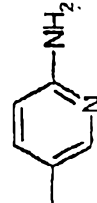
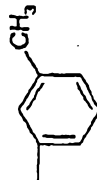
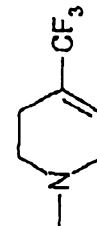
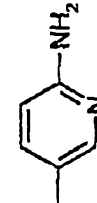
No.	R ₃	X	A	R ₂	B	Só	Olva- dás- pont (°C)	[α] _D ²⁰
4	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	145-150 + 110	
5	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (2:1)	145-150 + 138	
6	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	136-140 + 103	
7	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	140-144 + 60	
8	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	122-126 + 83	

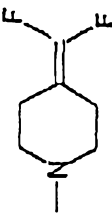
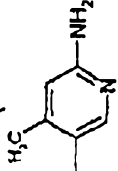
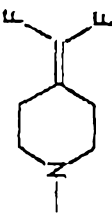
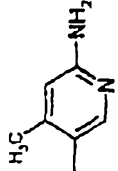
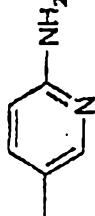
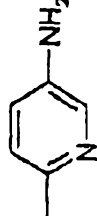
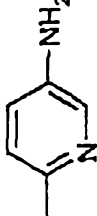
No.	R ₃	X	A	R ₂	B	Só	Olva- dás- pont (°C)	[α] _D ²⁰ (°C)
9	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	112	+ 114
10	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	134-138	+ 112
11	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	116	+ 102
12	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	144-148	+ 102
13	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	158-162	+ 80

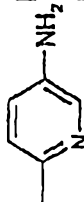
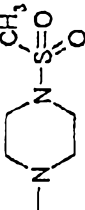
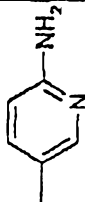
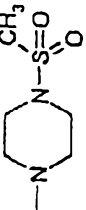
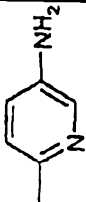
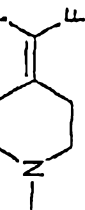
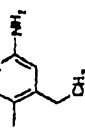
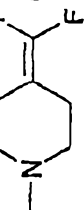
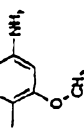
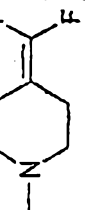
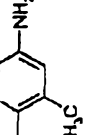
No.	R ₃	X	A	R ₂	B	Só	Olva- dás- pont (°C)	$[\alpha]_D^{20}$
14	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	135-140 + 108	
15	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	142-146 + 103	
16	-COCH ₂ CH ₃	CH				-	154-158 + 123	
17	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	146-150 + 139	
18	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	143-147 + 62	

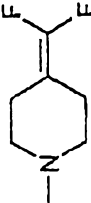
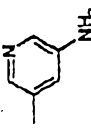
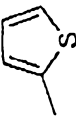
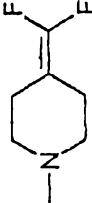
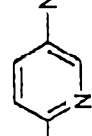
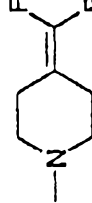
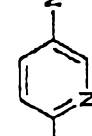
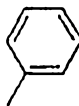
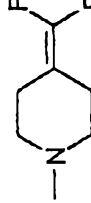
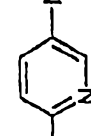
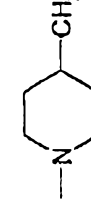
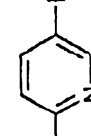
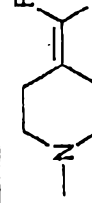
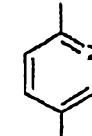
No.	R ₃	X	A	R ₂	B	Só	Olva- dás- pont ($\frac{O}{C}$)	$[\alpha]_D^{20}$
19	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	132-136 + 93	
20	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	142-146 + 111	
21	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	145-149 + 128	
22	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	140-144 + 97	
23	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	152-156 + 82	
24	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	136-140 + 90	

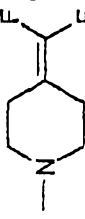
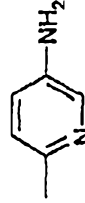
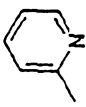
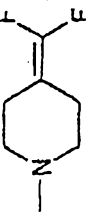
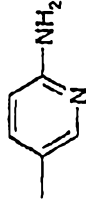
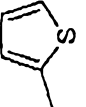
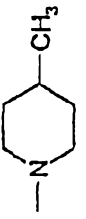
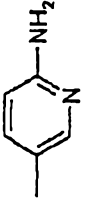
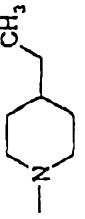
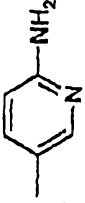
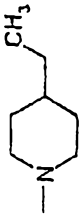
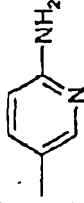
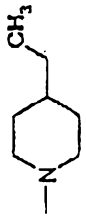
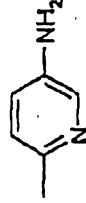
No.	R ₃	X	A	R ₂	B	Só	Olva- dás- pont (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°C)
25	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	146-150	+ 76
26	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	146-150	+ 101
27	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	142-146	+ 65
28	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	150-154	+ 66
29	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	160-164	+ 69

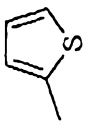
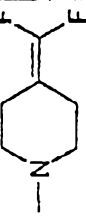
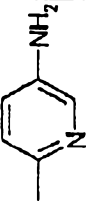
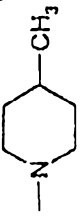
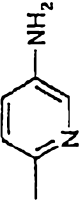
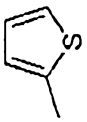
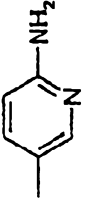
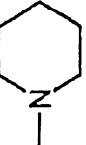
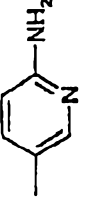
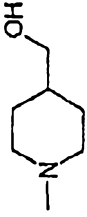
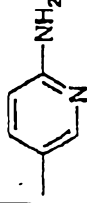
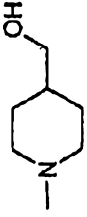
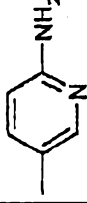
No.	R ₃	X	A	R ₂	B	Só	Olva- dás- pont (°C)	[α] _D ²⁰ (c)
30	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	150-154	+72
31	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	149-152	+118
32	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	146-150	155
33	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	143-147	+56
34	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	144-148	+95

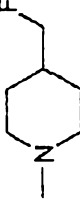
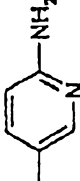
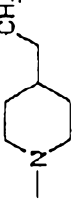
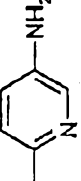
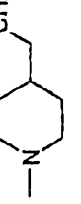
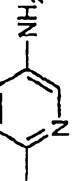
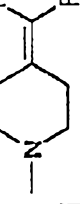
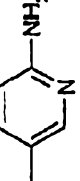
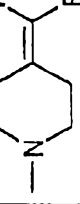
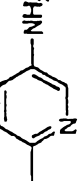
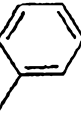
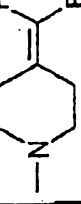
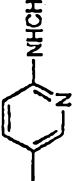
No.	R ₃	X	A	R ₂	B	Só	Olva- dás- pont (°C)	[α] _D ²⁰
35	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	146-150	+77
36	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	147-151	+122
37	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	159-163	+114
38	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	150-156	+65
39	-COCH ₃	CH				HCl (1:1)	188-192	+64

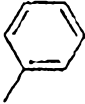
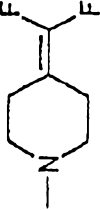
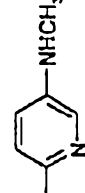
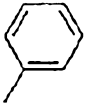
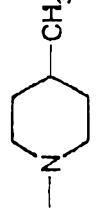
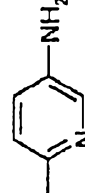
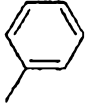
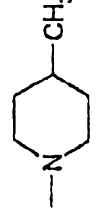
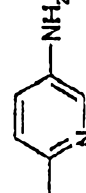
No.	R ₃	X	A	R ₂	B	Só	Olva- dás- pont (^o C)	[α] _D ²⁰ (^o C)
40	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	153-157	+74
41	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	166-170	+95
42	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	172-176	+62
43	-COCH ₃	CH				HCl (1:1)	138-142	+85
44	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	157-161	+102
45	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	156-160	+86

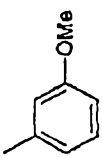
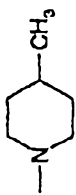
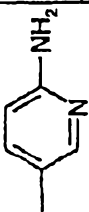
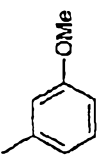
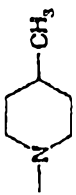
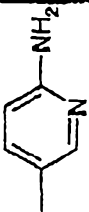
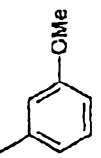
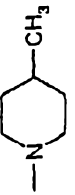
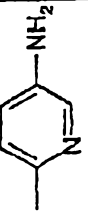
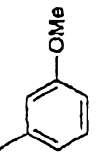
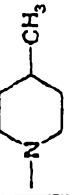
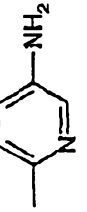
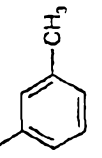
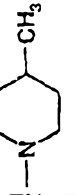
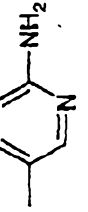
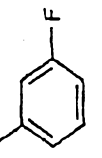
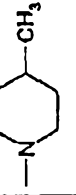
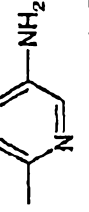
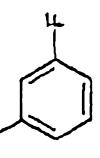
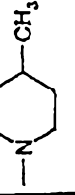
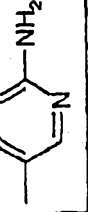
No.	R ₃	X	A	R ₂	B	Só	Olva- dás- pont (OC)	$[\alpha]_D^{20}$ (c)
46	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	163-167	+70
47	-COCH ₃	CH				HCl (1:1)	152-156	+92
48	-COCH ₃	CH				HCl (1:1)	154-158	+91
49	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	154-158	+78
50	-COCH ₃	CH				HCl (1:1)	156-160	+91
51	-COCH ₃	CH				HCl (1:1)	148-152	+79

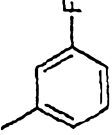
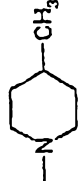
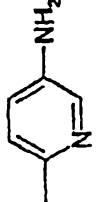
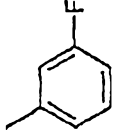
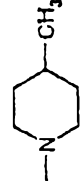
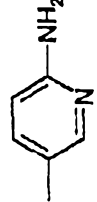
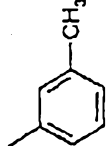
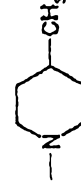
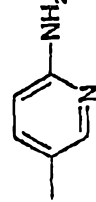
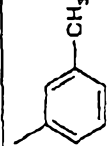
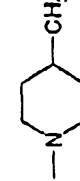
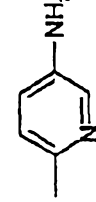
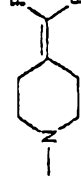
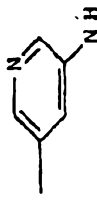
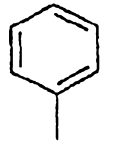
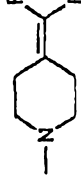
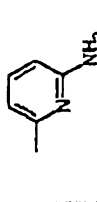
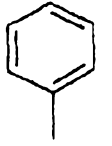
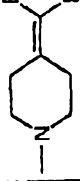
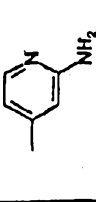
No.	R ₃	X	A	R ₂	B	Só	Olva- dás- pont (°C)	[α] _D ²⁰
52	-COCH ₃	CH				HCl (1:1)	170-174	+90
53	-COCH ₂ CH ₃	CF				HCl (1:1)	150-154	+88
54	-COCH ₃	CH				HCl (1:1)	170-172	+132
55	-COCH ₃	CH				HCl (1:1)	166-168	+122
56	-COCH ₃	CH				HCl (1:1)	160-162	+82
57	-COCH ₂ CH ₃	CF				HCl (1:1)	150-154	+39

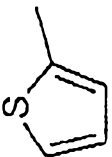
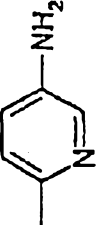
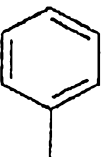
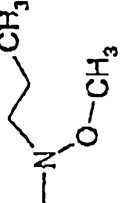
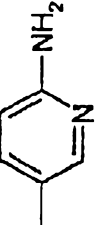
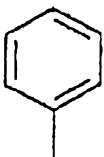
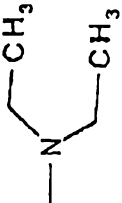
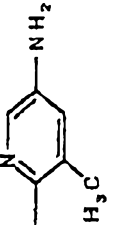
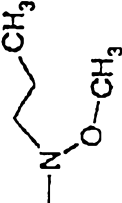
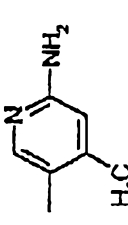
No.	R ₃	X	A	R ₂	B	Só	Olva- dás- pont (²⁰ _{OC})	[α] _D ²⁰ (²⁰ _C)
58	-COCH ₂ CH ₃	CF				HCl (1:1)	148-152	+90
59	-COCH ₃	CH				HCl (1:1)	148-152	+77
60	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	154-158	+106
61	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	144-148	+91
62	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	158	+78
63	-COCH ₃	CH				HCl (1:1)	162	+110

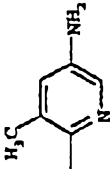
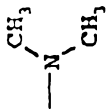
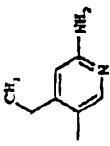
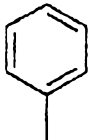
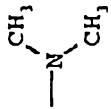
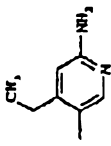
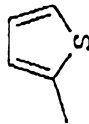
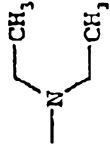
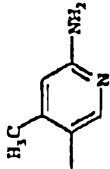
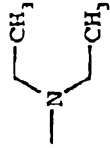
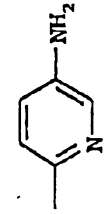
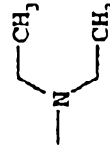
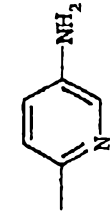
No.	R ₃	X	A	R ₂	B	Só	Olva- dás- pont (OC)	$[\alpha]_D^{20}$
64	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	148	+86
65	-COCH ₃	CH				HCl (1:1)	148-152	+81
66	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	146-150	+67
67	-COCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	140-144	+102
68	-COCH ₃	CH				HCl (1:1)	150-154	+59
69	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl (1:1)	154-155	+ 85

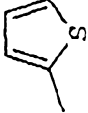
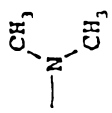
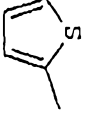
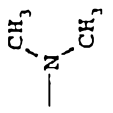
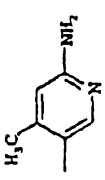
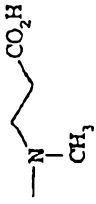
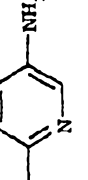
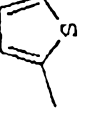
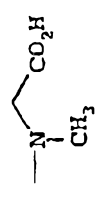
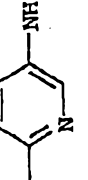
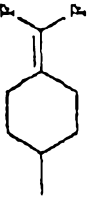
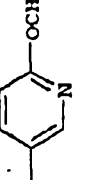
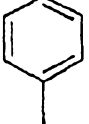
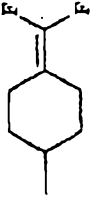
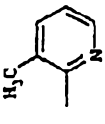
No.	R ₃	X	A	R ₂	B	Só	Olva- dás- pont (°C)	$\left[\alpha\right]_D^{20}$
70	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	139-140 + 100	
71	-COCH ₃	CH				HCl	176-180 + 84	
72	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	178-182 + 71	

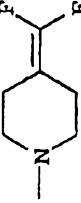
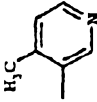
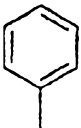
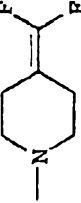
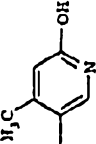
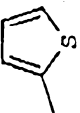
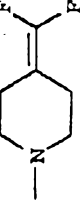
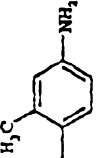
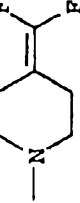
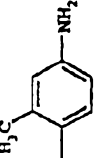
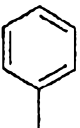
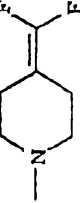
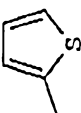
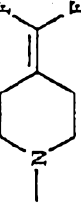
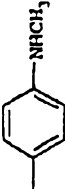
No.	R ₃	X	A	R ₂	B	Só	Olva- dás- pont (°C)	[α] _D ²⁰ (°)
73	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	138-139	+155
74	-COCH ₃	CH				HCl	145-146	+116
75	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	146-147	+62
76	-COCH ₃	CH				HCl	156-157	+84
77	-COCH ₃	CH				HCl	147-148	+136
78	-COCH ₃	CH				HCl	168	+83
79	-COCH ₃	CH				HCl	164	+63

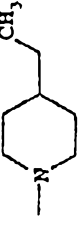
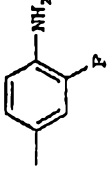
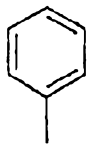
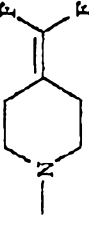
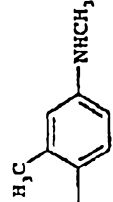
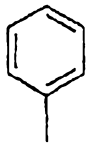
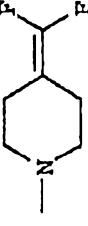
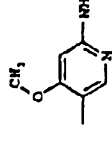
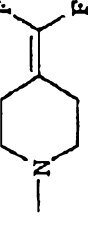
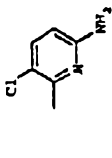
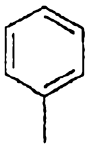
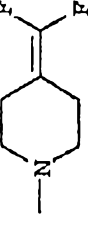
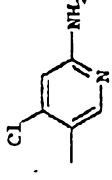
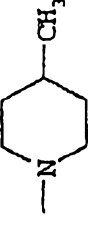
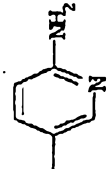
No.	R ₃	X	A	R ₂	B	Só	Olva- dás- pont (°C)	[α] _D ²⁰ (°)
80	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	152	+112
81	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	160	+107
82	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	155-157	+130
83	-COCH ₃	CH				HCl	159-161	+106
84	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	160-164	+105
85	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	180-184	+88
86	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	230-234	+100

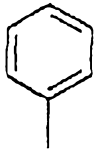
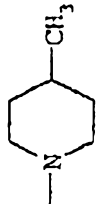
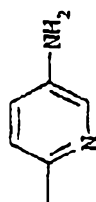
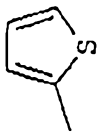
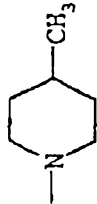
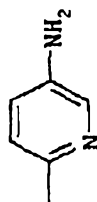
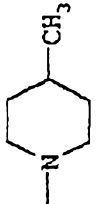
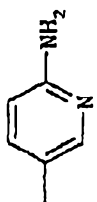
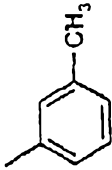
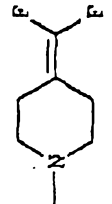
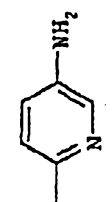
No.	R ₃	X	A	R ₂	B	Só	Olva- dás- pont (°C)	[α] _D ²⁰ (°)
87	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	153-157	+74
88	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	144-148	+77
89	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	160-164	+66
90	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	150-154	+87

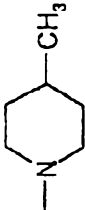
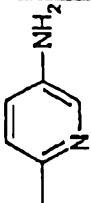
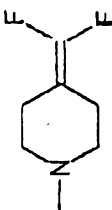
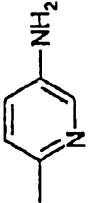
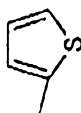
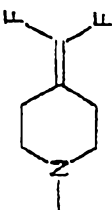
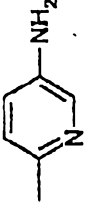
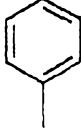
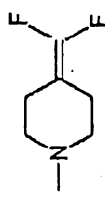
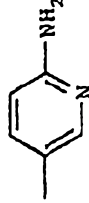
No.	R ₃	X	A	R ₂	B	Só	Olva- dás- pont (°C)	[α] _D ²⁰ (°)
91	-COCH ₂ CH ₃	CBr				HCl	166-170	+76
92	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	160-164	+100
93	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	152-156	+82
94	-COCH ₃	CH				HCl	162-166	+101
95	-COCH ₃	CH				HCl	148-152	+57
96	-COCH ₃	CH				HCl	145-149	+64

No.	R ₃	X	A	R ₂	B	Só	Olva- dás- pont (°C)	[α] _D ²⁰ (°)
97	-COCH ₃	CBr				HCl	168-172	+50
98	-COCH ₃	CH				HCl	153-158	+191
99	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	72-76	+50
100	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	145-149	+47
101	-COCH ₂ CH ₃	CH				-	139	+127
102	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	134	+114

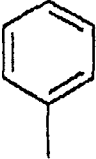
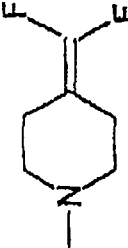
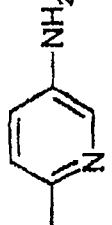
No.	R ₃	X	A	R ₂	B	Só	Olva- dás- pont (°C)	[α] _D ²⁰ (°)
103	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	137	+122
104	-COCH ₂ CH ₃	CH				-	139	+132
105	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	173-177	+108
106	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	170-174	+129
107	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	160-164	+124
108	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	162-164	+120

No.	R ₃	X	A	R ₂	B	Só	Olva- das- pont (°C)	[α] _D ²⁰ (°)
109	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	142-146	+87
110	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	162-166	+116
111	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	165-169	+94,5
112	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	156-160	+83
113	-COCH ₂ CH ₃	CH				HCl	158-162	+109
114	-COCH ₂ CH ₃	N				HCl	180-184	+100

No.	R ₃	X	A	R ₂	B	Só	Olva- dás pont (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
115	-COCH ₂ CH ₃	N				HCl	178-182	+85
116	-COCH ₂ CH ₃	N				HCl (2:1)	190-194	+73
117	-COCH ₂ CH ₃	N				HCl (1.5:1)	180-184	+91
118	-CHO	CH				HCl	168	+108

No.	A kettős kötés kon- figurációja	A	R ₂	B	Só	Olva- dás- pont (°C)	$[\alpha]_D^{20}$
122	cis				HCl	119	+134
123	cis				HCl	170	+40
124	trans				HCl	173.5	+87
125	trans				-	-	-

(I₄) általános képlevű vegyület

No.	R ₃	X	A	R ₂	B	Só	Olva- dás- pont (°C)	$[\alpha]_D^{20}$
126	-COCH ₃	CH				HCl	184-6	+118 (c = 0,23)



A találmány szerinti vegyületeket olyan farmakológiai vizsgálatoknak vetettük alá, amelyek a trombózisellenes és alvadásgátló tulajdonságaikat mutatják meg, és a vegyületeket mint terápiásan hatásos anyagokat értékelik.

1. A gátlási állandó (K_i) meghatározása trombin esetében (*in vitro*)

A vizsgálandó vegyület oldatából (7 koncentrációt vizsgáltunk) 25 μ l-t, 50 μ l kromogén szubsztrát-oldatot (2 koncentrációt vizsgáltunk; S2238 Chromogenix™), amelyet 7,5-es pH-jú Trisz pufferrel (50 mmol/liter Trisz, 100 mmol/liter NaCl és 0,1 % BSA) készítettünk, és végül 25 μ l 0,24 U/ml trombin-oldatot helyeztünk egy 96 mérőhelyes mikrolemez minden üregébe. A 4-nitroanilin felszabadulását 405 nm-en követtük egy lemezleolvasó segítségével.

A K_i értéket a Dixon módszerrel határoztuk meg.

A találmány szerinti vegyületek a humán trombint gátolják, és K_i értékük 0,001 és 100 μ mol/liter között van.

2. Alvadásgátló hatás vizsgálata patkány plazmán (*ex vivo*)

200-250 testtömegű hím CD patkányokat orálisan kezeltünk a tesztvegyületekkel vagy azok vivőanyagával. Az állatokat ezután Nembutal™-lal (60 mg/kg; 0,1 ml/kg) érzéstelenítettük, a retro-orbitális szinuszból 3,8 %-os trinátrium-citrát-oldat fölé vért gyűjtöttünk (1 térfogat/9 térfogat vér), és a plazmát 15 percen át 3000 x g-n végzett centrifugálással szobahőmérsékleten elkülönítettük. Ezt követően 200 μ l plazmát 37 °C-on 200 μ l trombin-oldattal inkubáltunk, a végső trombin-koncentráció 0,75 NIH egység/ml volt, és az alvadási időt figyeltük.



Az alvadásgátló hatást a trombin-idő %-os növekedéseként fejeztük ki a 20 mg/kg p.o. dózis beadása után 30 és 90 perccel gyűjtött plazma esetében; ez az érték 100 és 2000 % közötti.

3. Trombózisellenes hatás patkányokban egy vegyes artériás-vénás trombózis modellben (*in vivo*)

Patkányokban trombus képződését úgy idéztük elő, hogy a bal juguláris véna és a jobb nyaki artéria közé söntöt helyeztünk; tromboplasztinnal (Tissue Factor/szövetfaktor vagy TF) átitatott pamutszálat illesztettünk a söntbe. A vegyületet több dózisban, a sönt behelyezése előtt 30 vagy 60 perccel adtuk be orálisan. A sönt behelyezése után 5 perccel a tromboplasztinnal átitatott pamuttal való érintkezés hatására képződött trombuszt eltávolítottuk és gyorsan megmértük. A trombózisellenes hatást a vegyülettel kezelt állatban képződött trombus friss tömegének (mg) a csökkenésével értékeltük a vivőanyaggal kezelt kontroll állatokhoz viszonyítva.

A trombózisellenes hatást AD_{50} értéként fejezzük ki, amely azt a dózist jelenti, amely a friss trombus tömegét 50 %-kal csökkenti. Ez a dózis 0,1 és 50 mg/kg között van.

4. Membrán permeabilitás *in vitro*

A találmány szerinti vegyületeket a membrán permeabilitás egy modelljében Caco-2 sejtvonalon értékeltük, amelyet humán adenokarcinómából kaptak. Ez a sejtvonal egy alkalmas modell a xenobiotikumok abszorpciójának tanulmányozására [P. Artusson, *Therapeutics Drug Carrier System*, 8(4), 305-330 (1991)]. A találmány szerinti vegyületek áthaladását azon termékmennyiség függvényeként fejeztük ki, amely a sejt barrieren 2 óra alatt átjutott. Az értékek 0 és 50 % között vannak.



A találmány szerinti vegyületek minden olyan klinikai indikációban hasznosak lehetnek, amelyek trombózissal járnak vagy olyan indikációban, amelyben trombózisos szövődmények fordulhatnak elő.

Erre a célra a vegyületeket orális, parenterális vagy intravénás adagolásra alkalmas bármilyen formában, így egyszerű tabletták, bevont tabletták, gélkapszulák, ostyakapszulák, iható vagy injektálható szuszpenziók vagy oldatok alakjában bocsáthatjuk rendelkezésre megfelelő excipiensekkel együtt. Mindezen formák olyan dózist tartalmaznak, amelyek lehetővé teszik 1-1000 mg/nap/beteg mennyiség beadását egy vagy több dózisban.



Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, a képletben
 X jelentése $=CR_4-$ általános képletű csoport vagy nitrogénatom,
 W jelentése $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-C\equiv C-$ (hármass kötés) vagy $-CH_2-$
 $CH=CH-$ csoport (a kettős kötés cisz- vagy transz-konfigurációban
 van),

R_2 jelentése

- vagy piperidilcsoport, amely adott esetben
 - egy vagy két, a hidroxil-, az 1-4 szénatomos alkil-, a hidroxil(1-4 szénatomos alkil)-, az (1-4 szénatomos alkoxi)(1-4 szénatomos alkil)-, az 1-4 szénatomos alkoxi-, az 1-4 szénatomos alkiltio-, a monofluormetil-, a difluormetil-, a trifluormetil- és a 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport közül választott csoporttal,
 - egy $=CYZ$ általános képletű csoporttal, ahol Y és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport (amely adott esetben 1-3 halogénatommal helyettesített),
 - egy (a) általános képletű csoporttal, a képletben r értéke 1, 2 vagy 3, vagy
 - egy spiro(3-6 szénatomos cikloalkán)csoporttal helyettesített;

- vagy egy 1,2,3,6-tetrahidropiridilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal (amely 1-4 szénatomos alkilcsoport adott esetben 1-3 halogénatommal helyettesített) vagy egy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal helyettesített,



• vagy egy hexahidro-1H-azepinilcsoport, amely adott esetben a 4-es helyzetben egy trifluormetil- vagy difluormetiléncsoporttal helyettesített,

• vagy heptahidroazocin-1-ilcsoport,

• vagy oktahidro-1H-azonin-1-ilcsoport,

• vagy egy (b) általános képletű csoport, a képletben a-b jelentése -CONR'- általános képletű csoport, m értéke 1 vagy 2, p értéke 1 vagy 2 és R' jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

• vagy -NR₁₂R₁₃ általános képletű csoport, amelyben R₁₂ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, karboxi(1-4 szénatomos alkil)csoport vagy (1-4 szénatomos alkoxi)karbonil(1-4 szénatomos alkil)csoport és R₁₃ jelentése 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy R₁₂ jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy -CH₂CF₃ csoport és R₁₃ jelentése (c) általános képletű csoport, amelyben Q jelentése szén- vagy nitrogénatom és r értéke 1, 2 vagy 3,

• vagy egy piperazinilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkilszulfonilcsoporttal helyettesített,

• vagy egy morfolinilcsoport,

R₄ jelentése

• vagy halogénatom

• vagy hidrogénatom,

R₃ jelentése

• vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport,

• vagy -COR₁ általános képletű csoport, ahol R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-, -(CH₂)_nOCH₃, -



$\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ vagy $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ általános képletű csoport, ahol n értéke 1, 2, 3 vagy 4,

- vagy $-\text{SO}_2\text{R}_5$ általános képletű csoport,
- vagy $-\text{CONHR}_5$ általános képletű csoport,
- vagy $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_5)_2$ általános képletű csoport, amelyben R_5 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,

A jelentése

- vagy fenilcsoport, amely adott esetben 1-3 csoporttal helyettesített, amely csoportot

- a halogénatom és

- az 1-4 szénatomos alkil-, az 1-4 szénatomos alkoxi-, a trifluormetil-, a trifluormetoxi-, a $-\text{CH}_2\text{OR}_{10}$, a $-\text{CH}_2\text{OCOR}_{10}$, a $-\text{CH}_2\text{OCONR}_{10}\text{R}_{11}$, a $-\text{COOR}_{10}$, a $-\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$, a nitro-, az $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, az $-\text{NHCOR}_{10}$ és az $-\text{NH}(\text{CH}_2)_q\text{OR}_{10}$ képletű és általános képletű csoportok közül választunk, ahol a képletben R_{10} és R_{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, és q értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6,

- vagy egy a piridil-, tienil-, furil-, pirimidinil- vagy tiazolilcsoportok közül választott heterociklusos csoport, amely a fenti fenilcsoportéhoz hasonlóan helyettesített lehet,

- vagy egy 5-8 szénatomos cikloalkilcsoport, és

B jelentése

- vagy egy piridilcsoport, amely adott esetben az 1-4 szénatomos alkilcsoport, a hidroxilcsoport és az 1-4 szénatomos alkoxicssoport közül választott 1 vagy 2 csoporttal helyettesített,

- vagy egy aminopirazinilcsoport,
- vagy egy aminopiridazinilcsoport,

- vagy egy pirimidinilcsoport, amely adott esetben aminocsoporttal helyettesített,

- vagy egy piperidilcsoport,

- vagy egy aminopiridilcsoport, amely adott esetben a piridingyűrűn 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal vagy halogénatommal helyettesített, az aminocsoport egy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szintén helyettesített lehet,

- vagy egy aminofenilcsoport, az aminocsoport egy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített lehet, és a fenilcsoport egy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy halogénatommal helyettesített lehet,

racemátok vagy tiszta enantiomerek vagy enantiomerek keverékei formájában vagy más vonatkozásban savak vagy szabad bázisok vagy gyógyászatilag elfogadható savakkal alkotott addíciós sók alakjában.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, azzal jellemezve, hogy

X, **W**, **R₄**, **A** és **B** jelentése a fenti,

R₂ jelentése

- vagy egy piperidilcsoport, amely adott esetben

- a hidroxil-, az 1-4 szénatomos alkil-, a hidroxil(1-4 szénatomos alkil)-, az (1-4 szénatomos alkoxil)(1-4 szénatomos alkil)-, az 1-4 szénatomos alkoxil-, az 1-4 szénatomos alkiltio-, a monofluormetil-, a difluormetil-, a trifluormetil- és a 3-6 szénatomos cikloalkilcsoportok közül választott egy vagy két csoporttal,



- vagy egy $=\text{C}_{\text{Y}}\text{Z}$ általános képletű csoporttal helyettesített, a képletben Y és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport (amely adott esetben 1-3 halogénatommal helyettesített),

- vagy egy 1,2,3,6-tetrahidropiridinilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal (amely 1-4 szénatomos alkilcsoport adott esetben 1-3 halogénatommal helyettesített) vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal helyettesített,

- vagy egy hexahidro-1H-azepinilcsoport, amely adott esetben a 4-es helyzetben trifluormetil- vagy difluormetiléncsoporttal helyettesített,

- vagy egy $-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ általános képletű csoport, amelyben R_{12} jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, karboxi(1-4 szénatomos alkil)csoport vagy (1-4 szénatomos alkoxi)karbonil(1-4 szénatomos alkil)csoport, és R_{13} jelentése 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

- vagy egy piperazinilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkilszulfonilcsoporttal helyettesített,

- vagy egy morfolinilcsoport,

R_3 jelentése

- vagy egy 1-5 szénatomos alkilcsoport,

- vagy egy $-\text{COR}_1$ általános képletű csoport, amelyben R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-, $-(\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ vagy $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ általános képletű csoport, amelyben n értéke 1, 2, 3 vagy 4,

racemátok vagy tiszta enantiomerek vagy enantiomerek keverékei formájában, vagy más vonatkozásban savak vagy szabad bázisok



vagy gyógyászati lag elfogadható savakkal alkotott addíciós sók alakjában.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, azzal jellemezve, hogy

X, **R₄** és **B** jelentése a fenti,

W jelentése $-(CH_2)_3-$ vagy $-CH_2-CH=CH-$ csoport (a kettős kötés cisz- vagy transz-konfigurációban van),

R₂ jelentése

- vagy egy piperidilcsoport, amely adott esetben
 - a hidroxil-, az 1-4 szénatomos alkil-, a hidroxil(1-4 szénatomos alkil)-, az (1-4 szénatomos alkoxil)(1-4 szénatomos alkil)-, az 1-4 szénatomos alkoxil-, az 1-4 szénatomos alkiltio-, a monofluormetil-, a difluormetil- és a trifluormetilcsoport közül választott egy vagy két csoporttal,
 - vagy egy $=CYZ$ általános képletű csoporttal helyettesített, a képletben **Y** és **Z** jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport (amely adott esetben 1-3 halogénatommal helyettesített),
- vagy egy 1,2,3,6-tetrahidropiridilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített (amely 1-4 szénatomos alkilcsoport adott esetben 1-3 halogénatommal helyettesített),
- vagy egy hexahidro-1H-azepinilcsoport,
- vagy egy piperazinilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilszulfonilcsoporttal helyettesített,
- vagy egy morfolinilcsoport,

R_3 jelentése $-\text{COR}_1$ általános képletű csoport, amelyben R_1 jelentése 1-4 szénatomos alkil-, $-(\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$ vagy $-(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ általános képletű csoport, amelyben n értéke 1, 2, 3 vagy 4,

A jelentése

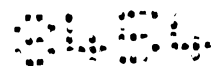
- vagy egy fenilcsoport, amely adott esetben
 - egy halogénatom és
 - 1-4 szénatomos alkil- és 1-4 szénatomos alkoxics csoportok közül választott 1-3 csoporttal helyettesített,
 - vagy egy a piridil- és a tienilcsoport közül választott heterociklusos csoport,
 - vagy egy 5-8 szénatomos cikloalkilcsoport,
- racémátok vagy tiszta enantiomerek vagy enantiomerek keverékei formájában, vagy más vonatkozásban savak vagy szabad bázisok vagy gyógyászatilag elfogadható savakkal alkotott addíciós sók alakjában.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, azzal jellemezve, hogy a vegyületeket a következők közül választjuk:

- N-[2-[[[(1S)-4-(5-amino-3-metilpirid-2-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-tien-2-ilfenil]propánamid,
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-amino-4-etilpirid-3-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-ciklopentilfenil]acetamid,
- N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopirid-2-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-3'-fluor[1,1'-difenil]-2-il]propánamid,
- N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopirid-2-il)-1-[[4-



- (difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-3'-fluor[1,1'-difenil]-2-il]acetamid,
- N-[2-[[[(1S)-4-(5-aminopirid-2-il)-1-[(4-etilpiperid-1-il)karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-tien-2-il]fenil]propánamid,
 - N-[2-[[[(1S)-4-(6-aminopirid-3-il)-1-piperid-1-il-karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-ciklopentilfenil]propánamid,
 - N-[2-[[[(1S)-4-(5-aminopirid-2-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-ciklopentilfenil]propánamid,
 - N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopirid-2-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-[1,1'-difenil]-2-il]acetamid,
 - N-[2-[[[(1S)-4-(6-aminopirid-3-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-tien-2-il-fenil]acetamid,
 - N-[2-[[[(1S)-4-(6-amino-4-metilpirid-3-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-tien-2-ilfenil]propánamid,
 - N-[2-[[[(1S)-4-(6-aminopirid-3-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-ciklopentilfenil]acetamid,
 - N-[2-[[[(1S)-4-(aminopirid-3-il)-1-[[4-(trifluormetil)-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-tien-2-il-fenil]propánamid,
 - N-[2-[[[(1S)-4-(6-aminopirid-3-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-ciklopentilfenil]propánamid,



- N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopirid-2-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-[1,1'-difenil]-2-il]propánamid,
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-amino-4-metilpirid-3-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-ciklopentilfenil]propánamid,
- N-[3-[[[(1S)-4-(6-aminopirid-3-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil]-3'-fluor[1,1'-difenil]-2-il]propánamid,
- N-[2-[[[(1S)-4-(5-aminopirid-2-il)-1-[(4-metilpiperid-1-il)karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-tien-2-ilfenil]acetamid,
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-aminopirid-3-il)-1-[(4-etilpiperid-1-il)karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-tien-2-ilfenil]propánamid,
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-aminopirid-3-il)-1-[(4-metilpiperid-1-il)karbonil]butil]amino]szulfonil]-6-ciklopentilfenil]acetamid,
- N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopirid-2-il)-1-[(4-metilpiperid-1-il)karbonil]butil]amino]szulfonil]-3'-metil[1,1'-difenil]-2-il]acetamid,
- N-[3-[[[(1S)-4-(6-amino-4-metoxipirid-3-il)-1-[[4-(difluormetilén)piperid-1-il]karbonil]butil]amino]szulfonil][1,1'-difenil]-2-il]propánamid,
- N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopirid-2-il)-1-[(4-metilpiperid-1-il)karbonil]butil]amino]szulfonil]-3'-metil[1,1'-difenil]-2-il]propánamid,
- N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopirid-2-il)-1-[(4-metilpiperid-1-il)karbonil]butil]amino]szulfonil]-3'-fluor[1,1'-difenil]-2-il]propánamid,

- il]acetamid,
- N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopirid-2-il)-1-[(4-metilpiperid-1-il)karbonil]butil]amino]-szulfonil]-3'-metoxi[1,1'-difenil]-2-il]propánamid,
 - N-[(1S)-4-(5-amino-2-piridil)-1-[[4-(difluormetilén)-1-piperidil]karbonil]butil]-2-(formilamino)-3'-metil[1,1'-difenil]-3-szulfonamid,
 - N-[3-[[[(1S,3Z)-4-(5-amino-2-piridil)-1-[[4-(difluormetilén)-1-piperidil]karbonil]-3-butenil]amino]szulfonil][1,1'-difenil]-2-il]acetamid,
 - N-[3-[[[(1S,3Z)-4-(5-amino-2-piridil)-1-[(4-metil-1-piperidil)karbonil]-3-butenil]amino]szulfonil][1,1'-difenil]-2-il]acetamid

racemátok vagy tiszta enantiomerek vagy enantiomerek keverékei formájában, vagy más vonatkozásban savak vagy szabad bázisok vagy gyógyászatilag elfogadható savakkal alkotott addíciós sók alakjában.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, azzal jellemezve, hogy a központi aminosavrész előnyös konfigurációja a (d) általános képletben látható (S)-konfiguráció.

6. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben X jelentése $=CR_4$ - általános képletű csoport, ahol R_4 jelentése az 1. igénypontban meghatározott, azzal jellemezve, hogy egy (V) általános képletű vegyületet, a képletben P_1 jelentése amino-védőcsoport, B és W jelentése az 1. igénypontban meghatározott, és P jelentése védőcsoport vagy hidrogénatom, az (i) lépésben egy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben R_2



jelentése az 1. igénypontban meghatározott, így (IV) általános képletű vegyületet kapunk, amelyet az (ii) lépésben hidrogén-kloriddal kezelve (III) általános képletű vegyületté alakítunk, a (III) általános képletű vegyületet az (iii) lépésben egy (II) általános képletű vegyülettel kondenzáljuk, a képletben R_1 , R_4 és A jelentése az 1. igénypontban meghatározott, majd kívánt esetben az (iv) lépésben hidrogenolízist végzünk, így olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R_4 jelentése hidrogénatom.

7. Eljárás az 1. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben X jelentése $=CR_4-$ általános képletű csoport, ahol R_4 jelentése az 1. igénypontban meghatározott, azzal jellemezve, hogy egy a 6. igénypont (ii) lépésében kapott (III) általános képletű vegyületet, amelyben P jelentése hidrogénatom, az (i) lépésben egy (IIa) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, a képletben R_4 és R_1 jelentése az 1. igénypontban meghatározott, így (Ia) általános képletű vegyületet kapunk, amelyet egy (VII) általános képletű vegyülettel kapcsolunk, a képletben A jelentése az 1. igénypontban meghatározott, és R_5 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, majd kívánt esetben az (iii) lépésben hidrogenolízist végzünk, így olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R_4 jelentése hidrogénatom.

8. Eljárás az 1. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben X jelentése nitrogénatom, azzal jellemezve, hogy egy 6. vagy 7. igénypontban meghatározott (III) általános képletű vegyületet egy (XV) általános képletű vegyülettel kapcsolunk.



9. (III) általános képletű vegyületek, a képletben B és R₂ jelentése az 1. igénypontban meghatározott és P jelentése aminosvédőcsoport vagy hidrogénatom, amelyek az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek szintézisében közbenső termékeként használhatók.

10. Gyógyszertermék, azzal jellemezve, hogy legalább egy az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz.

11. Gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy legalább egy az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet, valamint legalább egy gyógyászatilag elfogadható excipienst tartalmaz.

Bejelentő helyett a Meghatalmazott

SANOFI-SYNTHÉLABO

78. évi törvény

CHINCOIN Rt.

a Sanofi-Synthelabo vállalatcsoport tagja

P 03 00695

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

SSY-56

8/1

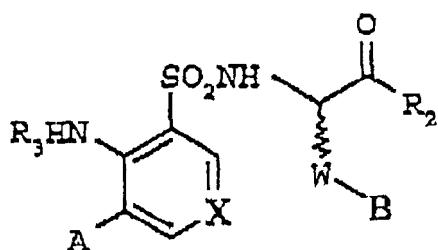
~~N-(Heterociklil)benzol- vagy piridinszulfonamidok mint~~
~~trombózisellenes és alvadásgátló szerek~~

Sanofi-Synthelabo

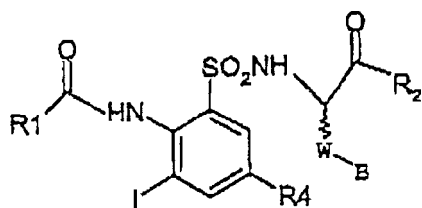
71. 0.0000

CHIMIE

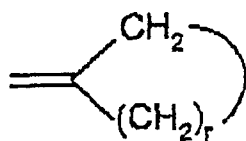
a Sanofi-Synthelabo vállalat tulajdonsága



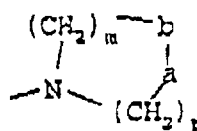
(I)



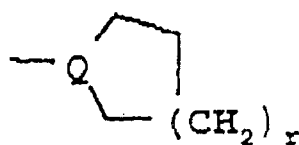
[Ia]



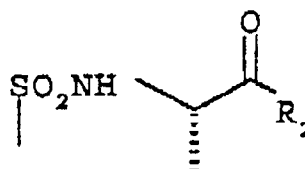
a.)



b.)



c.)

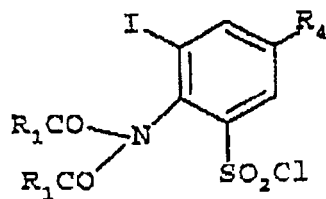
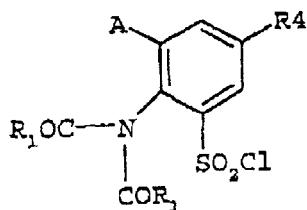
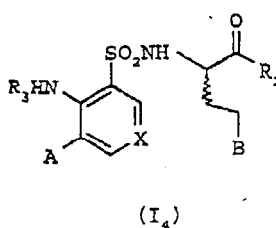
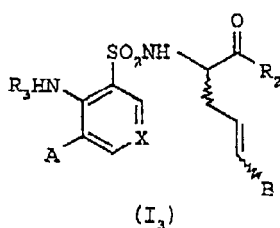
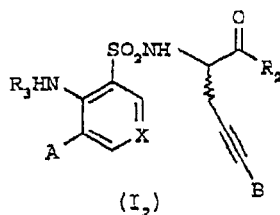
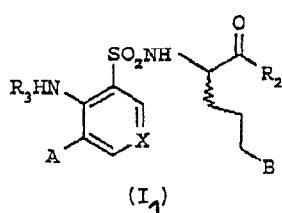


d.)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

8/2

N-(Heterociklil)benzol- vagy piridinszulfonamidok mint
trombózisellenes és alvadásgátló szerek.



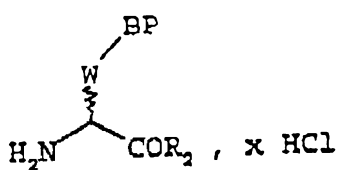
P03 00695

0454

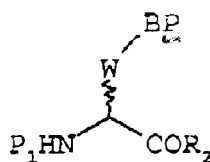
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY SSY-56

8/3

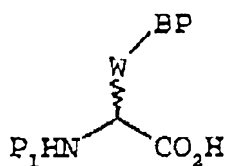
N-(Heterociklil)benzol- vagy piridinszulfonamidok mint
trombózisellenes és alvadásgátló szerek



[III]



[IV]



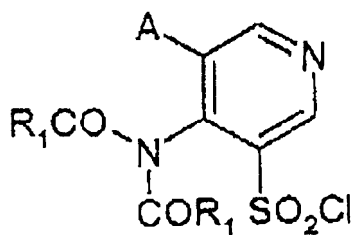
[V]

 R_2H

[VI]

 $\text{A-Sn(R}_5)_3$

[VII]



[XV]

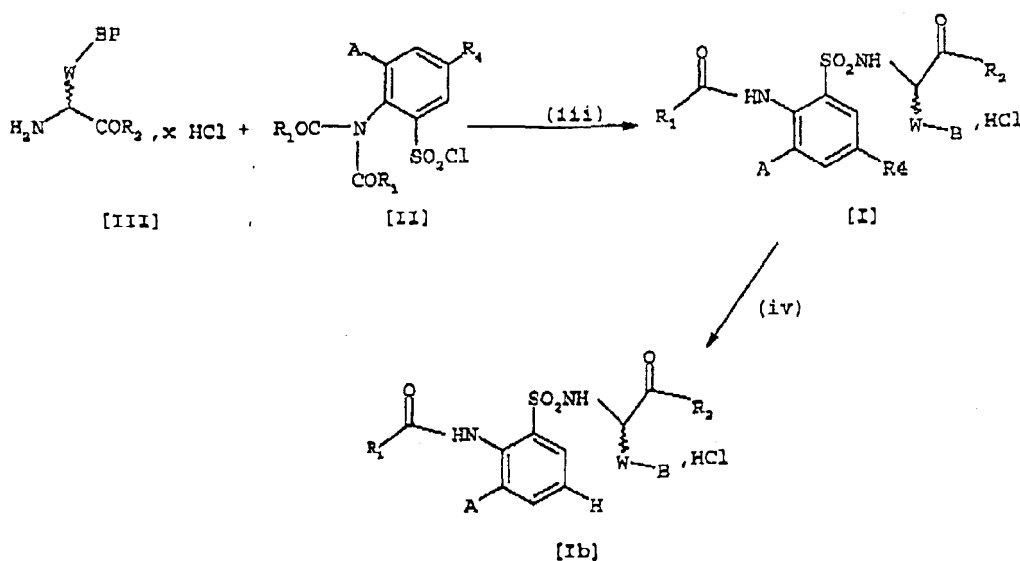
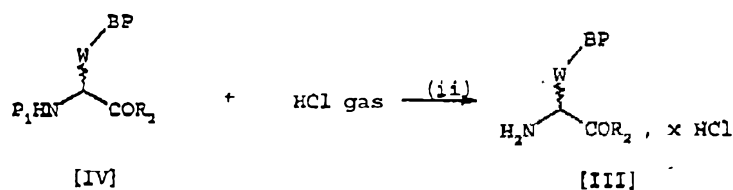
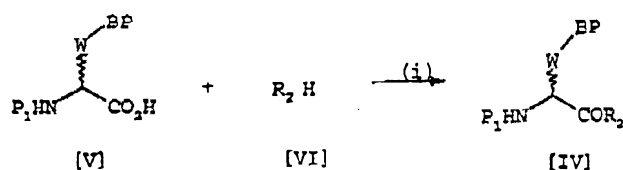
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

SSY-56

8/4

N-(Heterociklil)benzol- vagy piridinszulfonamidok mint
trombózisellenes és alvadásgátló szerek

1. reakcióvázlat

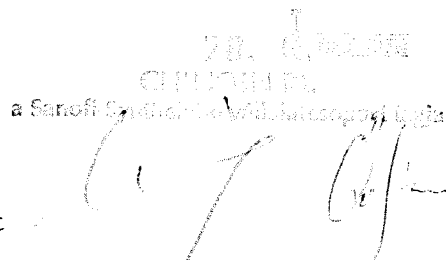

vagy (I) ahol $\text{R}_1 = -\text{H}$

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

8 / 5

SECRET-REF ID: A66666

2. reakcióvázlat



vagy (I) ahol $R_1 = -H$

P03 00695

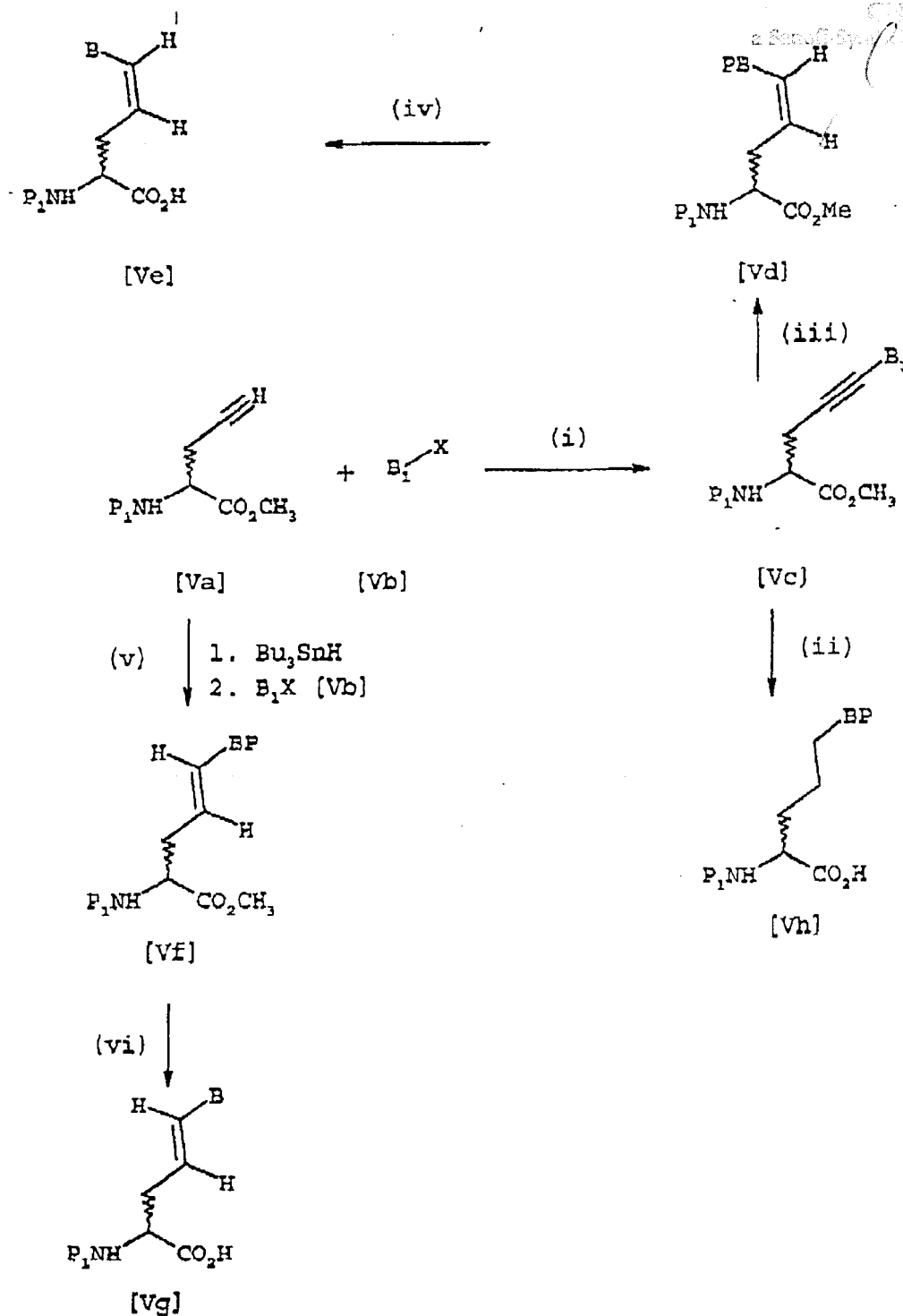
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

SSY-56

8/6

N-(Heterociklil)benzol- vagy piridinszulfonamidok mint
trombózisellenes és alvadásgátló szerek

3. reakcióvázlat



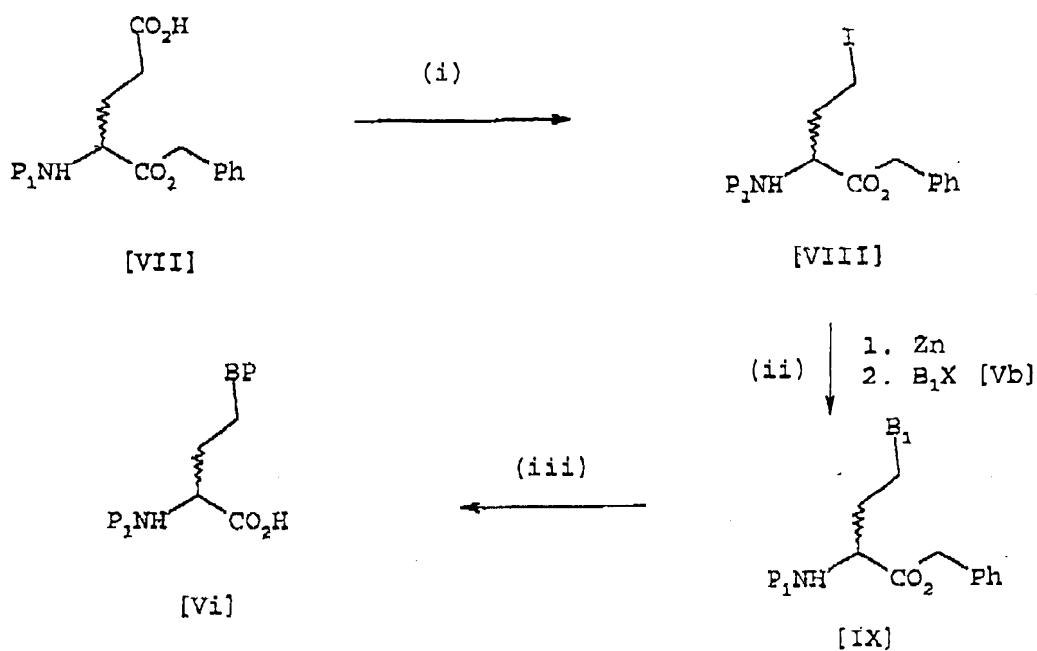
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

SSY-56

8/7

N-(Heterociklil)benzol- vagy piridinszulfonamidok mint
trombózisellenes és alvadásgátló szerek

4. reakcióvázlat



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

SSY-56

8/8

N-(Heterociklil)benzol- vagy piridinszulfonamidok mint
trombózisellenes és alvadásgátló szerek

5. reakcióvázlat

