

2038/90 közteletel
peldáj

2038/90

165/997

-53599-

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Bazel, Svájc

(ÉS ILYEN HATÓANYAGOT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERTI KÉSZÍTMÉNYEK
ELJÁRÁS AMINOSAV-SZÁRMAZÉKOK ELOALLITASARA

A bejelentés napja: 1990. 04. 02.

Elsőbbsége: 1989. 04. 04. /1266/89/

Svájc

K I V O N A T

Az /I/ általános képletű vegyületek

/mely képletben

- R^1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;
 R^2 jelentése etil-, propil-, izopropil-, imidazol-2-il-,
imidazol-4-il-, pirazol-3-il-, tiazol-4-il-, tien-2-il-,
etoxikarbonil-, tercier butilkarbonil-metil-, bensiloxi-
karbonil-metil- vagy tercier butoxycsoport;
 R^3 jelentése izobutil-, ciklohexil-metil- vagy benzilcsoport;
 R^4 jelentése hidroxil- vagy aminocsoport;
 R^5 jelentése alkil-, halogén-alkil-, cikloalkil-, alkenil-,
aril- vagy heteroaril-csoport;
 n értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 és

- A jelentése valamely /a/ vagy /b/ általános képletű csoport, ahol a szaggatott vonal adott esetben jelenlevő további kötészt jelent;
- R⁶ jelentése fenil-, helyettesített fenil-, benzil- vagy naftilcsoport és
- R⁷ jelentése hidrogénatom, *helyettesített alcilcsoport,* ~~alkoxikarbonil-alkil-, alkilkarbonil-alkil-, cikloalkilkarbonil-alkil-, heterocikloalkilkarbonil-alkil-, arilkarbonil-alkil-, aminokarbonil-alkil-, helyettesített aminokarbonil-alkil-, amino-alkilkarbonil-alkil-, helyettesített aminoalkil-karbonil-alkil-, amino-alkilszulfonil-alkil-, helyettesített amino-alkilszulfonil-alkil-, alkoxikarbonil-hidroxi-alkil-, alkilkarbonil-hidroxi-alkil-, cikloalkilkarbonil-hidroxi-alkil-, heterocikloalkilkarbonil-hidroxi-alkil-, arilkarbonil-hidroxi-alkil-, aminokarbonil-hidroxi-alkil-, helyettesített aminokarbonil-hidroxi-alkil-, dialkoxi-foszforoxi-alkil-, difeniloxi-foszforoxi-alkil-, *aralkil-* ^{racem}alkoxikarbonil-amino-, *aralkil-* ^{racem}alkoxikarbonil-amino-, alkiltio-alkil-, ~~alkilszulfonil-alkil-, alkilszulfonil-alkil-, ariltio-alkil-, arilszulfonil-alkil-, arilszulfonil-alkil-, aralkiltio-alkil-, aralkilszulfonil-alkil-, vagy aralkilszulfonil-alkil-csoport;~~~~
- Y jelentése adott esetben N- és/vagy α -metilezett fenil-glicin, ciklohexil-glicin, fenil-alanin, ciklohexil-alanin, 4-fluor-fenil-alanin, 4-klór-fenil-alanin, tirozin, O-metil-tirozin, α -naftil-alanin vagy homofenil-alanin Z-hez kapcsolódó kétértékű N-végcsoportja és
- Z jelentése hidrogénatom vagy alcilcsoport;
- ~~azzal a feltétellel, hogy~~

- ~~/i/~~ amennyiben n értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6, úgy R^5 alkil-, cikloalkil- vagy arilcsoporttól eltérő jelentésű;
- ~~/ii/~~ amennyiben n értéke 1 és R^5 jelentése alkilcsoport, úgy az alkilcsoportnak a $-CH_2-$ csoporthoz kapcsolódó szénatomja elágazást tartalmaz;
- ~~/iii/~~ amennyiben n értéke 0 és R^5 jelentése alkilcsoport, úgy az R^5 csoportnak az a szénatomja, amely az R^4 -szubsztituenset hordozó szénatomhoz kapcsolódik, az α -helyzetben nem tartalmaz metilénecsoportot;
- ~~/iv/~~ amennyiben R^2 jelentése hidroxilcsoport és Y jelentése fenil-alanin, úgy R^5 alkilcsoporttól eltérő jelentésű; és
- ~~/v/~~ amennyiben R^6 jelentése fenil-, benzil- vagy α -naphil-csoport, úgy R^7 alkoxikarbonil-amino- vagy aralkoxikarbonil-amino-csoporttól eltérő jelentésű/

optikailag tiszta diasztereomer, diasztereomer-keverék, dia-
sztereomer racemát vagy diasztereomer racemátok keveréke^{formái} és
a fenti vegyületek gyógyászati lág alkalmas sói a renin nevű
természletes enzim hatását gátolják és ezért magasvérnyomás
és szívelégtelenség kezelésére illetve megelőzésére alkalmas
gyógyászati készítmények hatóanyagaként alkalmazhatók.

(Az /i/ általános képletű vegyületek különböző önma-
gukban ismert eljárásokkal állíthatók elő.)

B. M. M. M.

2038/90

2038/90

Közzétételi példány

Képviselő:

Budapesti 14. sz. Ügyvédi Munkaközösség

Dr. Tóth-Urbán László és Dr. Jalsovszky Györgyné ügyvédek

- 53599 -

NSZÖ, CO7C 237/22, 321/12, 317/02

CO7D 231/12, 233/24,

333/06, CO7E 2/08

CO7K 5/02

AGMK 31/16, 31/095, 31/33
165/997

ÉS ILLENDŐ HATÁROZATOT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK
ELJÁRAS AMINOSAV-SZARMAZÉKOK ELOALLITASARA

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Bazel, Svájc

Feltalálók:

Dr. BRANCA Quirico

Bazel, Svájc

Dr. EDENHOFER Albrecht

Riehen, Svájc

Dr. MÄRKI Hans Peter

Bazel, Svájc

Dr. NEIDHART Werner

Freiburg im Breisgau,

Német Szövetségi Köztársaság

Prof. Dr. RAMUZ Henri

Birsfelden, Svájc

Dr. WOSTL Wolfgang

Grenzach-Wyhlen,

Német Szövetségi Köztársaság

A bejelentés napja: 1990. 04. 02.

Elsőbbsége: 1989. 04. 04. /1266/89/

Svájc

Találmányunk aminosav-származékok előállítására vonatkozik.

Találmányunk közelebbről /I/ általános képlettel új aminosav-származékok

/mely képletben

- R^1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;
- R^2 jelentése etil-, propil-, izopropil-, imidazol-2-il-, imidazol-4-il-, pirazol-3-il-, tiazol-4-il-, tien-2-il-, etoxikarbonil-, tercier butilkarbonil-metil-, benziloxikarbonil-metil- vagy tercier butoxycsoport;
- R^3 jelentése izobutil-, ciklohexil-metil- vagy benzilcsoport;
- R^4 jelentése hidroxil- vagy aminocsoport;
- R^5 jelentése alkil-, halogén-alkil-, cikloalkil-, alkenil-, aril- vagy heteroaril-csoport;
- n értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 és
- A jelentése valamely /a/ vagy /b/ általános képlettel csoport, ahol a szaggatott vonal adott esetben jelenlevő további kötészt jelent;
- R^6 jelentése fenil-, helyettesített fenil-, benzil- vagy naftilcsoport és
- R^7 jelentése hidrogénatom, alkokszikarbonil-alkil-, alkilkarbonil-alkil-, cikloalkilkarbonil-alkil-, heterocikloalkilkarbonil-alkil-, arilkarbonil-alkil-, aminokarbonil-alkil-, helyettesített aminokarbonil-alkil-, amino-alkilkarbonil-alkil-, helyettesített aminalkil-karbonil-alkil-, amino-alkilsulfonil-alkil-, helyettesített amino-alkilsulfonil-alkil-, alkokszikarbonil-hidroxil-alkil-, alkilkarbonil-hidroxil-alkil-, cikloalkilkarbonil-hidroxil-alkil-, heterocikloalkilkarbonil-hidroxil-alkil-, arilkarbonil-

-hidroxil-alkil-, aminokarbenil-hidroxil-alkil-, helyettesített aminokarbenil-hidroxil-alkil-, dialkoxi-foszferoxil-alkil-, aralkil-, alkoxikarbenil-amino-, aralkoxikarbenil-amino-, alkiltio-alkil-, alkilszulfonil-alkil-, alkilszulfonil-alkil-, ariltio-alkil-, arilszulfonil-alkil-, arilszulfonil-alkil-, aralkiltio-alkil-, aralkilszulfonil-alkil-, vagy aralkilszulfonil-alkil-csoport;

Y jelentése adott esetben H- és/vagy α -metilozott fenil-glicin, ciklohexil-glicin, fenil-alanin, ciklohexil-alanin, 4-fluor-fenil-alanin, 4-klórfenil-alanin-, tirozin-, O-metil-tirozin, α -naftil-alanin vagy homofenil-alanin Z-hoz kapcsolódó kétértékű N-végcsoportja és

Z jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport;

amint a feltétellel, hogy

/i/ amennyiben n értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6, úgy R^5 alkil-, cikloalkil- vagy arilcsoporttól eltérő jelentésű;

/ii/ amennyiben n értéke 1 és R^5 jelentése alkilcsoport, úgy az alkilcsoportnak a $-CH_2-$ csoporthoz kapcsolódó szén-atomja elágazást tartalmaz;

/iii/ amennyiben n értéke 0 és R^5 jelentése alkilcsoport, úgy az R^5 csoportnak az a szén-atomja, amely az R^4 -szubsztituenssel hordozó szénatomhoz kapcsolódik, az α -helyzetben nem tartalmaz metilénecsoportot;

/iv/ amennyiben R^2 jelentése imidazol-4-il-csoport, R^4 jelentése hidroxilcsoport és Y jelentése fenil-alanin, úgy R^5 alkilcsoporttól eltérő jelentésű; és

/v/ amennyiben R^6 jelentése fenil-, benzil- vagy α -naftil-csoport, úgy R^7 alkoxikarbenil-amino- vagy aralkoxikar-

benil-amino-csoporttól eltérő jelentőségű/
optikailag tiszta diasztereomerjei, diasztereomer-keverékei,
diasztereomer racemátjai vagy diasztereomer racemátjainak ke-
verékei valamint a fenti vegyületek gyógyászatilag alkalmas
sóinak előállítására.

Az /I/ általános képletű vegyületek és sóik újak és
értékes farmakodinamikai tulajdonságokkal rendelkeznek.

Találmányunk tárgya

- az /I/ általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkal-
mas sóik;
- a vegyületek felhasználása gyógyászati hatóanyagként;
- eljárás az /I/ általános képletű vegyületek és gyógyászati-
lag alkalmas sóik előállítására;
- eljárás a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készit-
mények előállítására;
- az /I/ általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkal-
mas sóik felhasználása betegségek kezelésére és megelőzésére
illetve az egészség javítására;
- az /I/ általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkal-
mas sóik felhasználása magasvérnyomás és szívelégtelenség
kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készit-
mények előállítására.

A leírásban használt definíciók értelmezését az
előbbiekben ismertetjük: ezek a meghatározások az ún. magukban
vagy kombinációkban szereplő egyes csoportokra egyaránt vonat-
koznak.

A leírásban használt "alkilcsoport" kifejezésen egye-
nes- vagy elágazólánca felépítésű 1-8 szénatomen - előnyösen
1-4 szénatomenet tartalmazó - szénhidrogén-csoportok értendőek

/pl. metil-, etil-, n-propil-, isopropil-, n-butil-, isobutil-,
szekunder butil-, tercier butil-, pentil-, hexilesoport stb/.
Az "alkoxilesoport" kifejezés a fenti meghatározásnak megfelelő
alkilesoportokat tartalmazó alkiléter-csoportokra vonatkozik
/pl. metoxi-, etoxi-, propoxi-, isopropoxi-, butoxi-, iso-
butoxi-, szekunder butoxi-, tercier butoxi-csoport stb/. A
"cikloalkilesoport" kifejezésen telített gyűrűs 3-8 szénatomes
- előnyösen 3-6 szénatomet tartalmazó - szénhidrogéncsoportok
értendők /pl. ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklo-
hexilesoport stb/. A "heterocikloalkil-csoport" kifejezés ha-
sonlóképpen telített 3-8-tagú - előnyösen 5-6-tagú - olyan
gyűrűs szénhidrogéncsoportokra vonatkozik, amelyek egy vagy
két metilén-csoport helyén egy vagy két oxigén-, kén- vagy
adott esetben alkil-, fenil-alkil-, alkanoil- vagy alkanoil-
-oxi-csoporttal helyettesített nitrogénatomet tartalmaznak
/pl. piperidinil-, pirazinil-, N-benzil-pirazinil-, morfoli-
nil-, N-metil-piperidinil-, N-benzil-morfolinil-csoport stb/.
A "halogén-alkil-csoport" kifejezésen egyik hidrogénatom
helyén halogénatomet tartalmazó alkilesoportok értendők. Az
"alkenilesoport" kifejezés egyenes- vagy elágazóláned 2-8
szénatomes - előnyösen 2-4 szénatomet tartalmazó telítetlen
szénhidrogéncsoportokra vonatkozik /pl. allil-, 2-butenil-,
3-butenil-, 3-pentenil-csoport stb/. A "halogénatom" kifeje-
zés a fluor-, klór-, bróm- és jódatomot üleli fel. Az "alka-
noil-csoport" kifejezésen egyenes- vagy elágazóláned 1-8
szénatomes - előnyösen 1-4 szénatomet tartalmazó - alkánsavak-
ból lecsárumázható savmaradékok értendők /pl. formil-,
acetil-, propionil-, butiril-, valeril-, izovaleril-csoport
stb/. Az "arilesoport" kifejezés adott esetben alkil-,

alkoxi-, alkanoil-oxi-, aminos-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkilkarbenil-amino-, hidroxilcsoporttal, halogénatommal, trifluor-metil- vagy nitrocsoporttal egyszerűen vagy többszörösen helyettesített 6-14 szénatomos mono- vagy biciklikus aromás szénhidrogén-csoportokra vonatkozik /pl. fenil-, α - vagy β -naftil-, indenil-, antril- vagy fenantril-csoport stb/. Az "aralkil-csoport" kifejezésen egyenes- vagy elágazólánccú, egy vagy több hidrogénatomjuk helyén aril-csoportot tartalmazó alkil-csoportok értendők /pl. benzil-, difenil-metil-, tritil-, α - vagy β -naftil-metil-, 2-fenetil-, 3-fenil-propil-, 4-fenil-3-butil-, 2- α - vagy β -naftil-etil-, 3- α -naftil-2-propil-, 4- α -naftil-3-butil-csoport stb/; az aromás csoportok adott esetben a fentiekben meghatározott módon egyszerűen vagy többszörösen helyettesítve lehetnek. A "helyettesített fenil-csoport" kifejezésen adott esetben alkil-, alkoxi-, alkoxi-alkoxi-, alkanoil-, alkanoil-oxi-, hidroxilcsoporttal, halogénatommal vagy trifluor-metil-csoporttal egyszerűen vagy többszörösen helyettesített fenil-csoportok értendők /pl. fenil-, 4-hidroxifenil-, 4-metoxifenil-, 4-metil-fenil-, 4-klórfenil-, 4-etoxi-etoxi-fenil-csoport stb/. A "heteroaril-csoport" kifejezés egyik nitrogénatomján adott esetben alkil-, fenil- vagy fenil-alkil-csoporttal és/vagy egy vagy több szénatomján adott esetben alkil-, fenil-, fenil-alkil-, halogén-, hidroxil-, alkoxi-, fenil-alkoxi-, vagy aro-csoporttal helyettesített és adott esetben részlegesen telített mono- vagy biciklikus aromás szénhidrogén-csoportokra vonatkozik, amelyek egy vagy több szénatomjuk helyén egy vagy két nitrogénatomot és/vagy egy vagy két oxigén- vagy kénatomot tartalmaznak pl. pirrolil-, furil-, tienil-, imidazolil-,

pirasolil-, oxazolil-, tiazolil-, piridil-, pirasinil-, pirimidinil-, indolil-, kinolil-, isekinolil- vagy kinoxalinil-csoport stb., így pl. 2- vagy 3-pirrolil-, fenil-pirrolil-/pl. 4- vagy 5-fenil-2-pirrolil-/ , 2-furil-, 2-tienil-, 3-tienil-, 2-imidasolil-, 2-, 3- vagy 4-piridil-, 2-, 3- vagy 5-indolil-, helyettesített 2-indolil- /pl. 1-metil-, 5-metil-, 5-metoxi-, 5-benziloxi-, 5-klór- vagy 4,5-dimetil-2-indolil-, 1-benzil-2-indolil-csoport/, 1-benzil-3-indolil-, 4,5,6,7-tetrahidro-2-indolil-, 2-, 3- vagy 4-kinolil-, 4-hidroxil-2-kinolil-, 1-, 3- vagy 4-isekinolil-, 1-oxo-1,2-dihidro-3-isekinolil-, 2-kinoxalinil-, 2-benzofuranil-, 2-benzoxazolil-, 2-benzotiazolil-csoport stb/.

A "helyettesített aminocsoport" kifejezés alkil-, aralkil-, alkanoil-, alkoxikarbenil- vagy aralkoxikarbenil-csoporttal egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített vagy adott esetben oxigén- vagy kénatommal vagy adott esetben alkil-, fenil-alkil-, alkanoil- vagy alkanoil-oxi-csoporttal helyettesített nitrogénatommal megoszakított 3-6 szénatomos alkilénecsoporttal kétszeresen helyettesített aminocsoportokra vonatkozik. Az "acilcsoport" kifejezésen karbonsavak, szén-savfőlésterrek, adott esetben N-helyettesített karbamin- vagy tiokarbaminsavak, adott esetben N-helyettesített oxálamidok, szulfonsavak vagy adott esetben N-helyettesített amidoszulfonsavak acilcsoportjai értendők. Az acilcsoportok előnyösen az R^b-CO- , $R^b-O-CO-$, $/R^b//R^b/N-CO-$, $/R^b//R^b/N-CS-$, $/R^b//R^b/-N-CO-CO-$, R^b-SO_2 vagy $/R^b//R^b/N-SO_2$ általános képletnek felel meg /mely képletben

- R^a jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített, telített vagy telítetlen, adott esetben aminos-, monoalkil-aminos-, dialkil-aminos-, alkanoil-aminos- vagy alkanoil-oxi-aminos-funkciót hordozó, legfeljebb 18 szénatomos - előnyösen legfeljebb 10 szénatomot tartalmazó - alifás, cikloalifás vagy cikloalifás-alifás szénhidrogéncsoport; helyettesítetlen vagy helyettesített, legfeljebb 18 szénatomos - előnyösen legfeljebb 10 szénatomot tartalmazó - aromás, heteroaromás, aromás-alifás vagy heteroaromás-alifás szénhidrogéncsoport; vagy helyettesítetlen vagy helyettesített telített 5- vagy 6-tagú heterociklikus maradék és
- R^b jelentése hidrogénatom vagy valamely, R^a értelmezésénél megadott csoport/.

Az "acilcsoport" kifejezés továbbá adott esetben acilcsoporttal kapcsolatos vagy adott esetben acilcsoporttal kapcsolatos dipeptidok egyértékű, karboxilcsoporton keresztül kapcsolódó maradékaira vonatkozik.

Az R^a vagy R^b helyén levő helyettesítetlen vagy helyettesített, telített vagy telítetlen, alifás, cikloalifás vagy cikloalifás-alifás szénhidrogéncsoportok pl. helyettesítetlen vagy helyettesített alkil-, alkenil-, alkinil-, mono-, bi- vagy tricikloalkil-, monocikloalkenil-, bicikloalkenil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkil-alkenil- vagy cikloalkenil-alkil-csoportok lehetnek. Ezek a csoportok egy vagy több hidroxil-, alkoxi-, ariloxi-, alkanoil-oxi-, halogén-, hidroxil-, -sulfoniloxi-, karboxil-, alkozikarbenil-, karbamoil-, alkil-, -karbamoil-, dialkil-karbamoil-, ciano-, foszfono-, észterezett foszfono-, aminos- és/vagy oxo-helyettesítőt hordozhatnak; a szubsztituensek azonban csak abban az esetben helyezkedhetnek

el az alkilcsoport 1-helyzetében, ha utóbbi csoport az R^b -CO- részképletű csoportban a karbonilcsoporttal kapcsolódik.

A helyettesített alkilcsoportok példaként alábbi csoportokat említjük meg:

2-hidroxil-etil-, metoxil-metil-, 2-metoxil-etil-, fenoxil-metil-, α - vagy β -naftoxil-metil-, acetoxil-metil-, 2-acetoxil-etil-, klóril-metil-, bróril-metil-, 2-klóril- vagy 2-bróril-etil-, hidroxil-szulfeniloxil-metil-, 2-hidroxil-szulfeniloxil-etil-, karboxil-metil-, 2-karboxil-etil-, metoxil-karbonil-metil-, 2-metoxil-karbonil-etil-, etoxilkarbonil-metil-, 2-etoxilkarbonil-etil-, karbamoil-metil-, 2-karbamoil-etil-, metil-karbamoil-metil-, dimetil-karbamoil-metil-, cianil-metil-, 2-cianil-etil-, 2-oxopropil-, 2-oxobutil-, hidroxil-karbamil-metil-, 1-hidroxil-2-karboxil-etil-, hidroxil-etoxilkarbonil-etil-, hidroxil-metoxilkarbonil-etil-, acetoxil-metoxilkarbonil-metil-, 1,2-dihidroxil-2-karboxil-etil-, 1,2-dihidroxil-2-metoxilkarbonil-etil-, 1,2-dihidroxil-2-etoxilkarbonil-etil-, 1,2-diacetoxil-2-etoxilkarbonil-etil-, 1,2-diacetoxil-2-metoxilkarbonil-etil-, 1- α -naftoxil-3-karboxil-propil-, 1- α -naftoxil-2-etoxilkarbonil-etil-, 1- α -naftoxil-3-tercier butoxilkarbonil-propil-, 1- α -naftoxil-2-benziloxilkarbonil-etil-, 1- α -naftoxil-3-karbamoil-propil-, α -naftoxil-cianil-metil-, 1- α -naftoxil-3-cianil-propil-, 1- α -naftoxil-4-dimetilamino-butil- vagy 1- α -naftoxil-3-oxobutil-csoport.

Az "alkenilcsoport" kifejezésen a korábbiakban meghatározott telítetlen szénhidrogén-csoportok értendők, mivellett a kettőskötés csak abban az esetben helyezkedhet el az alkenilcsoport 1-helyzetében, ha utóbbi az R^b -CO- részképletben a karbonilcsoporttal kapcsolódik. Az alkenilcsoportok

adott esetben az alkilcsoportok kapcsán felsorolt helyettesítőket hordozhatják.

Az "alkinilcsoport" kifejezés 2-8 szénatomos - előnyösen 2-4 szénatomot tartalmazó - egy hármaskötést magukban foglaló szénhidrogén-csoportokra vonatkozik /pl. etinil-, 1-propinil- vagy 2-propinil-csoport/.

A "bicikloalkil-csoport" kifejezésen biciklikus telített 5-10 szénatomos - előnyösen 6-9 szénatomot tartalmazó - szénhidrogén-csoportok értendők, pl. biciklo[3.1.0]hex-1-il-, biciklo[3.1.0]hex-2-il-, biciklo[3.1.0]hex-3-il-, biciklo[4.1.0]hept-1-il-, biciklo[4.1.0]hept-4-il-, biciklo[2.2.1]hept-2-il-, biciklo[3.2.1]okt-2-il-, biciklo[3.3.0]okt-3-il-, biciklo[3.3.1]non-9-il-, α - vagy β -dekahidronaftil-csoport stb.

A "tricykloalkil-csoport" kifejezés telített 8-10 szénatomos tricyklikus szénhidrogén-csoportokra vonatkozik /pl. 1-adamantil-csoport/.

A "cikloalkenil-csoport" kifejezésen telítetlen gyűrűs 3-8 szénatomos - előnyösen 3-6 szénatomot tartalmazó - szénhidrogén-csoportok értendők /pl. 1-ciklohexenil-, 1,4-ciklohexadienil-csoport stb/.

A "bicikloalkenil-csoport" kifejezés 5-10 szénatomos - előnyösen 7-10 szénatomot tartalmazó - telítetlen biciklikus szénhidrogén-csoportokra vonatkozik, pl. 5-norbornén-2-il-, biciklo[2.2.2]oktén-2-il-, hexahidro-4,7-metano-ind-1-én-6-il-csoport stb.

A cikloalkil-alkil-csoportok példaként a ciklopropil-metil-, ciklobutil-metil-, ciklopentil-metil-, ciklohexil-metil-csoportot stb. említjük meg. A cikloalkil-alkenil-cso-

part pl. ciklohexil-vinil- vagy ciklohexil-allil-csoport stb.,
 míg a cikloalkenil-alkil-csoport pl. 1-ciklohexenil-etil-,
 1,4-ciklohexadienil-etil-csoport stb. lehet,

A fenti cikloalifás és cikloalifás-alifás csoportok az
 alkilcsoportnál felsorolt szubsztituensekkel helyettesítve
 lehetnek.

Ami eddig eseten helyettesített arends vagy arends-
 -alifás csoportok pl. helyettesítetlen vagy helyettesített
 aril-, aralkil- vagy aril-alkenil-csoportok lehetnek. Ami
 aril-alkenil-csoportok példáulként a sztiril-, 3-fenil-allil-,
 2-/ α -naftil/-vinil-, 2-/ β -naftil/-vinil-csoportot említjük
 meg.

A heteroarends vagy heteroarends-alifás szénhidrogén-
 csoportokban levő heterociklus mono-, di- vagy triciklikus
 lehet és egy-két nitrogénatomot és/vagy oxigén- vagy kénatomot
 tartalmazhat és egyik gyűrű-szénatomjával kapcsolódik a
 -CO-, -O-CO-, =N-CO-, =N-CS-, =N-CO-CO-, -SO₂- vagy
 =N-SO₂- csoportokhoz. A fenti heteroarends szénhidrogén-csoport
 pl. pirrolil-, furil-, tienil-, imidasolil-, pirasolil-,
 oxasolil-, tiasolil-, piritidil-, pirazinil-, pirimidinil-,
 indolil-, kinolil-, isokinolil-, kinoxalinil-, β -karbodinil-
 -csoport vagy benzannellil-, ciklopenta-, ciklohexa- vagy
 ciklohepta-annellil szénhidrogén lehet. A heteroarends csoport
 egy nitrogénatomján alkil-, fenil- vagy fenil-alkil-csoport-
 tal ^{/pl. benzilcsoporttal/} és/vagy egy vagy több szénatomján alkil-, fenil-, fenil-
 alkil-csoporttal, halogénatommal, hidroxil-, alkoxi-, fenil-
 -alkoxi- vagy oxocsoporttal helyettesítve és részlegesen te-
 litett lehet. A fenti heteroarends csoportok példáulként a
 2- vagy 3-pirrolil-, fenil-pirrolil /pl. 4- vagy 5-fenil-
 -pirrolil-/, 2-furil-, 2-tienil-, 2-imidasolil-, 2-, 3- vagy

4-piridil-, 2-, 3- vagy 5-indolil-, helyettesített 2-indolil-/pl. 1-metil-, 5-metil-, 5-metoxi-, 5-benziloxi-, 5-klór- vagy 4,5-dimetil-2-indolil-, 1-benzil-2-indolil-, 1-benzil-3-indolil-, 4,5,6,7-tetrahidro-2-indolil-, ciklopenta[γ]-3-pirrolil-, 2-, 3- vagy 4-kinolil-, 4-hidroxil-2-kinolil-, 1-, 3- vagy 4-isokinolil-, 1-oxo-1,2-dihidro-3-isokinolil-, 2-kinoxalinil-, 2-benzofuranil-, 2-benzoxazinil-, 2-benzotiazil-, benz[g]indol-2-il-, β -karbolin-3-il-csoportot stb. említjük meg.

A heterocorona-alifán szénhidrogén-csoportok közül az alábbiakat említjük meg: 2- vagy 3-pirrolil-metil-, 2-, 3-pirrolil-metil-, 2-, 3- vagy 4-piridil-metil-, 2-/2-, 3- vagy 4-piridil/-etil-, 4-imidazolil-metil-, 2-/4-imidazolil/-etil-, 2-indolil-metil-, 3-indolil-metil-, 2-/3-indolil/-etil-, 2-kinolil-metil-csoport stb.

A telített 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoportok gyűrűtagként legalább egy szénatomot, egy-három nitrogénatomot és adott esetben oxigén- vagy kénatomot tartalmaznak és a -CO- illetve -O-CO-, =N-CO-, =N-CS-, =N-CO-CO-, -SO₂- vagy =N-SO₂- csoportban egyik gyűrűszénatomjukkal kapcsolódnak. A heterociklus egyik szénatomján vagy egyik gyűrű-nitrogénatomján alkil-csoporttal /pl. metil- vagy etilcsoporttal/, fenil- vagy fenil-alkil-csoporttal /pl. benzilcsoporttal/ vagy egyik szénatomján hidroxil- vagy oxocsoporttal helyettesítve és/vagy két szomszédos szénatomján benzannellálva lehet. A fenti csoportok példaként a pirrolidin-3-il-, 4-hidroxil-pirrolidin-2-il-, 3-oxo-pirrolidin-2-il-, piperidin-2-il-, piperidin-3-il-, 1-metil-piperidin-4-il-, morfolin-2-il-, morfolin-3-il-, tiomorfolin-2-il-, tiomorfolin-3-

-il-, 1,4-dimetil-piperazin-2-il-, 2-indolinil-, 3-indolinil-, 1,2,3,4-tetrahidrekinol-2-il-, -3- vagy 4-il-, 1,2,3,4-tetrahidreiszekinol-1-, -3- vagy 4-il-, 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidreiszekinol-3-il-csoportot stb. említjük meg.

A karboxilcsoporton keresztül kapcsolódó aminosavak maradékai L-konfigurációjú természetesen α -aminosavakból származtathatók is. Az alábbi aminosavak is tekintetbe jöhetnek: a fenti aminosavak homológjai - azaz olyan aminosavak, amelyekben az aminosavlánc egy vagy két metilén-csoporttal hosszabb vagy rövidebb és/vagy egy metilén-csoport helyén hidrogénatom van jelen; helyettesített aromás α -aminosavak pl. helyettesített fenil-alanin vagy fenil-glicin, aholis a helyettesítő alkilcsoport /pl. metilén-csoport/, halogénatom /pl. fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom/; hidroxilcsoport, alkoxilcsoport /pl. metoxilcsoport/, alkaneiloxilcsoport /pl. acetoxilcsoport/, aminocsoport, alkil-amine-csoport /pl. metil-amine-csoport/, dialkil-amine-csoport /pl. dimetil-amine-csoport/, alkaneil-amine-csoport /pl. acetil-amine- vagy pivaleil-amine-csoport/, alkoxikarbenil-amine-csoport /pl. tercier butoxikarbenil-amine-csoport/, aril-metoxikarbenil-amine-csoport /pl. benziloxikarbenil-amine-csoport/ és/vagy nitrocsoport lehet, és az aminosav egyszerűen vagy többszörösen lehet helyettesítve; benzannellált fenil-alanin vagy fenil-glicin pl. α -naftil-alanin; vagy hidrogénezett fenil-alanin vagy fenil-glicin pl. ciklohexil-alanin vagy ciklohexil-glicin; 5- vagy 6-tagú gyűrűs benzannellált α -aminosavak pl. indolin-2-karbonsav vagy 1,2,3,4-tetrahidreiszekinolin-3-karbonsav; az oldalláncban levő karboxilcsoportot észterezett vagy amidált formában tartalmazó természetesen vagy homológ α -aminosavak, pl. alkil-észterek /pl. metoxikarbenil- vagy tercier butoxikarbenil-

-származékok/, karbamoil-, alkil-karbamoil- /pl. metil-karbamoil-/ vagy dialkil-karbamoil- /pl. dimetil-karbamoil/-származékok; az oldalláncban levő aminocsoportot acilozott formában tartalmazó származékok pl. alkanoil-amino- /pl. acetil-amino- vagy pivaloil-amino-/, alkoxikarbenil-amino- /pl. tercier butoxikarbenil-amino-/, vagy arilmetoxikarbenil-amino-származékok /pl. bensiloxikarbenil-amino-származékok/, az oldalláncban levő hidroxilcsoportot éteresített vagy észterezett formában tartalmazó származékok pl. alkoxi- /pl. metoxi-/, aralkoxi- /pl. bensiloxi-/, vagy ^{kis szénatomszámú} alkanoil-oxi-származékok /pl. acetoxi-származékok/; a fenti aminosavak epimerjei, azaz nemtermészetes D-konfigurációjú aminosavak. A fenti aminosavak közül az alábbiakat említjük meg: glicin, alanin, valin, norvalin, leucin, isoleucin, norleucin, szerin, homoszerin, treonin, metionin, cisztein, prolin, transz-3- és transz-4-hidroxiprolin, fenil-alanin, tirozin, 4-nitro-fenil-alanin, 4-amino-fenil-alanin, 4-klór-fenil-alanin, β -fenil-szerin, fenil-glicin, α -naftil-alanin, ciklohexil-alanin, ciklohexil-glicin, triptofán, indolil-2-karbonsav, 1,2,3,4-tetrahidroisokinolin-3-karbonsav, aszparaginsav, aszparagin, aminosav, aminomalonsav-monoamid, glutaminsav, glutaminsav-mono-tercier butil-észter, glutamin, N-dimetil-glutamin, hisztidin, arginin, lizin, N-tercier butoxikarbenil-lizin, δ -hidroxilizin, ornitin, N-pivaloil-ornitin, α , γ -diaminovajsav vagy α , β -diaminopropionsav stb. Az aminosav karboxilcsoporton keresztül kapcsolódó maradéka az /I/ általános képletű vegyület enzimatikus lebontással szembeni stabilitásának fokozása céljából ^{N-terminálisan} alkilcsoporttal /pl. metil- vagy etilcsoport/ helyettesítve lehet.

A dipeptid karboxilcsoporton keresztül kapcsolódó maradéka két fentemlitett aminosavból áll.

Az "acilozott aminosav" illetve "acilozott dipeptid" kifejezésen valamely karbonsav, szén-sav-fólsóster, adott esetben helyettesített karbamid- vagy tickarbaminsav, adott esetben N-helyettesített szál-amid, szulfonsav vagy adott esetben N-helyettesített amidoszulfonsav acilmaradék által az N-vég-csoporton helyettesített fentemlitett aminosavak illetve két fentemlitett aminosavból álló dipeptidok értendők.

A "gyógyászatiilag alkalmas sók" szerves vagy szervetlen savakkal /pl. só-sav, bróm-hidrogénsav, salétromsav, kén-sav, foszforsav, citromsav, hangyasav, maleinsav, ecetsav, bórsav, bórsav, metánsulfonsav, p-toluénsulfonsav stb/ képezett sók értendők. A sók a technika állása alapján, a sóképzéshez felhasznált vegyület tulajdonságainak figyelembevételével, a szakember kötelező tudásához tartozó módon állíthatók elő.

Az /I/ általános képletű vegyületek legalább három asszimmetriás szénatomot tartalmaznak és optikailag tisztá diastereomerek, diastereomerek keverékei, diastereomer racémátok vagy diastereomer racémátok keverékei alakjában lehetnek jelen. Találmányunk az /I/ általános képletű vegyületek összes formáinak előállítására kiterjed. A diastereomerek keverékeit, a diastereomer racémátokat és a diastereomer racémátok keverékeit szokásos módszerekkel /pl. oszlopkromatográfia, vékonyrétegekromatográfia, HPLC stb/ választhatjuk szét.

Előnyösek azok az /I/ általános képletű vegyületek, amelyekben R¹ jelentős hidrogénatom. R² előnyösen imidazol-2-il-, -imidazol-4-il- vagy tiazol-4-il-csoportot - különösen

előnyösen imidazol-4-il-csoportot - képvisel. Előnyűsek továbbá az R^3 helyén ciklohexil-metil-csoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek. R^4 előnyösen hidroxilcsoportot képvisel. Előnyűsek azok az /I/ általános képletű vegyületek, amelyekben R^5 alkilcsoportot /előnyösen 3-pentil-csoportot/, halogén-alkil-csoportot /előnyösen fluor-alkil-csoportot/, cikloalkilcsoportot /előnyösen ciklohexilcsoportot/ vagy alkenilcsoportot /előnyösen 3-penténil-csoportot/ képvisel. Az előnyös /I/ általános képletű vegyületekben n értéke 0 vagy 1, különösen előnyösen 1. Előnyűsek továbbá az A helyén /a/ általános képletű csoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek. R^6 előnyösen benzil- vagy helyettesített fenilcsoportot - különösen előnyösen helyettesítetlen fenilcsoportot - képvisel. R^7 jelentése előnyösen alkilkarbonil-alkil-, aminos-alkilkarbonil-alkil- helyettesített aminos-alkilkarbonil-alkil-, aminos-alkilsulfonil-alkil-, helyettesített aminos-alkilsulfonil-alkil- vagy alkilsulfonil-alkil-csoport, előszerzően alkilkarbonil-alkil- vagy alkilsulfonil-alkil-csoport, különösen előnyösen 1-4 szénatomos alkil-karbonil-metil- vagy 1-4 szénatomos alkilsulfonil-metil-csoport. Amennyiben A jelentése /b/ általános képletű csoport, Y előnyösen a fenil-alanin α -hez kapcsolódó kétértékű maradéknak N -végcsoportját jelenti. Z jelentése előnyösen $R^8-C-CO-$ képletű csoport vagy a fenti csoporttal acilozott α -amino-sav /előnyösen prolin/ maradéka. R^8 jelentése előnyösen adott esetben helyettesített telített legfeljebb 10 szénatomos alifás szénhidrogén-maradék vagy adott esetben helyettesített legfeljebb 18 szénatomos heterocarenás szénhidrogén-maradék, különösen előnyösen telített legfeljebb 6 szénatomos alifás szénhidrogén-maradék.

Fentiekből következően az /I/ általános képletű vegyületek különösen előnyös csoportját képezik azok a származékok, amelyekben R^1 jelentése hidrogénatom; R^2 jelentése imidazol-4-il-csoport; R^3 jelentése ciklohexil-metil-csoport; R^4 jelentése hidroxilcsoport; R^5 jelentése 3-pentil-, fluor-alkil-, ciklohexil- vagy 3-pentenil-csoport; n értéke 1; R^6 jelentése fenilcsoport; R^7 jelentése 1-4 szénatomos alkil-karbonil-metil- vagy 1-4 szénatomos alkilsulfonil-metil-csoport; Y jelentése fenil-alanin α -hoz kapcsolódó kétvegyértékű maradékának N -végcsoportja és Z jelentése $R^8-O-CO-$ csoport vagy a prolinnak a fenti csoporttal acilozott maradéka és R^8 jelentése telített legfeljebb 6 szénatomos alifás szénhidrogén-csoport.

Az /I/ általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői az alábbi származékok:

tercier butil- $/R/-2-[[[S/-\alpha-[[[S/-1-[[[1S,2S,4R/-1-
-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-4-etil-5-hexenil]-karbamoil]-
-2-imidazol-4-il-etil]-karbamoil]-fenetil]-karbamoil]-1-
-pirrolidin-karbonsav-tercier butil-észter;
/R/-2-[[[S/-\alpha-[[[S/-1-[[[1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-2-
-hidroxil-4-etil-hexil]-karbamoil]-2-imidazol-4-il-etil]-kar-
bamoil]-fenetil]-karbamoil]-1-pirrolidin-karbonsav-tercier
butil-észter;
/S/-N-[[[1S,2S,4R/-1-/ciklohexil-metil/-4-etil-2-hidroxil-5-
-hexenil]-\alpha-[[[R/-\alpha-[[[3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnam-
amid]-imidazol-4-propionamid;
/S/-\alpha-[[[S/-\alpha-[[[tercier butilsulfonil/-metil]-hidrocinnam-
amid]-N-[[[1S,2S,4R/-1-/ciklohexil-metil/-4-etil-2-hidroxil-5-
-hexenil]-imidazol-5-propionamid;$

c/ A helyén /h/ általános képletű csoportot, X helyén valamely adott esetben acilezett aminosav vagy adott esetben acilezett dipeptid karboxilcsoporton keresztül kapcsolódó egyértékű maradékát és R^4 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállításának esetén /mely képletben a többi szimbólum jelentése a fent megadott/, valamint, X helyén hidrogénatomot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületet /ahol a többi szimbólum jelentése a fent megadott/ egy adott esetben acilezett aminosavval vagy adott esetben acilezett dipeptiddel reagáltatunk; vagy

d/ olyan /I/ általános képletű vegyületek előállításának esetén, amelyekben A szabad aminos csoportot tartalmaz és/vagy R^4 aminos csoportot és/vagy R^2 imidazol-2-il-, imidazol-4-il- vagy pirazol-3-il-csoportot képvisel, az /I/ általános képletnek megfelelő olyan vegyületekből, amelyben A N-védett aminos csoportot tartalmaz és/vagy egy /V/ általános képletű vegyületekből /mely képletben R^{41} jelentése hidroxilcsoport vagy N-védett aminos csoport és R^{21} jelentése etil-, propil-, izopropil-, tiazol-4-il-, tien-2-il-, etoxikarbonil-, tercier butilkarbonil-metil-, benziloxikarbonil-metil-, tercier butoxi-csoport vagy adott esetben N-védett imidazol-2-il-, imidazol-4-il- vagy pirazol-3-il-csoport és a többi szimbólum jelentése a fent megadott, azaz a feltétellel, hogy R^{41} és R^{21} közül legalább az egyik N-védőcsoportot tartalmaz/ az N-védőcsoportot vagy -csoportokat lehasítjuk; és

e/ kívánt esetben diasztereomer racémátok keverékét a diasztereomer racémátokra vagy optikailag tiszta diasztereomerekre szétválasztjuk; és/vagy

f/ kívánt esetben egy diasztereomer-keveréket az optikailag tiszta diasztereomerekre szétválasztunk; és/vagy

g/ kívánt esetben egy kapott vegyületet gyógyszerilag alkalmas sóvá alakítunk.

As a/ eljárás szerinti aciliosítást önmagukban ismert módszerekkel végezhetjük el. Aciliosításként különösen aktívált savszármazékokat /pl. észtereket, vegyes észtereket, savhalogenzidákat, savanhidrideket vagy vegyes savanhidrideket/ alkalmazhatunk. A reakciót inert szerves oldószerben vagy oldószer-elegyben, kb. 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőfokon végezhetjük el. Oldószerként előnyösen aromás szénhidrogéneket /pl. benzolt, toluolt vagy xilolt/, klórozott szénhidrogéneket /pl. metilén-kloridot vagy kloroformot/, étere- ket /pl. dietil-étert, tetrahidrefuránt vagy diokánt/ stb. alkalmazhatunk. Amennyiben aciliosításként egy peptidot al- kalmasunk, a reakciót a peptidkémiaiban szokásos reakciókü- rülmények között, előnyösen kondenzálószer jelenlétében haj- thatjuk végre. Kondenzálószerként pl. HBTU /O-benzotriazolil- -N,N,N',N'-tetrametil-uronium-hexafluorofoszfát/, BOP [benzo- triazol-1-il-oxi-bis/dimetil-amino/ foszfenium-hexafluoro- foszfát], BOPC [bis/2-oxo-2-oxasolidinil/-foszfin-klorid], HOBt /N-hidroxibenzotriazol/, DEU /1,8-diazabicyklo[5.4.0]un- dec-7-én/, DCC /diklohexilkarbodiimid/, EDC [N-etil-N'- -/3-dimetil-amino-propil/-karbodiimid-hidroklorid/, Hunig- -bázis /etil-diisopropil-amin/ stb. alkalmazható. A reakciót előszerzően inert oldószerben vagy oldószer-elegyben, kb. 0-50 °C-os hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten végez- hetjük el. Oldószerként különösen előnyösen dimetil-formamid, metilén-klorid, acetonitril-, tetrahidrefurán stb. alkalmas- ható.

A b/ eljárás szerint a /III/ és /IV/ általános képletű vegyületek reakcióját ugyanosak a peptidkémiaiban önmagukban ismert módszerekkel hajthatjuk végre. Így a /II/ általános képletű vegyület és valamely peptid reagáltatása kapcsán ismertetett körülmények között végezhetünk. A /IV/ általános képletű vegyületek aktivált származékokként savhalogénidek, savanhidridek, vegyes anhidridek, észterek, vegyes észterek stb. alkalmazhatók.

A c/ eljárás szerint a Z helyén hidrogénatomot tartalmazó /I/ általános képletű vegyület és az adott esetben acilezett aminosav vagy adott esetben acilezett dipeptid reakcióját szintén a peptidkémiaiban önmagukban ismert módszerekkel hajthatjuk végre. A reakciót a /II/ általános képletű vegyület és valamely peptid reagáltatása kapcsán ismertetett körülmények között végezhetjük el.

A d/ eljárás szerint az N-védőcsoport(ok) lehasítását önmagukban ismert módon végezhetjük el. Az adott módszert a lehasítandó N-védőcsoport jellegétől függően választjuk meg. A védőcsoport lehasítását célszerűen savas vagy bázikus hidrolizissal hajthatjuk végre. A savas hidrolizist előnyösen ásványi sav /pl. hidrogén-klorid, bróm-hidrogénsav, trifluor-acetsav, kénsav, foszforsav stb/ inert oldószerezrel vagy oldószerez-eleggyel képezett oldatával hajthatjuk végre. Oldószereként előnyösen alkoholekat /pl. metanolt vagy etanolt/, éte-
reket /pl. tetrahidrefuránt vagy dioxánt/, klórozott szén-hidrogéneket /pl. metilén-kloridot/ stb. alkalmazhatunk. A bázikus hidrolizist alkálifém-hidroxidokkal vagy -karbonátokkal /pl. nátrium- vagy kálium-hidroxid vagy nátrium- vagy kálium-karbonát/, szerves aminokkal /pl. piperidin/ stb. vé-

geszhetjük el. Inert szerves oldószerként a savas hidrolízis kapcsán felsorolt oldószereket adhatjuk hozzá oldásküvetítőként. A reakció hőmérséklete savas és bázikus hidrolízis esetén kb. 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti érték, általában kb. 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőfokon dolgozhatunk. A tercier butoxikarbonil-csoportot célszerűen trifluor-ecetsavval vagy hangyasavval, inert oldószert jelenlétében vagy anélkül hasíthatjuk le. A Pmoc védőcsoportot célszerűen piperidinnel szobahőmérséklet körüli hőfokon távolíthatjuk el. A benziloxikarbonil-csoportot ünnagában ismert módon a fentiek szerint ismertetett savas hidrolízissel vagy hidrogénolitikus úton hasíthatjuk le.

A /II/ általános képletű kiindulási anyagok újak és előállításuk ugyancsak találmányunk tárgyát képezi. A /II/ általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely /III/ általános képletű vegyületet adott esetben N-metilezett hisztidinnel, leucinnal, norleucinnal, norvalinnal, tiazolidil-alaninnal, tienil-alaninnal, aszparaginsav-etil-észterrel, glutaminsav-tercier butil-észterrel, glutaminsav-benzil-észterrel vagy tercier butoxi-szerinnel reagáltatunk. A reakciót ugyancsak a peptidkémiaiban ismert és szokásos módszerekkel hajthatjuk végre, így a /II/ általános képletű vegyületek és dipeptidok reagáltatása kapcsán ismertetett körülmények között dolgozhatunk.

A /III/ általános képletű vegyületek szintén újak és előállításuk ugyancsak találmányunk tárgyát képezi. A /III/ általános képletű vegyületeket pl. oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely /VI/ vagy /VII/ általános képletű vegyületből /mely képletekben B jelentése amine-védőcsoport előnyösen

tercier butoxikarbonil- vagy benziloxikarbonil-csoport és R^{51} jelentése alkil-, cikloalkil-, alkenil-, aril- vagy heteroaril-csoport és R^3 és R^5 a fenti jelentésű/ az amino-védőcsoportot és adott esetben egyidejűleg az O-védőcsoportot lehasítjuk.

Az N-védőcsoport és adott esetben az O-védőcsoport lehasítását ugyancsak önmagukban ismert módszerekkel végezhetjük el, pl. inert oldószerben vagy oldószer-elegyben, kb. 0°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, valamely savval /pl. klór-hidrogénnel, trifluor-ecetsavval stb/. Oldószerként pl. étereket /pl. tetrahidrofuránt vagy diexánt/, alkoholekat /pl. metanolt/ vagy klórozott szénhidrogéneket /pl. metilén-kloridot stb/ alkalmazhatunk. A fenti reakciókörülmények között - mint már említettük - a /VII/ általános képletű vegyületekben levő exanolidin-gyűrű egyidejűleg felhasad.

A /IV/ általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert vegyületekkel analóg módon állíthatók elő.

A /VI/ és /VII/ általános képletű vegyületek szintén újak és előállításuk ugyancsak találmányunk tárgyát képezi.

A /VI/ általános képletű vegyületeket pl. a /VIII/ általános képletű vegyületek redukciójával állíthatjuk elő /mely képletben B, R^3 és R^{51} jelentése a fent megadott/.

A /VIII/ általános képletű kate-vegyületek redukcióját szintén önmagukban ismert módszerekkel végezhetjük el, így pl. komplex fém-hidriddel /pl. nátrium-bór-hidriddel stb/, inert oldószerben vagy oldószer-elegyben, kb. 0°C és szobahőmérséklet közötti hőfokon dolgozhatunk.

Az R^5 helyén alkil-, cikloalkil-, alkenil-, aril- vagy heteroaril-csoportot tartalmazó /VII/ általános képletű vegyületeket pl. a /VI/ általános képletű vegyületek és 2,2-di-

metoxi-propán p-toluolszulfonsav jelenlétében végrehajtott reakciójával állíthatjuk elő.

As R^5 helyén halogén-alkil-csoportot tartalmazó /VII/ általános képletű vegyületeket pl. oly módon állíthatjuk elő, hogy egy R^5 helyén alkenilcsoportot tartalmazó /VII/ általános képletű vegyületet redukativ illetve oxidativ esonelizisnek vessünk alá. A redukativ esonelizisnél kapott /IX/ általános képletű vegyületet /mely képletben R^8 , R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport és n értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 vagy 7, azaz a feltétellel, hogy a /XXIV/ általános részképletű csoport legfeljebb 8 szénatomot tartalmaz, és B, R^3 és n jelentése a fent megadott/ halogénészterrel történő reagáltatással R^5 helyén primer vagy szekunder halogén-alkil-csoportot tartalmazó /VII/ általános képletű vegyületté alakítjuk. Az oxidativ esonelizisnél kapott /X/ általános képletű vegyületet /mely képletben B, R^3 , R^8 , R^9 , n és m jelentése a fent megadott/ pl. diazometánnal történő reagáltatással a megfelelő /XI/ általános képletű metil-észterré alakítjuk /mely képletben B, R^3 , R^8 , R^9 , n és m jelentése a fent megadott/, majd a kapott metil-észtert valamely /XII/ általános képletű vegyülettel /mely képletben R^{11} jelentése alkilcsoport és W jelentése klór-, bróm- vagy jódatom, előnyösen brómatom/ Grignard-reakcióban reagáltatva egy /XIII/ általános képletű vegyületet nyerünk /mely képletben B, R^3 , R^8 , R^9 , R^{11} , n és m jelentése a fent megadott azaz a feltétellel, hogy a /XIV/ általános részképletű csoport legfeljebb 8 szénatomot tartalmaz/. A reakciót szintén üzemekben ismert módszerekkel hajthatjuk végre, így pl. inert oldószerben /pl. valamely éterben/, kb. 0 °C és kb. 50 °C közötti hőmérsékleten dolgozhatunk.

A /XIII/ általános képletű vegyület és halogénészter reakciója során R^5 helyén tercier halogén-alkil-csoportot tartalmazó /VII/ általános képletű vegyületet kapunk.

As /V/ általános képletű kiindulási anyagok újak és előállításuk ugyancsak találmányunk tárgyát képezi. As R^{21} helyén N-védett imidazol-2-il-, imidazol-4-il- vagy pirazol-3-il-csoportot tartalmazó /V/ általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely /III/ általános képletű vegyületet egy a /IV/ általános képletnek megfelelő, azonban R^2 helyén N-védett imidazol-2-il-, imidazol-4-il- vagy pirazol-3-il-csoportot tartalmazó vegyülettel vagy aktivált származékával reagáltatunk. A reakciót a peptidkémiaiban ünnegukban ismert módszerekkel, pl. a /XII/ és /IV/ általános képletű vegyületek reagáltatása kapcsán ismertetett körülmények között hajthatjuk végre.

As R^{41} helyén N-védett aminocsoportot tartalmazó /V/ általános képletű vegyületeket pl. oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely /XIV/ általános képletű vegyületet /mely képletben R^{42} jelentése N-védett aminocsoport és R^3 , R^5 és n jelentése a fent megadott/ egy /IV/ általános képletű vegyülettel reagáltatunk. A reakciót a /XII/ és /IV/ általános képletű vegyületek reagáltatása kapcsán ismertetett körülmények között hajthatjuk végre.

A /XIV/ általános képletű vegyületek szintén újak és előállításuk ugyancsak találmányunk tárgyát képezi. As R^5 helyén alkil-, cikloalkil-, alkenil-, aril- vagy heteroaril-csoportot tartalmazó /XIV/ általános képletű vegyületeket pl. oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely /VIII/ általános képletű vegyületet hidroxil-aminnal reagáltatunk, a kapott

/XV/ általános képletű vegyületet /mely képletben B , R^3 , R^{51} és n jelentése a fent megadott/ a megfelelő /XVI/ általános képletű aminos-vegyületté redukáljuk /mely képletben B , R^3 , R^{51} és n jelentése a fent megadott/, majd az aminoscsoportot egy /XVII/ általános képletű vegyület keletkezésé közben megvédjük /ahol B , R^3 , R^{42} , R^{51} és n jelentése a fent megadott/. A B-védőcsoportot a d/ eljárás kapcsán ismertetett körülmények között lehasítva a megfelelő /XIV/ általános képletű vegyületet nyerjük.

Az R^5 helyén halogén-alkil-csoportot tartalmazó /XIV/ általános képletű vegyületeket a fentiekben az R^5 helyén halogén-alkil-csoportot tartalmazó /VII/ általános képletű vegyületek előállításával kapcsolatban leírtakkal analóg módon a megfelelő, R^{51} helyén alkenilcsoportot tartalmazó /XVII/ általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő.

A /VIII/, /IX/, /X/, /XI/, /XII/, /XIII/, /XV/, /XVI/, /XVII/, /XVIII/, /XIX/, /XX/, /XXI/, /XXII/ és /XXIII/ általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert vegyületekkel analóg módon állíthatók elő.

A /III/, /IV/, /VI/ és /VII/ általános képletű vegyületeknek a /XVIII/ általános képletű vegyületekből kiinduló különböző előállítási eljárásait az I. reakciósémán foglaljuk össze. A reakciósémán R^{52} jelentése halogén-alkil-csoport. A részletesebb reakciókörülményekkel és további előállítási eljárásokkal kapcsolatban a példarészekre hivatkozunk.

Az /I/ általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag alkalmas sóik a renin nevű természetes enzim működését gátolják. A renin enzim a vesékből a vérbe jut, ott az angiotenzinogént az angiotenzin I nevű decapeptid keletkezésé közben

megbontja; utóbbi a tüdőben, vesékben és más szövetekben az angiotenzin II nevű oktapeptidre hasad. Az angiotenzin II a vérnyomást növeli, és pedig mind közvetlenül artériás összehúzódás által mind közvetett úton azáltal, hogy a mellékveséből felszabadítja a nátrium-ionokat visszatartó aldosteron hormont és ez az extracelluláris folyadéktérfogát megnövekedésével jár együtt. Az extracelluláris folyadéktérfogát növekedése az Angiotenzin II és ezen oktapeptid hasadásával képződő Angiotenzin III heptapeptid hatására vezethető vissza. A renin enzim aktivitását gátló szerek az Angiotenzin I keletkezését csökkentik és ennek következtében kevesebb Angiotenzin II képződik. A renin-gátlók vérnyomáscsökkentő hatásának közvetlen oka az aktív peptidhormon koncentrációjának csökkenése.

A renin-gátlók hatását az alábbi in vitro teszttel igazoljuk.

Testa humán reninnel végzett in vitro teszt

A tesztet Eppendorf csüvecsekben végessük el. Az inkubációs keverék az alábbi komponensekből áll:

- /1/ 100 μ l humán renin A-pufferben /0,1 mólos nátrium-foszfát oldat, pH 4; 0,1 % szarvasmarhaalbumint, 0,1 % nátrium-azidot és 1 millimól etiléndiamintetracetsavat tartalmaz/; és 2,3 μ g Angiotenzin I/ml/óra renin-aktivitásnak felel meg/;
- /2/ 145 μ l A-puffer;
- /3/ 30 μ l 10 μ mólos humán tetradekapeptid-renin-szubstrátum /hTD/ 10 millimól sósavban;
- /4/ 15 μ l dimetil-szulfexid gátlószerezrel vagy anélkül;
- /5/ 10 μ l 0,03 mólos vizes hidrexi-kinolin-szulfát-oldat.

A mintákat 3 órán át 37°C -en illetve 4°C -en inkubáljuk; 3-3 meghatározást végünk. Az angiotensin I termelés RIA-n keresztül történő mérése előljből /standard radio-immunoassay: Clinical Assay solid phase kit/ teszt csővecsként $2 \times 100 \mu\text{l}$ mintát alkalmazunk. A felhasznált antitestek kereszt-reaktivitási RIA szerint az alábbiak: Angiotensin 100 %; Angiotensin II 0,0013 %; hFD /Angiotensin I-Val-Ile-His-Ser-OM/ 0,09 %. Az Angiotensintermelést a 37°C -en és 4°C -en végzett kísérletek különbségéből határozzuk meg.

Az alábbi kontroll-vizsgálatokat végessük el:

- /a/ hFD-minták inkubálása 37°C -en és 4°C -en renin és gátló-szer nélkül. A kapott értékek különbsége adja az Angiotensin I alapértéket.
- /b/ hFD-minták inkubálása 37°C -en és 4°C -en reninrel, asen-ban gátlószer nélkül. A két érték különbsége adja az Angiotensin I termelés maximális értékét.

Minden minta esetében a mért Angiotensin I termelés alapértéket levonjuk. A maximális érték és az alapérték különbsége adja a renin által előidézett maximális szubstrátum-hidrolízis értékét / $\approx 100\%$ /.

Az eredményeket IC_{50} értékek formájában adjuk meg. Az IC_{50} érték a gátlószernek az enzimatiszus aktivitást 50 %-al gátló koncentrációja. Az IC_{50} értékeket logit-log plot alapján lineáris regressziós görbéből határozzuk meg.

A kapott eredményeket az I. táblázatban foglaljuk

össze:

I. táblázat

Teszt-vegyület	IC ₅₀ értékek μ mól/liter
A	0,0002
B	0,001
C	0,0042
D	0,001
E	0,0026
F	0,001
G	0,005

A-vegyület = /R/-2-[C]/3/- Δ -[C]/5/-1-[C]/15,25,4R/-1-
-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-4-etil-5-hexenil]-
-karbamoyl]-2-/imidazol-4-il-etil]-karbamoyl]-
-1-pirrolidin-karbonsav-tercier butil-észter;

B-vegyület = /R/-2-[C]/3/- Δ -[C]/5/-1-[C]/15,25/-1-/ciklo-
hexil-metil/-2-hidroxil-4-etil-hexil]-karbamoyl]-
-2-/imidazol-4-il-etil]-karbamoyl]-fenetil]-kar-
bamoyl]-1-pirrolidin-karbonsav-tercier butil-
-észter;

C-vegyület = /S/-[C]/15,25,4R/-1-/ciklohexil-metil/-4-etil-2-
-hidroxil-5-hexenil]- Δ -[C]/R/- Δ -/3,3-dimetil-2-
-exo-butyl/-hidrocinnamamid]-imidazol-4-propion-
amid;

D-vegyület = /S/-[C]/S/-[C]/tercier butilsulfenil/-metil]-
-hidrocinnamamid]-R-[C]/15,25,4R/-1-/ciklohexil-
-metil/-4-etil-2-hidroxil-5-hexenil]-imidazol-5-
-propionamid;

B-vagyület = tercier butil- $\left[\begin{array}{c} /S/-\alpha- \\ \left[\begin{array}{c} /S/-1- \\ \left[\begin{array}{c} /1S,2R \text{ vagy} \\ 2S/-3-ciklohexil-1-/ciklohexil- \\ -propil- \\ -benzil-2-imidazol-4-il- \\ -etil- \\ -kar- \\ -benzil-fenetil- \\ -karbonát; \end{array} \right] \end{array} \right] \end{array} \right]$

F-vagyület = /2R vagy S,3S/-3-/Deo-D-Pre-Phe-His-NH/-1,4-diciklohexil-2-butanol; és

G-vagyület = /S/-H- $\left[\begin{array}{c} /1S,2S/-1-/ciklohexil- \\ -etil/-4-etil-4- \\ -fluor-2-hidroxil- \\ -benzil- \\ -\alpha- \\ \left[\begin{array}{c} /R/-\alpha- \\ /3,3-dimetil- \\ -2-oxo-butil- \\ -hidrocinnamimid- \\ -imidazol-4-pro- \\ -pionamid. \end{array} \right] \end{array} \right]$

As /I/ általános képletű vegyületeket és gyógyászati-
lag alkalmas sóikat a gyógyászatban alkalmazhatjuk. A gyógy-
ászati készítmények enterálisan pl. orálisan /pl. tabletták,
bevenetes tabletták, draszták, kemény- és lágyzselatinkapszu-
lák, oldatok, emulziók vagy szuszpenziók/, nasálisan /pl.
spray/, rektálisan /pl. kúpok/ vagy parenterálisan /pl. intra-
muskulárisan vagy intravénán, mint pl. injekciós oldatok/
adagolhatók.

A tablettákat, bevenetes tablettákat, drasztákat és
keményzselatinkapszulákat oly módon állíthatjuk elő, hogy a
hatóanyagot inert szorvetlen vagy szerves excipienssekkel
összekeverjük. A tabletták, draszták és keményzselatinkapszulák
excipiensként pl. laktózt, kukoricakeményítőt vagy szármasé-
knit, talkumot, sztearinsavat vagy sóit stb. tartalmazhatnak.

A lágyzselatinkapszulák készítésénél excipiensként pl.
művényi olajokat, viaszokat, szíreket, félszilárd és folyékony
poliolekat stb. alkalmazhatunk.

As oldatok és szirupok excipiensként pl. vizet, poli-
olekat, szacharózt, invertcukrot, glükózt stb. tartalmazhatnak

As injekciós oldatok készítésénél excipientsként pl. vizet, alkoholt, polietilént, glicerint, növényi olajokat stb. alkalmazhatunk.

A kúpok excipientsként pl. természetes vagy keményített olajokat, viaszokat, zsírokat, félfolyékony vagy folyékony polietilént stb. tartalmazhatnak.

A gyógyászati készítmények továbbá konzerválószerket, oldáshésvetítőket, viszkozitásnövelő adalékokat, stabilizáló-, nedvesítő-, emulgeáló-, édesítőszerket, színezőanyagokat, aromanyagokat, az oxidációs folyamatot előidéző sókat, puffereket, bevonatanyagokat vagy antioxidánsokat és kívánt esetben gyógyászatiilag értékes további anyagokat tartalmazhatnak.

As /I/ általános képletű vegyületeket és gyógyászatiilag alkalmas sóikat magasvérnyomás és szívbetegségek kezelésére illetve megelőzésére alkalmazhatjuk. A dózis tág határok között belüli változtatható és természetesen az adott eset körülményeitől függően kerül meghatározásra. A napi orális dózis általában kb. 3 mg és kb. 3 g közötti érték, előnyösen kb. 10 mg és kb. 1 g közötti érték, ^{különösen előnyösen kb. 300 mg} A fenti dózist egy-három részletben adhatjuk be. A fenti tartomány felső határánál szükség esetén nagyobb dózist is kezelhetünk. Gyermekek dózisa általában a felnőtt dózis fele.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátozzuk.

A példákban alkalmazott rövidítések jelentése a következő:

Boc	= terciar butylikarbenil;
Fmoc	= 9-fluorenilmetylikarbenil;
H-His-OH	= L-histidin;
H-Phe-OH	= L-fenil-alanin;
H-D-Pro-OH	= D-prolin;
H-Phe-His-OH	= N-[α -(2-amine-3-fenil-propil)-L-histidin;
/Phe-His-NH/	= L-fenilalanil-L-histidin-amide;
/Fmoc/ ₂ His-OH	= N- α -N-in-Di-Fmoc-L-histidin.

1. példa

227 mg /0,5 millimól/ /2/- α -amino-N- $\square$ /18,2R vagy 8/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-3-fenil-propil $\square$ -imidazol-4-propionamid-dihidroklorid és 2 ml dimetil-formamid oldatában keverés és argon-bevezetés közben 0 °C-on a megadott sorrendben egymásután 151 mg N-metil-morfolint, 146 mg Boc-Phe-OH-t és 208 mg HBTU-t adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni és a pH-t N-metil-morfolinnal 8,5-re állítjuk be. A reakcióelegyet két órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük és szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, a szerves extraktumot vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szűritjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó barna olajat kovasavszélen kromatografáljuk és 95:5 arányú etil-acetát/metanol eleggyel eluáljuk. Fehér szilárd anyag alakjában 128 mg tercier butil- $\square$ /3/- α - $\square$ /8/-1- $\square$ /18,2R vagy 8/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-3-fenil $\square$ -karbamoil $\square$ -2-imidazol-4-il-etil $\square$ -karbamoil $\square$ -fenetil $\square$ -karbamátot kapunk. Op.: 91-93 °C /éteres átkristályosítás után/. MS: 632 /M+H/⁺. Kitermelés: 41 %.

A kiindulási anyagként felhasznált /2/- α -amino-N- $\square$ /18,2R vagy 8/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-3-fenil-propil $\square$ -imidazol-4-propionamid-dihidrokloridot a következőképpen állítjuk elő:

1,45 /g-atom/ magnéziumforgács és 15 ml vízmentes éter szuszpenzióját keverés és argon-átvezetés közben 10,26 g /0,06 millimól/ benzil-bromid és 50 ml éter oldatával cseppenként olyan ütemben elegyítjük, hogy a reakcióelegy minden forrásban maradjon /35 perc/. Az adagolás befejezése után a

reakcióelegyet 3 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett addig forraljuk, míg a magnéziumforgács teljes mennyisége feloldódik. A reakcióelegyet -60°C -ra hűtjük, majd 4,82 g /19 millimól/ 2-tercier butoxikarbenilamine-3/8/-ciklohexil-propil-aldohid $\left[\text{est a vegyületet J. Bogen és toni: J. Med. Chem. 28, 1779 /1985/ által leírt eljárással állítjuk elő} \right]$ oldatával cseppenként elegyítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, majd 0°C -ra hűtött telített ammónium-klorid-oldatba öntjük. A vises fázist éterrel többször extraháljuk és az egyesített éteres extraktumokat telített ammónium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szűrjük és vákuumban bepároljuk. Az olajos maradékot kovácsagólon végzett kromatográfiával és 4:1 arányú metilén-klorid/etil-acetát eleggyel végrehajtott elúdlással tisztítjuk. Hexánes kristályosítás után 2,295 g terciar butil- $\left[\right]$ /13,2R-vagy 3/-1/-ciklohexil-metil/-2-hidroxil-3-fenil-propil $\left[\right]$ -karbamátot kapunk. Kitermelés 31,5 %. A fehér kristályos anyag 91°C -on olvad.

500 mg /1,4 millimól/ terciar butil- $\left[\right]$ /13,2R-vagy 3/-1/-ciklohexil-metil/-2-hidroxil-3-fenil-propil $\left[\right]$ -karbamátot 5 ml 4,6 M metanoles klór-hidrogénben 2 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Az oldószerrel vákuumban eltávolítjuk. A maradék hexánes kristályosítása után fehér szilárd anyag alakjában 369 mg /R vagy 3/- α - $\left[\right]$ /3/-1-amino-2-ciklohexil-etil $\left[\right]$ -2-fenil-etanol-hidrokloridot kapunk, $\text{op.: } 137-142^{\circ}\text{C}$, kitermelés 93 %.

A jelen példa 1. bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 1,42 g /5 millimól/ /R vagy 3/- α - $\left[\right]$ /3/-1-amino-2-ciklohexil-etil $\left[\right]$ -2-fenil-etanol-hidroklorid és 1-/tercier

butoxikarbenil/-N-/tercier butoxikarbenil/-L-hisztidin reakciójával szintelen kristályok alakjában 2,11 g terciar butil-
- $\square$ /S/-2- $\square$ 1-/tercier butoxikarbenil/-imidazol-4-il $\square$ -1-
- $\square$ $\square$ /1S,2R vagy S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-3-fenil-
-propil $\square$ -karbamoil $\square$ -etil $\square$ -karbamátot állítunk elő. Kitermelés
72 %. Op.: 98-105 °C /hexánból/. MS: 585 /M+H⁺.

1 g /1,7 millimól/ terciar butil- $\square$ /S/-2- $\square$ 1-/tercier butoxikarbenil/-imidazol-4-il $\square$ -1- $\square$ $\square$ /1S,2R vagy S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-3-fenil-propil $\square$ -karbamoil $\square$ -etil $\square$ -karbamátot 5 ml 4,8 n diexánes klór-hidrogénben argon-atmoszférában 6 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A reakcióelegyet szárazrapároljuk. A kapott /2/- α -amino-N- $\square$ /1S,2R vagy S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-3-fenil-propil $\square$ -imidazol-4-propionamid-dihidrokloridot a következő lépésben további tisztítás nélkül használjuk fel.

2. példa

Az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon /S/- α -amino-N- $\square$ /1S,2R vagy S/-3-/ciklohexil-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-propil $\square$ -imidazol-4-propionamid-dihidroklorid és /R/- α -/ β -valleil-metil/-hidrofahéjsav /lásd a 184 550 sz. európai szabadalmi bejelentés/ reakciójával fehér szilárd anyag alakjában /S/-N- $\square$ /1S,2R vagy S/-3-/ciklohexil-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-propil $\square$ - α - $\square$ /R/- α -/ β , β -dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid $\square$ -imidazol-4-propionamidot állítunk elő. Kitermelés 40 %. Op.: 164-165 °C $\square$ etil-acetát/isopropil-éter elegyből $\square$.

A kiindulási anyagként felhasznált /S/- α -amino-N- $\square$ /1S,2R vagy S/-3-/ciklohexil-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-

-propil]-imidazol-4-propionamid-4-hidrokloridét a következőképpen állítjuk elő:

4,7 g /13,5 millimól/ tercier butil- $\square$ /1S,2R vagy S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-3-fenil-propil]-karbamátot 100 ml metanollal képezett oldatában 5 g 5 %-os nátrium/alumínium-oxid jelenlétében szobahőmérsékleten és 350 kPa nyomáson hidrogénezünk. A katalizátort leesszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Fehér hab alakjában 4,7 g tercier butil- $\square$ /1S,2R vagy S/-3-ciklohexil-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-propil]-karbamátot kapunk. A terméket a következő lépésben további tisztítás nélkül használjuk fel. Kitermelés 98 %. MS: 298 /N-isobutilidén/ 226 /N - ciklohexiletanol/.

4,0 g /11 millimól/ tercier butil- $\square$ /1S,2R vagy S/-3-ciklohexil-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-propil]-karbamát, 10 ml etil-acetát és 20 ml 2,5 N etil-acetátes klór-hidrogén oldatát argon-átvezetés közben 2 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Az oldószeret vákuumban eltávolítjuk. A kapott kristályos maradék éter-mexán elegyből történő átkristályosítás után színtelen kristályok alakjában 2,42 g /2R vagy S/-3-amino-1,4-diciklohexil-2-butanol-hidrokloridét kapunk, kitermelés 76 %, op.: 188-190 °C.

Az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon 2 g /7 millimól/ /2R vagy S/-3-amino-1,4-diciklohexil-2-butanol-hidroklorid és 1-/tercier butoxikarbenil/-N-/tercier butoxikarbenil/-L-hisztidin reakciójával színtelen folyadék alakjában 0,80 g tercier butil-4- $\square$ /S/-2-1-tercier butoxi-formamide/-2- $\square$ /1S,2R vagy S/-3-ciklohexil-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-propil]-karbamát]-etil]-imidazol-1-karboxilátot /kitermelés 19,4 %/ és színtelen hab alakjában 3,0 g

/kitermelés 72,6 %/ megfelelő diasztereomer-keveréket kapunk. A kapott tercier butil-4- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] / S / -2-1$ -tercier butoxi-formamide/-2- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] / 1S, 2R$ vagy $S / -3$ -ciklohexil-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-propil $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -karbamoyl $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -etil $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -imidazol-1-karboxilátot a következő lépésben további tisztítás nélkül használjuk fel.

As 1. példában ismertetett eljárással analóg módon a Boc-védőcsoport lehasításával fehér szilárd anyag alakjában $S / -\alpha$ -amino-N- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] / 1S, 2R$ vagy $S / -3$ -ciklohexil-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-propil $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -imidazol-4-propionamid-dihidroklorid $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -et állítunk elő, kitermelés 73 %. Op.: 196-198 °C /bomlás; etil-acetátból/.

3. példa

As 1. példában ismertetett eljárással analóg módon $S / -\alpha$ -amino-N- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] / 1S, 2R$ vagy $S / -3$ -ciklohexil-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-propil $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -imidazol-4-propionamid-dihidroklorid és Boc-Phe-OH reakciójával fehér szilárd anyag alakjában tercier butil- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] / S / -\alpha$ - $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] / S / -1$ - $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] / 1S, 2R$ vagy $S / -3$ -ciklohexil-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-propil $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -karbamoyl $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -2-imidazol-4-il-etyl $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -karbamoyl $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -fenetyl $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -karbamátot állítunk elő. Kitermelés 49 %, op.: 183-184 °C /hexánból/. MS: 638 /M+H/⁺.

4. példa

As 1. példában ismertetett eljárással analóg módon tercier butil $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] / S / -\alpha$ - $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] / S / -1$ - $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] / 1S, 2R$ vagy $S / -3$ -ciklohexil-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-propil $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -karbamoyl $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -2-imidazol-4-il-etyl $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -karbamoyl $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -fenetyl $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -karbamátból a Boc-védőcsoportot lehasítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában $/2R$ vagy $2S, 3S / -1, 4$ -diciklohexil-3-/Phe-His-NH/-2-butanolt állítunk elő. Kitermelés 86 %, op.: 193-195 °C /bomlás; éterből/. MS: 538 /M+H/⁺.

5. példa

As 1. példában ismertetett eljárással analóg módon /2R vagy 2S,3S/-1,4-diciklohexil-3-/Pho-His-NH/-2-butanol és Boc-D-Pro-OH reakciójával fehér szilárd anyag alakjában /2R vagy S,3S/-3-/Boc-D-Pro-Pho-His-NH/-1,4-diciklohexil-2-butanolat állítunk elő. Kitermelés 40 %. Op.: 131-133 °C [etil-acetát/hexán]. MS: 735 /M+H/⁺.

6. példa

As 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, /S/- α -amino-N-[1S,2R vagy S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-fenetil]-imidazol-4-propionamid és /R/- α -pivaloil-metil/-hidroxifélsav reakciójával /S/-N-[α S, β R vagy S/- α -/ciklohexil-metil/- β -hidroxifenetil]- α -[R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid]-imidazol-4-propionamidot állítunk elő, fehér szilárd anyag alakjában. Kitermelés 22 %. Op.: 95 °C [benzén; etil-acetát/hexán]. MS: 601 /M+H/⁺. [A kiindulási anyagként felhasznált /S/- α -amino-N-[1S,2R vagy S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-fenetil]-imidazol-4-propionamidot as 1. példában ismertetett eljárással analóg módon a következőképpen állítjuk elő:

2-tercier butoxikarbenilamine-3/S/-ciklohexil-propil-aldehidet fenil-magnézium-bromiddal Grignard-reakcióban reagáltatva fehér szilárd anyag alakjában 34 %-os kitermeléssel terciér butil-[α S/- α -/ciklohexil-metil/- β -hidroxifenetil]-karbamátot állítunk elő, op.: 108 °C /hexánból/, MS: 260 /N-tercier butoxi/, 226 /N-benzilalkohol/. A Boc-védőcsoportot lehasítva fehér szilárd anyag alakjában 87 %-os kitermeléssel α -[S/-1-amino-2-ciklohexil-etil]-benzilalkohol-hidrokloridot állítunk elő, op.: 172 °C /hexánból/, MS: 234 /M+H/⁺. Ezt a

7. 0614a

A kiindulási anyagként felhasználált /8/- α -amino-N-
-[2-ciklohexil-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-etil]-imidazol-
-4-propionamid-hidroklorid /2:5/ a következőképpen állítható
elő:

Tercier butil- $\left[\begin{array}{c} \text{CS} \\ \text{---} \end{array} \right] \text{-} \alpha \text{-} / \text{ciklohexil-metil-} \beta \text{-hidroxil-} \text{fenetil} \text{---} \text{karbamátot a 2. példában ismertetett eljárással analóg módon katalitikusan hidrogénezünk. A szintelen hab alakjában kapott tercier butil-1-} \left[\begin{array}{c} \text{1S, 2R} \\ \text{---} \end{array} \right] \text{ vagy 8-2-ciklohexil-1-} / \text{ciklohexil-} \text{---} \text{metil-2-hidroxil-etil} \text{---} \text{karbamátból } \left[\begin{array}{c} \text{---} \end{array} \right] \text{ kitermelés 93 \%, MS: 266}$

/N-tercier butoxi/, 226 /N-ciklohexilmetanol/ a Boc-védőcsoportot sósavval dioxánban az 1. példában leírt módon lehasítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában 90 %-os kitermeléssel /1R vagy 3,2S/-2-amino-1,3-diciklohexil-1-propanol-hidreklorid^{ot} kapunk, op.: 212 °C /hexánból/. Ezt a vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon 1-/tercier butoxikarbonil/-N-/tercier butoxikarbonil/-1-hisztidinnel reagáltatva 70 %-os kitermeléssel szintelen hab alakjában terciér butil-[-/S/-2-[-1-/tercier butoxikarbonil/-imidazol-4-il]-1-[-/1S,2R vagy 3/-2-ciklohexil-1-/ciklohexil-metil/-etil]-karbamoil]-etil]-karbamátot kapunk, MS: 577 /M+H/⁺, amelyből a Boc-védőcsoportot lehasítva 72 %-os kitermeléssel fehér szilárd anyag alakjában /S/-α-amino-N-[-/2-ciklohexil-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-etil]-imidazol-4-propionamid-hidreklorid^{ot} /2:5/ kapunk, op.: 175 °C /bomlás; hexánból/. MS: 358 /M-H₂O/.

6. példa

Az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon /S/-α-amino-N-[-/2-ciklohexil-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-etil]-imidazol-4-propionamid-hidreklorid /2:5/ és Boc-Phe-OH reakciójával fehér szilárd anyag alakjában 20 %-os kitermeléssel terciér butil-[-/S/-α-[-/S/-1-[-/2-ciklohexil-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-etil]-karbamoil]-2-imidazol-4-il-etil]-karbamoil]-fenetil]-karbamátot állítunk elő. Op.: 124-127 °C /etil-acetát és hexán elegyéből/, MS: 624 /M+H/⁺.

A kiindulási anyagként felhasználált /S/-α-amino-N-[-/2-ciklohexil-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-etil]-imidazol-4-propionamid-hidreklorid^{ot} /2:5/ a következőképpen állítjuk elő:

2-tercier butoxikarbonilamino-3/8/-ciklohexil-propil-aldehidet ciklohexil-magnésium-bromiddal Grignard-reakcióban reagáltatunk. A színtelen olaj alakjában 59 %-os kitermeléssel kapott terciér butil-2[-/ciklohexil-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-etil/-karbanátból [-diasztereómer-keverék;

MS: 284 /M-isobutilidém/, 226 /M-ciklohexilmetanol/] a Boc-védőcsoportot dioxánban sósavval lehasítva 57 %-os kitermeléssel a 2-amino-1,3-diciklohexil-1-propanol-hidroklorid diasztereómer-keverékét nyerjük, op.: 191-198 °C /hexánból/;

MS: 240 /M+H/⁺, 156 /M-ciklohexán/, 136 /M-ciklohexilmetanol/.

Est a terméket 1-/tercier butoxikarbonil/-N-/tercier butoxikarbonil/-L-hisztidinnel reagáltatva fehér hab alakjában 48 %-os kitermeléssel terciér butil-[-/8/-2-[-1-/tercier butoxikarbonil/-imidazol-4-il]-1-[-/2-ciklohexil-1-/ciklohexil-metil/-etil]-karbamoil]-etil]-karbanátot kapunk, MS: 577 /M+H/⁺. A kapott termékből a Boc-védőcsoportot lehasítjuk és így módon /8/- α -amino-N-[-/2-ciklohexil-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-etil]-imidazol-4-propionamid-hidrokloridot /2:5/ kapunk, fehér szilárd anyag alakjában, 72 %-os kitermeléssel, op.: 175 °C /bomlás; hexánból/. MS: 377 /M+H/⁺.

9. példa

740 mg /1 millimól/ /8/-N-[-/18,28/-1-/ciklohexil-metil/-4-etil-4-fluor-2-hidroxi-hexil]- α -[-/R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid]-1-/tercier butoxikarbonil/-imidazol-4-propionamidot 10 ml metanolban oldunk, majd 10 mg kálium-karbonátot adunk hozzá, a reakcióelegyet másfél órán át szobahőmérsékleten keverjük, és bepároljuk. A maradékot 50 g kovasavgélen kromatografáljuk és 1000:50:1 arányú

kloroform-etanol-ammónia eleggyel eluáljuk. Olaj alakjában 57 mg /R/-N-[13,2S/-1-/ciklohexil-metil/-4-etil-4-fluor-2-hidroxi-hexil]- α -[R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid/-imidazol-4-propionamidot /kitermelés 9 %/ és hab alakjában 317 mg epimer /S/-[13,2S/-1-/ciklohexil-metil/-4-etil-4-fluor-2-hidroxi-hexil]- α -[R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid/-imidazol-4-propionamidot /kitermelés 50 %/ kapunk. MS /mindkét esetben/ r 627 /M+H/⁺.

A kiindulási anyagként felhasznált /S/-N-[13,2S/-1-/ciklohexil-metil/-4-etil-4-fluor-2-hidroxi-hexil]- α -[R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid/-1-/tercier butoxikarbonil/-imidazol-4-propionamidot a következőképpen állítjuk elő:

0,95 g /2,9 millimól/ terciér butil-[13,2S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-3-/metoxikarbonil/-propil]-karbamátot /est a vegyületet a 0 165 226 sz. európai szabadalmi bejelentésben leírt módon állítjuk elő/ 20 ml dimetoxi-propánban, 50 mg /0,2 millimól/ p-toluolsulfonsav jelenlétében szobahőmérsékleten 24 órán át keverünk. A reakcióelegyet 3x150 ml éterrel extraháljuk, az éteres extraktumokat nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 80 g kevasavgélre kromatografáljuk és 9:1 arányú toluol/etil-acetát eleggyel eluáljuk. 900 mg /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5-[metoxikarbonil/-metil]-2,2-dimetil-3-oxasolidin-karbonsav-tercier butil-észtert kapunk, kitermelés 84 %, MS: 370 /M+H/⁺.

850 mg /2,3 millimól/ /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5-[metoxikarbonil/-metil]-2,2-dimetil-3-oxasolidin-karbonsav-tercier butil-észter és 15 ml tetrahidro-

furán oldatát szobahőmérsékleten 559 mg /23 g-atom/ magnéziumforgácsból és 1,72 ml /23 millimól/ etil-bromidból 15 ml tetrahidrofuranban elkészített Grignard-oldathoz csepegtetjük. A reakcióelegyet másfél órán át szobahőmérsékleten keverjük tovább, majd jég és ammónium-klorid-oldat elegyébe öntjük és 3x150 ml éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumokat 70 ml vízzel mossuk, egyesítjük, szárítjuk és bepároljuk. A visszamaradó olajat /680 mg/ 30 g kovásvágyó kromatografáljuk és 95:5 arányú toluol/etil-acetát eleggyel eluáljuk. Olaj alakjában 600 mg /43,58/-4-/ciklohexil-metil/-5-/2-hidroxil-2-ethyl-butyl/-2,2-dimetil-5-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észtert kapunk, kitermelés 66 %, MS: 398 /M+H/⁺.

580 mg /1,45 millimól/ /43,58/-4-/ciklohexil-metil/-5-/2-hidroxil-2-ethyl-butyl/-2,2-dimetil-5-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észter és 2 ml metilén-klorid oldatát argon-atmoszférában -78 °C-on 0,53 ml /4,38 millimól/ dietilaminokéntrifluorid és 1 ml metilén-klorid oldatához csepegtetjük. A reakcióelegyet 5 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük, majd metilén-klorid és víz keverékét megosztjuk, a szerves fázist vízzel egyszer mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 70 g kovásvágyó kromatografáljuk és 98:2 arányú toluol/-etil-acetát eleggyel eluáljuk. 500 mg olajat kapunk, amelyet a következő lépésnél közvetlenül felhasználunk.

500 mg fenti olajat szobahőmérsékleten és argon-atmoszférában 2,5 ml 4 móles metilén-kloridos klór-trimetil-szilán oldattal és 7,5 ml 4 móles metilén-kloridos fenol-oldattal elkeverünk. A reakcióelegyet jégre öntjük és 2x150 ml metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves extraktumokat

70 ml víssel és 70 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A visszamaradó olajat /1,66 g/ 70 g kovássavgélén kromatografáljuk és 20:1:0,1 arányú metilén-klorid/metanol/ammónia eleggyel eluáljuk. Fehér szilárd anyag alakjában 177 mg / α S, β S/- β -amino- α -/2-etil-2-fluor-butyl/-ciklohexil-propionolt kapunk, MS: 261 /M+H⁺.

167 mg /0,64 millimól/ / α S, β S/- β -amino- α -/2-etil-2-fluor-butyl/-ciklohexil-propionol és 345 mg /0,71 millimól/ 1-/tercier butoxikarbonil/-N- $\square$ /R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamoyl]-L-hisztidin 10 ml dimetil-formamidben képezett oldatához egymásután 0,1 ml /0,71 millimól/ trietil-amint, 116 mg /0,71 millimól/ HOBT-t és 289 mg /0,71 millimól/ HBTU-t adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd jég és 70 ml 2 n nátrium-hidrogén-karbonát-oldat elegyébe öntjük és 3x150 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat jég és 70 ml telített ammónium-klorid-oldat elegyével egyszer, majd 70 ml 2 n nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 70 ml telített nátrium-klorid-oldattal egyszer-ször mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. 740 mg nyers /S/-N- $\square$ /1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-4-etil-4-fluor-2-hidroxi-hexil]- α - $\square$ /R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamido]-1-/tercier butoxikarbonil/-imidazol-4-propionamidet kapunk, amelyet a következő lépésben közvetlenül, további tisztítás nélkül használjuk fel.

Az ugyancsak kiindulási anyagként felhasznált 1-/tercier butoxikarbonil/-N- $\square$ /R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamoyl]-L-hisztidint a következőképpen állítjuk elő:

3,0 g /12 millimól/ /R/- α -pivaloöl-metil/-hidrofa-
hészav és 2,66 g /11 millimól/ L-hisztidin-metil-észter-di-
hidroklerid 340 ml dimetil-formamiddal képesett szuszpenzió-
jához szobahőmérsékleten és nitrogén-atmoszférában 3,45 g
/34 millimól/ trietil-amint és 4,58 g /12 millimól/ HBTU-t
adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük,
majd magasvákuumban bepároljuk. A maradékot 500 ml etil-ace-
tátban oldjuk és egymásután 100 ml vízzel, 3x100 ml telített
nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 100 ml telített nátrium-
-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát fe-
lett száritjuk és vákuumban bepároljuk. A sárgás nyersanyagot
kavasavgélén kromatografáljuk és 95:5 arányú, 0,1 % ammóniát
tartalmazó metilén-klorid/metanol eleggyel eluáljuk. Szintelen
hab alakjában 3,6 g N- $\square$ /R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-
-hidrocinnamoil]-L-hisztidin-metil-észtert kapunk, MS: 399
/M/⁺.

3,56 g /8,9 millimól/ N- $\square$ /R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-
-butil/-hidrocinnamoil]-L-hisztidin-metil-észter, 9,36 ml 1 n
nátrium-hidroxid-oldat és 50 ml metanol oldatát 15 órán át
szobahőmérsékleten keverjük, majd hidegen vákuumban bepároljuk.
A maradékot 70 ml dioxánban és 30 ml vízben oldjuk, szobahő-
mérsékleten 2,95 g /13,5 millimól/ di-tercier butil-dikarbonát
oldatát csepegtetjük hozzá, és a reakcióelegyet szobahőmérsék-
leten 15 órán át keverjük. A reakcióoldatot oly módon dolgoz-
zuk fel, hogy vákuumban térfogatának kb. egyharmadára bepárol-
juk, majd 200 ml etil-acetáttal hígítjuk. Ezután 50 ml jéges-
vizet adunk hozzá, majd a reakcióelegy pH-ját 2,5-re állítjuk
be és a vizet fázist szilárd nátrium-kloriddal telítjük. A
vizes fázist etil-acetáttal kétszer extraháljuk, az egyesített

etil-acetátos fázisokat nátrium-szulfát felett adritjuk és bepároljuk. A kapott nyerste-terméket kovasavgyálon kromatogra-fáljuk és 95:5 arányú, 0,1 % ecetsavat tartalmazó metilén-klorid/metanol eleggyel eluáljuk. Szintelen per alakjában 3,5 g 1-/tercier butoxikarbenil/-N- $\square$ /R/- α - $\square$ /3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamoi $\square$ -L-hisztidint kapunk, MS: 486 /M+H/⁺.

10. példa

200 mg /0,3 mol/ bensil- $\square$ /S vagy R/-1- $\square$ /S/-2-ciklohexil-1- $\square$ /S/- α - $\square$ /R/- α - $\square$ /3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamoi $\square$ -imidazol-4-propionamido $\square$ -etil $\square$ -2-etil-butil $\square$ -karbamátot 30 ml metanolban 10 mg 10 %-os palládium-szén katalisátor jelenlétében szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson 8 óráig át hidrogénezünk. A hidrogénfelvételi befeje-zés után a katalisátort kiszűrjük és a szűrtet vákuumban bepároljuk. Szilárd anyag alakjában 163 mg /S/-N- $\square$ /1S,2S vagy R/-2-amino-1-/ciklohexil-metil/-3-etil-pentil $\square$ - α - $\square$ /R/- α - $\square$ /3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamido $\square$ -imidazol-4-propionamidet kapunk, kitermelés 100 %, MS: 594 /M+H/⁺.

A fenti eljárással analóg módon 50 mg bensil- $\square$ /R vagy S/-1- $\square$ /S/-2-ciklohexil-1- $\square$ /S/- α - $\square$ /R/- α - $\square$ /3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamido $\square$ -imidazol-4-propionamido $\square$ -etil $\square$ -2-etil-butil $\square$ -karbamátot 15 ml metanolban 5 mg 10 %-os pal-ládium-szén katalisátor jelenlétében hidrogénezünk. Hab alak-jában 40 mg /S/-N- $\square$ /1S,2R vagy 2S/-2-amino-1-/ciklohexil-metil/-3-etil-pentil $\square$ - α - $\square$ /R/- α - $\square$ /3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamido $\square$ -imidazol-4-propionamidet kapunk, kitermelés 98 %, MS: 594 /M+H/⁺.

A kiindulási anyagként felhasználított benzil- $\square$ /8 vagy R/-1- $\square$ /8/-2-ciklohexil-1- $\square$ /8/- Δ - $\square$ /R/- Δ -/ Δ -3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid $\square$ -imidazol-4-propionamid $\square$ -etil $\square$ -2-etil-butil $\square$ -karbamátot és benzil- $\square$ /R vagy S/-1- $\square$ /8/-2-ciklohexil-1- $\square$ /8/- Δ - $\square$ /R/- Δ -/ Δ -3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid $\square$ -imidazol-4-propionamid $\square$ -etil $\square$ -butil $\square$ -karbamátot a következőképpen állítjuk elő:

2,28 g /8 millimól/ tercier butil- $\square$ /S/-1-/ciklohexil-metil/-1-/metoxikarbonil/-metil $\square$ -karbamát $\square$ J. Boger és tsai: J. Med. Chem. 28, 1779 /1985/ $\square$ és 30 ml tetrahidrofuran oldatát szobahőmérsékleten 0,61 g /25 g-atom/ magnéziumforgácsból és 3,12 ml /25 millimól/ 3-bróm-pentánból 35 ml tetrahidrofuranban elkészített Grignard-oldathoz csuportetjük. A reakcióelegyet egy éjjelen át szobahőmérsékleten továbbkeverjük, majd jégfürdőn való hűtés közben kb. 40 ml telített ammónium-klorid-oldattal elegyítjük és 3x300 ml éterrel extraháljuk. A összes extraktumokat 100 ml vízzel és 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, egyesítjük, szűritjük és bepároljuk. A maradékot /2,95 g/ 250 g kavasavgyálen kromatografáljuk és 9:1 arányú hexán-éter eleggyel eludljuk. Sárga olaj alakjában 670 mg tercier butil- $\square$ /S/-1-/ciklohexil-metil/-3-etil-2-oxo-pentil $\square$ -karbamátot kapunk, kitermelés 26 %, MS: 336 /M+H/ $^{+}$.

550 mg /1,66 millimól/ tercier butil- $\square$ /S/-1-/ciklohexil-metil/-3-etil-2-oxo-pentil $\square$ -karbamát, 3 ml piridin, 1,15 g /1,66 millimól/ hidroxil-amin-hidroklorid és 1,01 g 4-/dimetil-amino/-piridin elegyet argon-atmoszférában 5 órán át 100 °C-on hevítjük. A reakcióelegyet magasvákuumban szárítópároljuk, majd a maradékot 3x130 ml éterrel extraháljuk.

A szerves extraktumokat egymásután 70 ml 2 n nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 20 %-os réz-szulfát-oldattal és vízzel mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot /540 mg/ 100 ml 3,5 n metanolos ammóniában 1 g Raney-nikkel jelenlétében hidrogén-atmoszférában 2 napon át keverjük. A katalisátort kiszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot 50 g kevasavgélén kromatografáljuk és 95:5 arányú kloroform-etanol eleggyel eluáljuk. Olaj alakjában 260 mg tercier butil- $\square$ /1S,2RS/-2-amino-1-/ciklohexil-metil/-3-etil-pentil $\square$ -karbanátot kapunk, kitermelés 48 %, MS: 327 /M+H/⁺.

260 mg /0,8 millimól tercier butil- $\square$ /1S,2RS/-2-amino-1-/ciklohexil-metil/-3-etil-pentil $\square$ -karbanát, 0,22 ml /1,60 millimól/ trietil-amin, 240 mg /0,96 millimól/ N-/bensil-oxikarboniloxi/-szukeiminimid és 15 ml metilén-klorid elegyét 2 óra át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot jégre öntjük és 2x150 ml éterrel extraháljuk. A szerves extraktumokat 2 n nátrium-karbonát-oldattal és vízzel mossuk, egyesítjük, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 50 g kevasavgélén kromatografáljuk és 97:3 arányú toluol/etil-acetát eleggyel eluáljuk. Olaj alakjában a két epimer vegyületet - azaz 240 mg 2-bensil-1-tercier butil- $\square$ /1S,2S vagy R/-1-/ciklohexil-metil/-2-/1-etil-propil/-etilén $\square$ -dikarbanátot és 80 mg 2-bensil-1-tercier butil- $\square$ /1S,2S vagy S/-1-/ciklohexil-metil/-2-/1-etil-propil/-etilén $\square$ -dikarbanátot kapunk. Mindkét termék esetében MS: 461 /M+H/⁺.

A 9. példában ismertetett eljárással analóg módon 2-bensil-1-tercier butil- $\square$ /1S,2S vagy R/-1-/ciklohexil-metil/-2-/1-etil-propil/-etilén $\square$ -dikarbanátot és 2-bensil-1-tercier

butil- $\square$ /1S,2R vagy S/-1-/ciklohexil-metil/-2-/1-etil-propil/-
-etilén $\square$ -dikarbamátot 1-/tercier butoxikarbonil/-N- $\square$ /R/- α -
-/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamail $\square$ -L-hisztidinnel re-
agáltatunk, az imidasol-gyűrűben levő Boc-védőcsoportot metan-
olban kálium-karbonáttal lehasítjuk és ily módon hab alakjá-
ban a két epimer vegyületet - azaz bensil- $\square$ /S vagy R/-1- $\square$ /S/-
-2-ciklohexil-1 $\square$ /S/-
V- α - $\square$ /R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid $\square$ -imi-
dasol-4-propionamid $\square$ -etil $\square$ -2-etil-butil $\square$ -karbamátot és bensil-
- $\square$ /R vagy S/-1- $\square$ /S/-2-ciklohexil-1 $\square$ /S/- α - $\square$ /R/- α -/3,3-
-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid $\square$ -imidasol-4-propionamid $\square$ -
-etil $\square$ -2-etil-butil $\square$ -karbamátot kapunk, MS /mindkét vegyület
esetében/ 729 /M+H/⁺.

11. példa

750 mg /1,19 millimól/ /S/- α -amino-N- $\square$ /1S,2RS/-1-
-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-4,4-dimetil-pentil $\square$ -imidasol-4-
-propionamidot és 337 mg /1,36 millimól/ /R/- α -pivaloail-
-metil/-hidrefahéjsavat - az alábbiakban a kiindulási anyag
előállítására megadottakkal analóg módon - 20 ml dimetil-form-
amidban reagáltatunk. A reakcióelegyet feldolgozzuk. A maradé-
kot 65 g kevasavgyőlen kromatografáljuk és 200:10:1 arányú
metilén-klorid/metanol/ammónia eleggyel eluáljuk. Amorf por
alakjában 420 mg /S/-N- $\square$ /1S,2RS/-1-ciklohexil-metil/-2-
-hidroxil-4,4-dimetil-pentil $\square$ - α - $\square$ /R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-
-butil/-hidrocinnamamid $\square$ -imidasol-4-propionamidot kapunk.
MS: 595 /M+H/⁺. Kitermelés 59 %.

A kiindulási anyagként felhasznált /S/- α -amino-N-
- $\square$ /1S,2RS/-1-ciklohexil-metil/-2-hidroxil-4,4-dimetil-pentil $\square$ -
-imidasol-4-propionamidot a következőképpen állítjuk elő:

4,11 g /12,5 millimól/ tercier butil- γ /18,2RS/-1-
-ciklohexil-metil/-2-hidroxil-4,4-dimetil-pentil γ -karbamátot
1,48 mólis dioxános hidrogén-kloridban szobahőmérsékleten
4 óráig állni hagyjuk. A reakcióelegyet vákuumban szárítva
pároljuk. 1,24 g / α RS, β S/- β -amino- α -/2,2-dimetil-propil/-
-ciklohexil-prepanol-hidrokloridot kapunk, amelyet a következő
lépésben további tisztítás nélkül használunk fel; kitermelés
38 %.

1,24 g /4,7 millimól/ / α RS, β S/- β -amino- α -/2,2-di-
metil-propil/-ciklohexil-propanol-hidroklorid, 3,24 g /5,4
millimól/ /Pnac/, His-OH, 1,78 ml /14,1 millimól/ 4-etil-mor-

folin, 1,68 g /10,8 milliméter/ 87 %-os HCl, 1,244 g /6,59 milliméter/ HCl és 30 ml dimetil-formamid elegyét egy éjjelen át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A reakcióelegyet ezután 40 °C-nál alacsonyabb hőmérsékleten vákuumban bepároljuk és 3x500 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egymásután 120 ml 2 n nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 120 ml telített ammónium-klorid-oldattal, 120 ml 2 n nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 120 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot /4,7 g/ 100 ml metilén-kloridban oldjuk és szűrjük. A szűrletet 2 ml piperidinnel elegyítjük és 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet bepároljuk és a maradékot kovácsigén kromatografáljuk. 750 mg /8/- α -amino-N-[15,2RS/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-4,4-dimetil-pentil]-imidazol-4-propionamidot kapunk, vékonyrétegkromatográfiánan egységes, a következő lépésben közvetlenül felhasználható termék alakjában. Kitermelés 44 %.

12. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon /8/- α -amino-N-[15,2RS/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-3,3-dimetil-butil]-imidazol-4-propionamid és /8/- α -pivaloil-metil/-hidroxifélszav reakciójával N-[15,2RS/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-3,3-dimetil-butil/- α -[15,2RS/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamid]-imidazol-4-propionamidot állítunk elő, hab alakjában. MS: 581 /M+H/⁺.

A fenti analóg módon járunk el azonban /8/- α -pivaloil-metil/-hidroxifélszav helyett N-isobutirikarbonil-L-fenil-alanint alkalmazunk. Hab alakjában isobutil-[15,2RS/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-3,3-dimetil-butil]-karbamoil-2-imidazol-4-il-etil-karbamoil-fenetil-karbonátot állítunk elő, MS: 598 /M+H/⁺.

A kiindulási anyagként felhasznált /8/- α -amino-N-[15,2RS/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-3,3-dimetil-butil]-imidazol-4-propionamidot a 11. példában ismertetett eljárással

analóg módon a következőképpen állítjuk elő:

2-tercier butoxikarbonilamino-3-/S/-ciklohexil-propil-aldehidet n-butil-lítiummal reagáltatunk hexánban /a megfelelő Grignard-vegyület helyett/. Olaj alakjában terciér butil-
- $\left[\begin{array}{c} \text{1S, 2RS} \\ \text{-1-} \end{array} \right]$ -ciklohexil-metil/-2-hidroxil-3,3-dimetil-butil-
-karbamátot kapunk $\left[\text{MS: 314 } /M+H/\right]^+$, amelyből a Boc-védőcsoportot hidrogén-kloriddal dicxánban lehasítjuk. A kapott
/ α RS, β S/- β -amino- α -2,2-dimetil-etil/-ciklohexil-propionil-
-hidrokloridat $\left[\text{MS: 214 } /M+H/\right]^+$ /Fmoc/₂His-OH-el reagáltatjuk és a Fmoc-védőcsoportokat piperidinnel lehasítjuk. A kapott
/S/- α -amino-N- $\left[\begin{array}{c} \text{1S, 2RS} \\ \text{-1-} \end{array} \right]$ -ciklohexil-metil/-2-hidroxil-3,3-dimetil-butil-
-imidazol-4-propionamidet a következő lépésben tisztítás nélkül használjuk fel.

11. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon
/S/- β - $\left[\begin{array}{c} \text{1S} \\ \text{-1-} \end{array} \right]$ -amino-2-ciklohexil-etil-2-benzimidazol-hexanolt
1-/tercier butoxikarbonil/-N- $\left[\begin{array}{c} \text{1R} \\ \text{- α -} \end{array} \right]$ -3,3-dimetil-2-oxo-
-butil/-hidrocinnamoid/-L-hisztidinnel reagáltatunk és a Boc-
-védőcsoportot metanolban kálium-karbonáttal lehasítjuk.
Drappesinü amorf szilárd anyag alakjában /S/-N- $\left[\begin{array}{c} \text{1S, 2S} \\ \text{-7-} \end{array} \right]$ -
-2-benzimidazolil/-1/-ciklohexil-metil/-2-hidroxil-heptil- α -
- $\left[\begin{array}{c} \text{1R} \\ \text{- α -} \end{array} \right]$ -3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamimid-
-imidazol-4-propionamidet kapunk, MS: 711 $/M+H/\right]^+$.

A kiindulási anyagként felhasználált /S/- β - $\left[\begin{array}{c} \text{1S} \\ \text{-1-} \end{array} \right]$ -
-amino-2-ciklohexil-etil-2-benzimidazol-hexanolt a következőképpen állítjuk elő:

40,7 ml /0,3 mól/ 6-bróm-1-hexán és 270 ml éter oldatát argon-atmoszférában 75 perc alatt 7,4 g /0,3 g-atom/ magnézium-forgács és 60 ml éter elegyéhez csuportetjük olyan ütemben,

hogy a reakcióelegy enyhe forrásban maradjon. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 45 percen át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd -60°C -ra hűtjük és egy óra alatt 20 g /0,080 mól/ 2-tercier butoxikarbonilamino-3/5/-ciklohexil-propilaldehid 270 ml éterrel képezett oldatával -60°C és -70°C közötti hőmérsékleten elegyítjük. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 18 órán át hűtés nélkül keverjük, majd ismét 5°C -ra hűtjük és 400 ml telített ammónium-klorid-oldattal elegyítjük. A két fázist elválasztjuk, a szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 420 g kovásvágyóan kromatografáljuk és emelkedő etil-acetát-tartalmú metilén-klorid/etil-acetát elegyekkel eluáljuk. Olaj alakjában 19,3 g terciar butil- $\text{C}_{18,28}\text{H}_{41}$ -1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-7-oktenil-karbanátot kapunk, kitermelés 71 %, MS: 284 / $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7$ /.

18,5 g /54,5 millimól/ terciar butil- $\text{C}_{18,28}\text{H}_{41}$ -1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-7-oktenil-karbanátot 133 ml 2,2-dimetoxi-propánban oldunk és 2,55 g /13 millimól/ p-toluolszulfonsav-monohidrátot adunk hozzá. A reakcióelegyet 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd jégsvin és nátrium-hidrogén-karbanát-oldat elegybe üntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 20,2 g sárga olajat kapunk, amelyet 200 g kovásvágyóan kromatografálunk és 9:1 arányú metilén-klorid/hexán eleggyel eluálunk. Sárgás olaj alakjában 19,0 g terciar butil- $\text{C}_{48,58}\text{H}_{97}$ -4-/ciklohexil-metil/-5-/5-hexenil/-2,2-dimetil-3-oxasolidin-karboxilátot kapunk, kitermelés 92 %, MS: 364 / $\text{M}-\text{OH}_2$ /.

19,0 g /50,1 millimól/ terciar butil- $\text{C}_{48,58}\text{H}_{97}$ -4-/ciklohexil-metil/-5-/5-hexenil/-2,2-dimetil-3-oxasolidin-

-karboxilát és 100 ml hexán oldatához 0 °C-on 5 perc alatt 2,5 ml /25 millimól/ hexán-dimetil-szulfid-komplekset csepegtetünk. A reakcióelegyet 10 percen át 0 °C-on, majd 3,5 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet ismét lehűtjük és 0-5 °C-on 10 perc alatt 16,8 ml etanolt, majd 10 perc alatt 8,5 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldatot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 5 °C-on 5 percen át keverjük, majd 20 perc alatt 8 °C-ot meg nem haladó hőmérsékleten 12,7 ml 30 %-os hidrogén-peroxid-oldatot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 2 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett ferraljuk, majd lehűtjük, 500 ml vízbe öntjük és metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-kloridos extraktumokat magnézium-szulfát felett szűrjük és bepároljuk. A maradékot 240 g kavasavgálon kromatografáljuk és előbb 98:2, majd 95:5 arányú metilén-klorid/izopropanol eleggyel eluáljuk. 12,8 g /48,58/-4-/ciklohexil-metil/-5-/6-hidroxil-hexil/-2,2-dimetil-3-oxasolidin-karbonsav-tercier butil-észtert kapunk, isomer-keverék alakjában, ki-termelés 64 %. Éter-hexán elegyből történő kristályosítás után isomertiszta /48,58/-4-/ciklohexil-metil/-5-/6-hidroxil-hexil/-2,2-dimetil-3-oxasolidin-karbonsav-tercier butil-észtert kapunk, op.: 64 °C /dietil-éter és hexán elegyből/.

4,0 g /10,1 millimól/ /48,58/-4-/ciklohexil-metil/-5-/6-hidroxil-hexil/-2,2-dimetil-3-oxasolidin-karbonsav-tercier butil-észtert 60 ml benzolban oldunk, majd 7,95 g /50 millimól/ peritett kálium-permanganát, 34 ml víz, 1,4 g trikapril-metil-ammonium-klorid és 10 ml benzol eleggyel elegyítjük. A reakcióelegyet 5 °C-ra hűtjük és 6,7 ml jégcsottal elegyítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át erőteljesen keverjük, majd 400 ml jegesvízbe öntjük, nátrium-piroszulfid hozzáadásával szintelenítjük és metilén-kloriddal extraháljuk.

A metilén-klorides extraktumokat magnézium-szulfát felett szűritjük és bepároljuk. A kapott nyersanyagot 60 g kovásvágyó kromatografáljuk és metilén-klorid/isopropanol eleggyel elúdljuk. Szintelen kristályosodó olaj alakjában 3,4 g /48,58/-3-tercier butoxikarbenil/-4-/ciklohexil-metil/-2,2-dimetil-3-oxasolidin-hexánsavat kapunk, kitermelés 82 %. A terméket a következő lépésnél közvetlenül használjuk fel.

1,2 g /2,9 millimól/ /48,58/-3-tercier butoxikarbenil/-4-/ciklohexil-metil/-2,2-dimetil-3-oxasolidin-hexánsavat 5 ml tetrahidrofuránban oldunk és 0,44 ml /3,1 millimól/ trietil-aminnal elegyítünk. A reakcióelegyet -20°C -ra hűtjük és 5 perc alatt 0,42 ml /0,31 millimól/ klór-hangyasav-isobutil-észter 1 ml tetrahidrofuránnal képezett oldattal elegyítjük. A reakcióelegyet egy órán át -20°C -on keverjük, majd 0,63 g /5,8 millimól/ 1,2-feniléndiamin és 5 ml tetrahidrofurán oldatát csopogtatjuk -20°C -on 5 perc alatt hozzá. A reakcióelegyet 30 percen át -20°C -on, majd 3,5 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, jégvizbe üntjük és metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-klorides extraktumokat magnézium-szulfát felett szűritjük és bepároljuk. A maradékot 20 g kovásvágyó kromatografáljuk és metilén-klorid/isopropanol eleggyel elúdljuk. Olaj alakjában 1,4 g /48,58/-5- --- 3- --- /e-amino-fenil/-karbamoil-pentil-4-/ciklohexil-metil/-2,2-dimetil-3-oxasolidin-karbonsav-tercier butil-észtert kapunk, MS: 501 /M+H⁺.

1,4 g /2,79 millimól/ /48,58/-5- --- 3- --- /e-amino-fenil/-karbamoil-pentil-4-/ciklohexil-metil/-2,2-dimetil-3-oxasolidin-karbonsav-tercier butil-észtert 25 ml metanolban oldunk, az oldatot 0°C -ra hűtjük és 8,5 ml 3,88 móles metanoles hidrogén-kloriddal elegyítjük. A reakcióelegyet 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd jégvizbe üntjük, 1 n

nátrium-hidroxid-oldattal meglugosítjuk és 4:1 arányú metilén-klorid/isopropanol eleggyel háromszor extraháljuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szűritjük és bepároljuk. A maradékot 15 ml metanol és 1,5 ml tűnény vizes sósav-eleggyével visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett egy órán át forraljuk. A reakcióelegyet a fentiekben ismertetett módon újra feldolgozzuk. A kapott nyersterméket 20 ml vizes 3 n sósavval 2 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A harmadik fentismertetett feldolgozás után kapott, 760 mg tömegű nyersterméket 8 g kovasavgélen kromatografáljuk és emelkedő isopropanoltartalmú metilén-klorid/isopropanol elegyekkel eluáljuk. Olaj alakjában 346 mg /S/-β- $\square$ /S/-1-amino-2-ciklohexil-etil-2-benzimidazol-hexanol kapunk, kitermelés 36 %, MS: 344 /M+H/⁺.

14. példa

0,35 g /1,33 millimól/ Boc-Phe-OH-t, 0,28 g EDC-t és 0,21 g HOBT-t 7,5 ml metilén-kloridban oldunk és -10 °C-on 0,50 g /S/-α-amino-N- $\square$ /1S,2S,4R/-1-/ciklohexil-metil/-4-ethyl-2-hidroxil-5-hexenil- $\square$ -imidazol-4-propionamid 7,5 ml metilén-kloriddal képesett oldatával elegyítjük. A reakcióelegyet 2 órán át -10 °C-on, majd 18 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióoldatot feldolgozás céljából 2 n nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük és metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-klorides extraktumokat kálium-karbonát felett szűritjük és bepároljuk. A maradékot 10 g kovasavgélen kromatografáljuk és emelkedő isopropanoltartalmú metilén-klorid/isopropanol elegyekkel eluáljuk. Amorf fehér szilárd anyag alakjában 0,73 g tercier butil- $\square$ /S/-α- $\square$ /S/-1- $\square$ /1S,2S,4R/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-4-ethyl-5-hexenil- $\square$ -

-karbamoyl-2-imidazol-4-il-etyl-karbamoyl-fenetyl-karbamatot kapunk, kitermelés 88 %. MS: 624 /M+H⁺.

A fenti eljárással analóg módon /S/- α -amino-N-
- $\square$ /1S,2S,4S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-etyl-5-hexenyl-
-imidazol-4-propionamid reagáltatásával enyri fehér szilárd
anyag alakjában tercier butyl- $\square$ /S/- α - $\square$ /S/-1- $\square$ /1S,2S,4S/-
-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-etyl-5-hexenyl-karbamoyl-
-2-imidazol-4-il-etyl-karbamoyl-fenetyl-karbamatot állítunk
elő, MS: 624 /M+H⁺.

A kiindulási anyagként felhasznált /S/- α -amino-N-
- $\square$ /1S,2S,4R/-1-/ciklohexil-metil/-4-etyl-2-hidroxi-5-hexenyl-
-imidazol-4-propionamidot és /S/- α -amino-N- $\square$ /1S,2S,4S/-1-
-/ciklohexil-metil/-4-etyl-2-hidroxi-5-hexenyl-imidazol-4-
-propionamidot a következőképpen állítjuk elő:

44,9 g /0,276 millimól/ 3-/bróm-metil/-1-pentén $\square$ ent
a vegyületet C. Jennings-White és R.G. Alquist módszerével:
Tetrahedron Letters 2533 /1982/ állítjuk elő és 225 ml éter
oldatát 90 perc alatt 6,72 g /0,28 g-atom/ magnéziumforgács
és 75 ml éter elegyéhez csepegtetjük argon-atmoszférában olyan
ütemben, hogy a reakcióelegy enyhe forrásban maradjon. Az ada-
golás befejezése után a reakcióelegyet 3,5 órán át vissza-
folyatós hűtő alkalmazása mellett ferraljuk, majd -60 °C-ra
hűtjük és 50 perc alatt 22,6 g /0,075 mól/ 2-tercier butoxi-
karbonilamino-3/S/-ciklohexil-propilaldehid 225 ml éterrel
képezett oldatához csepegtetjük, miközben a hőmérsékletet
-60 °C és -70 °C között tartjuk. Az adagolás befejezése után
a hűtőfürdőt eltávolítjuk és a reakcióelegyet 18 órán át szo-
bahőmérsékleten keverjük. Ezután 5 °C-ra hűtjük, keverés közben
100 ml telített ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá, miközben

a hőmérséklet 20 °C-ra emelkedik. A két fázist elválasztjuk, a szerves fázist magnézium-szulfát felett szűritjük és bepároljuk. A maradékot 1 kg kovássavgőlen kromatografáljuk és metilénkloriddal illetve 0-20 % etil-acetát tartalmú metilénklorid/etil-acetát elegyekkel eluáljuk. Olaj alakjában 9,8 g /38,5 %/ α , β /- β -tercier butoxikarbonilamine- α - γ /2/-2-etil-3-butenil]-ciklohexil-propanolt, 2,7 g /11 %/ α , β /- β -tercier butoxikarbonilamine- α - γ /2/-2-etil-3-butenil]-ciklohexil-propanolt és 10,0 g /39 %/ diastereomer-keveréket kapunk. A terméket a következő lépésben további tisztítás nélkül használjuk fel.

3,5 g /10,3 millimól/ α , β /- β -tercier butoxikarbonilamine- α - γ /2/-2-etil-3-butenil]-ciklohexil-propanolt 25 ml metilén-klorid és 15 ml 90 %-os trifluor-acetsav elegyében 90 percen át szobahőmérsékleten kevertünk. A reakcióelegyet víszé üntjük, maglugszítjuk és metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-klorides extraktumokat magnézium-szulfát felett szűritjük és bepároljuk. A maradékot 20 g kovássavgőlen kromatografáljuk és 80:20:1 arányú metilén-klorid/isopropanol/ammonia eleggyel eluáljuk. Szintelen olaj alakjában 2,2 g /28,38,58/-2-amino-5-etil-1-ciklohexil-6-heptén-3-olt kapunk, kitermelés 89 %, MS: 142 /M-C₇H₁₃/.

A fenti eljárással analóg módon α , β /- β -tercier butoxikarbonilamine- α - γ /2/-2-etil-3-butenil]-ciklohexil-propanol és trifluor-acetsav reakciójával /28,38,58/-2-amino-5-etil-1-ciklohexil-6-heptén-3-olt állítunk elő, sárgás szilárd anyag alakjában, MS: 240 /M+H/⁺.

2,2 g /9,19 millimól/ /28,38,58/-2-amino-5-etil-1-ciklohexil-6-heptén-3-olt 20 ml metilén-kloridban -10 °C-on

5,7 g /9,5 millimól/ /Fmoc/₂, His-OH, 2,2 g EDG és 1,75 g HOBt
40 ml dimetil-formamid és 80 ml metilén-klorid elegyével képe-
zett oldatában összekeverjük. Az oldatban befejezése után a re-
akcióelegyet 2 órán át -10 °C-on, majd 16 órán keresztül sze-
nehőmérősköten keverjük, utána 2 n nátrium-hidrogén-karbonát-
-oldatba öntjük és metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-
-klorides extraktumokat kálium-karbonát felett szűritjük és
bepároljuk. A maradékot /7,1 g/ 100 ml acetitrilben szusz-
pendáljuk, 100 ml dietil-amminnal elegyítjük és 17 órán át sze-
nehőmérősköten keverjük. A reakcióelegyet lassúvá, a szűr-
letet bepároljuk, a maradékot 70 g kovacsugálon kromatografál-
juk és metilén-kloriddal valamint emelkedő isopropanol-tartal-
mú és telített vizes ammóniatartal-
mú metilén-klorid/isopropanol/te-
litett vizes ammónia elegyekkel elúdljuk. Olaj alakjában 1,67 g
/8/-α-amino-N- $\square$ /15,28,4R/-1-/ciklohexil-metil/-4-etil-2-
-hidroxil-5-hexenil- $\square$ -imidazol-4-propionamidet kapunk, kitermelés
48 %, MS: 263 /M-C₇H₁₃O/.

A fenti eljárással analóg módon /25,38,58/-2-amino-5-
-etil-1-ciklohexil-6-heptén-3-ol és /Fmoc/₂His-OH reakciójával,
majd a Fmoc-védőcsoportok dietil-amminnal végzett lehasításával
szárgás szilárd anyag alakjában /8/-α-amino-N- $\square$ /15,28,4R/-1-
-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-4-etil-5-hexenil- $\square$ -imidazol-4-pro-
pionamidet állítunk elő, MS: 377 /M-H/⁺.

15. példa

0,30 g /0,48 millimól/ tercier butil-α- $\square$ /8/- $\square$ /8/-
-1- $\square$ /15,28,4R/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-4-etil-5-
-hexenil- $\square$ -karbamil- $\square$ -2-imidazol-4-il-etil- $\square$ -karbamil- $\square$ -fenetil-
-karbamátot 3 ml metanolban 60 mg 5 %-os palládium-szén jelen-
létében szenehmérősköten és atmoszférikus nyomáson 7,5 órán

0,60 g /1,59 millimól/ /8/- α -amino-N- $\square$ /1S,2S,4R/-1-
-/ciklohexil-metil/-4-etil-2-hidroxil-5-hexenil $\square$ -imidazol-4-
-propionamid és 7,5 ml metilén-klorid oldatát -10 °C-on 0,62 g
/1,59 millimól/ Pmc-Pho-OH, 0,33 g EDC és 0,24 g HOBt 7,5 ml
metilén-kloriddal képzett oldatához csopogtatjuk. Az adagolás
befejezése után a reakcióelegyet előbb -10 °C-on 2 órán át,
majd 17 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, 2 n nátrium-
-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük és metilén-kloriddal extra-
háljuk. A metilén-klorides extraktumokat kálium-karbonát fe-
lett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 15 g kovasavgélen
kromatografáljuk és metilén-kloriddal illetve emelkedő isoprepanoltartal-
mú metilén-klorid/isoprepanol elegyekkel eluál-
juk. A kapott kristályos terméket /0,90 g/ 12,5 ml acetonnitril-
ben szuszpendáljuk és 12,5 ml dietil-aminnal elegyítjük. A re-
akcióelegyet 75 percen át szobahőmérsékleten keverjük, majd
bepároljuk. A maradékot 10 g kovasavgélen kromatografáljuk és
metilén-kloriddal illetve emelkedő isoprepanoltartal-
mú és te-
litett ammóniatartal-
mú metilén-klorid/isoprepanol/te-
litett
ammónia elegyekkel eluáljuk. Amorf fehér szilárd anyag alakjáb-
ban 0,62 g /8/-N- $\square$ /1S,2S,4R/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-
-4-etil-5-hexenil $\square$ - α -/3-fenil-L-alanil/-imidazol-4-propion-
amidet kapunk, kitermelés 74,5 %, MS: 524 /M+H/⁺.

17. példa

A 15. példában ismertetett eljárással analóg módon

/R/-2- $\square$ /8/- α - $\square$ /8/-1- $\square$ /1S,2S,4R/-1-
-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-4-etil-5-hexenil $\square$ -karbamil $\square$ -
-2-imidazol-4-il-etil $\square$ -karbamil $\square$ -fenetil $\square$ -karbamil $\square$ -1-pirre-
lidin-karbonsav-tercier butil-észter katalitikus hidrogénezé-
sével /R/-2- $\square$ /8/- α - $\square$ /8/-1- $\square$ /1S,2S/-1-/ciklohexil-

-metil/-2-hidroxil-4-etil-hexil/-karbamoil/-2-imidazol-4-il-
-etil/-karbamoil/-fenetil/-karbamoil/-1-pirrolidin-karbonsav-
-tercier butil-észterét állítunk elő, amorf szilárd anyag alak-
jában. MS: 723 /M+H/⁺.

18. példa

A 14. példában ismertetett eljárással analóg módon
/S/- α -amino-N-[-/1S,2S,4R/-1-/ciklohexil-metil/-4-etil-2-
-hidroxil-5-hexenil/-imidazol-4-propionamid és /R/- α -pivaloil-
-metil/-hidrofahéjsav reakciójával /S/-N-[-/1S,2S,4R/-1-ciklo-
hexil-metil/-4-etil-2-hidroxil-5-hexenil/- α -[-/R/- α -/3,3-di-
metil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid/-imidazol-4-propionamidet,
fehér hab, MS: 607 /M+H/⁺; és

/S/- α -amino-N-[-/1S,2S,4R/-1-/ciklohexil-metil/-4-
-etil-2-hidroxil-5-hexenil/-imidazol-4-propionamid és α -[-/ter-
cier butilsulfenil/-metil/-hidrofahéjsav reakciójával szilárd
anyag alakjában /S/- α -[-/S/- α -[-/tercier butilsulfenil/-
-metil/-hidrocinnamamid/-N-[-/1S,2S,4R/-1-/ciklohexil-metil/-
-4-etil-2-hidroxil-5-hexenil/-imidazol-5-propionamidet, MS: 657
/M+H/⁺ állítunk elő.

19. példa

A 15. példában ismertetett eljárással analóg módon
/S/- α -[-/S/- α -[-/tercier butilsulfenil/-metil/-hidrocinnam-
amid/-N-[-/1S,2S,4R/-1-/ciklohexil-metil/-4-etil-2-hidroxil-5-
-hexenil/-imidazol-5-propionamid katalitikus hidrogénezésével
amorf fehér szilárd anyag alakjában /S/- α -[-/S/- α -[-/tercier
butilsulfenil/-metil/-hidrocinnamamid/-N-[-/1S,2S,4R/-1-
-/ciklohexil-metil/-4-etil-2-hidroxil-hexil/-imidazol-5-propion-
amidet állítunk elő. MS: 645 /M+H/⁺.

20. példa

/R/-2-[C/S/-d-[C/S/-1-[C/S,2S,4R/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-4-etil-5-hexenil]-karbamoil]-2-imidasol-4-il-etil]-karbamoil]-fenetil]-karbamoil]-1-pirrolidin-karbonsav-tercier butil-észter sterilenszárt oldatát melegítés közben fenol konzerválószerrel tartalmazó steril szelatin-oldattal aseptikus körülmények között olyan arányban keverjük össze, hogy 1,0 ml oldat összetétele a következő legyen:

KomponensMennyiség

/R/-2-[C/S/-d-[C/S/-1-[C/S,2S,4R/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-4-etil-5-hexenil]-karbamoil]-2-imidasol-4-il-etil]-karbamoil]-fenetil]-karbamoil]-1-pirrolidin-karbonsav-tercier butil-észter	3,0 mg
Szelatin	150,0 mg
Fenol	4,7 mg
Desztillált vízzel feltöltve	1,0 ml

A keveréket aseptikus körülmények között 1,0 ml-es ampullákba töltjük.

21. példa

3 mg /R/-2-[C/S/-d-[C/S/-1-[C/S,2S,4R/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-4-etil-5-hexenil]-karbamoil]-2-imidasol-4-il-etil]-karbamoil]-fenetil]-karbamoil]-1-pirrolidin-karbonsav-tercier butil-észtert 20 mg mannit és 1 ml víz oldatában oldunk. A kapott oldatot sterilén szűrjük és aseptikus körülmények között 2 ml-es ampullákba töltjük, mélyhűtjük és liofilizáljuk. A liofilizátumot felhasználás előtt 1 ml fiziológiai konyhasó-oldatban oldjuk. Az oldatot intramuszkulá-

rian vagy intravénásan alkalmazzuk. A készítményt kettőskam-
rájú fecskendősző ampullákba is tölthetjük.

22. példa

3,5 ml Mglyol 812 és 0,08 g benzil-alkohol elegyében
500 mg finomraőrült /5,0 μ m/ /R/-2-[C/C/S/- α -C/C/S/-1-
-C/C/1S,2S,4R/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-4-etil-5-
-hexenil]-karbamoil]-2-imidazol-4-il-etil]-karbamoil]-fenetil]-
-karbamoil]-1-pirrolidin-karbonsav-tercier butil-észter szusz-
pendálunk. A szuszpenziót adagolószelleppel ellátott tartányba
töltjük. A szelepen keresztül nyomás alatt 5,0 g Freon 12-t
töltünk a tartányba. A Freont a Mglyol-benzilalkohol elegyben
rásegítés közben feloldjuk. Ez a spray-tartány kb. 100 egyszeri
dózist tartalmaz, amelyeket egyenként adagolhatunk.

A 20-22. példában ismertetett eljárást ezzel a változ-
tatással végessük el, hogy a galenikus készítmények hatóanya-
gként valamely alábbi vegyületet alkalmazunk:

/R/-2-[C/C/S/- α -C/C/S/-1-[C/C/1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-
-2-hidroxil-4-etil-hexil]-karbamoil]-2-imidazol-4-il-etil]-
-karbamoil]-fenetil]-karbamoil]-1-pirrolidin-karbonsav-tercier
butil-észter;

/S/-R-[C/C/1S,2S,4R/-1-/ciklohexil-metil/-4-etil-2-hidroxil-5-
-hexenil]- α -[C/R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnam-
amid]-imidazol-4-propionamid;

/S/- α -[C/S/- α -[C/tercier butilsulfenil/-metil]-hidrocinnam-
amid]-R-[C/C/1S,2S,4R/-1-/ciklohexil-metil/-4-etil-2-hidroxil-
-5-hexenil]-imidazol-5-propionamid;

tercier butil- $\left[\begin{array}{c} /S/-\alpha- \\ /S/-1- \\ /1S,2R \text{ vagy } S/-3- \end{array} \right]$ -ciklo-
hexil-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-propil $\left[\begin{array}{c} / \\ / \end{array} \right]$ -karbamid $\left[\begin{array}{c} / \\ / \end{array} \right]$ -2-
-imidazol-4-il-etil $\left[\begin{array}{c} / \\ / \end{array} \right]$ -karbamid $\left[\begin{array}{c} / \\ / \end{array} \right]$ -fenetil $\left[\begin{array}{c} / \\ / \end{array} \right]$ -karbamát;

/2R vagy S,3R/-3-/Boc-D-Pro-Phe-His-NH/-1,4-diciklohexil-2-
-butanol; és

/S/-R- $\left[\begin{array}{c} /1S,2S/-1- \\ /ciklohexil-metil/-4-etil-4-fluor-2-hidroxi- \\ -hexil \end{array} \right]$ - α - $\left[\begin{array}{c} /R/-\alpha- \\ /3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamid \end{array} \right]$ -
-imidazol-4-propionamid.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás /I/ általános képletű aminosav-északozatok
/mely képletben

- R^1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;
- R^2 jelentése etil-, propil-, isopropil-, imidazol-2-il-,
imidazol-4-il-, pirazol-3-il-, tiazol-4-il-, tien-2-il-,
etoxikarbonil-, tercier butilkarbonil-metil-, benziloxi-
karbonil-metil- vagy tercier butoxycsoport;
- R^3 jelentése isobutil-, ciklohexil-metil- vagy benzilcsoport;
- R^4 jelentése hidroxil- vagy aminocsoport;
- R^5 jelentése alkil-, halogén-alkil-, cikloalkil-, alkenil-,
aril- vagy heteroaril-csoport;
- n értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 és
- A jelentése valamely /a/ vagy /b/ általános képletű csoport,
ahol a szaggatott vonal adott esetben jelenlevő további
kötést jelent;
- R^6 jelentése fenil-, helyettesített fenil-, benzil- vagy
naftilcsoport és
- R^7 jelentése hidrogénatom, alkoxikarbonil-alkil-, alkilkar-
bonil-alkil-, cikloalkilkarbonil-alkil-, heterocikloalkil-
karbonil-alkil-, arilkarbonil-alkil-, aminokarbonil-alkil-,
helyettesített aminokarbonil-alkil-, amino-alkilkarbonil-
-alkil-, helyettesített aminocikloalkil-karbonil-alkil-, amino-
-alkilsulfenil-alkil-, helyettesített amino-alkil-szul-
fenil-alkil-, alkoxikarbonil-hidroxil-alkil-, alkilkarbonil-
-hidroxil-alkil-, cikloalkilkarbonil-hidroxil-alkil-, hetero-
cikloalkilkarbonil-hidroxil-alkil-, arilkarbonil-hidroxil-
-alkil-, aminokarbonil-hidroxil-alkil-, helyettesített
aminokarbonil-hidroxil-alkil-, dialkoxi-foszforsil-alkil-,

difenilexi-foszforoxi-alkil-, aralkil-, alkoxikarbonil-amino-, aralkoxikarbonil-amino-, alkiltio-alkil-, alkil-szulfonil-alkil-, alkilszulfonil-alkil-, ariltio-alkil-, arilszulfonil-alkil-, arilszulfonil-alkil-, aralkiltio-alkil-, aralkilszulfonil-alkil-, vagy aralkilszulfonil-alkil-csoport;

Y jelentése adott esetben H- és/vagy α -metilcsoport fenil-glicin, ciklohexil-glicin, fenil-alanin, ciklohexil-alanin, 4-fluor-fenil-alanin, 4-klór-fenil-alanin, tirozin, O-metil-tirozin, α -naftil-alanin vagy homofenil-alanin Z-hoz kapcsolódó kétértékű N-végcsoportja és

Z jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport; ezzel a feltétellel, hogy

- /i/ amennyiben n értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6, úgy R^5 alkil-, cikloalkil- vagy arilcsoporttól eltérő jelentésű;
- /ii/ amennyiben n értéke 1 és R^5 jelentése alkilcsoport, úgy az alkilcsoportnak a $-CH_2-$ csoporthoz kapcsolódó szén-atomja elágazást tartalmaz;
- /iii/ amennyiben n értéke 0 és R^5 jelentése alkilcsoport, úgy az R^5 csoportnak az a szén-atomja, amely az R^4 szubsztituenset hordozó szén-atomhoz kapcsolódik, az α -helyzetben nem tartalmaz metilcsoportot;
- /iv/ amennyiben R^2 jelentése imidazol-4-il-csoport, R^4 jelentése hidroxil csoport és Y jelentése fenil-alanin, úgy R^5 alkilcsoporttól eltérő jelentésű; és
- /v/ amennyiben R^6 jelentése fenil-, benzil- vagy α -naftil-csoport, úgy R^7 alkoxikarbonil-amino- vagy aralkoxikarbonil-amino-csoporttól eltérő jelentésű/

optikailag tiszta diasztereomer, diasztereomer-keverék, diasztereomer racemát vagy diasztereomer racemátok keverékai formájában és a vegyületek gyógyászati lág alkalmas sél előállítáására, a s s a l j e l l e m e z v e, hogy

a/ R^4 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállításán esetén /ahol a többi szimbólum jelentése a fent megadott/, valamely /II/ általános képletű vegyületet /mely képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^5 és n jelentése a fent megadott/ az /a/ vagy /b/ általános képletű csoport /mely képletekben R^6 , R^7 , Y, Z és a szaggatott vonal jelentése a fent megadott/ leadására képes acilenzszerrel reagáltatunk; vagy

b/ R^4 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállításán esetén /ahol a többi szimbólum jelentése a fent megadott/, valamely /III/ általános képletű vegyületet /mely képletben R^3 , R^5 és n jelentése a fent megadott/ valamely /IV/ általános képletű vegyülettel /mely képletben R^1 , R^2 és A jelentése a fent megadott/ vagy aktivált származékával reagáltatunk; vagy

c/ A helyén /b/ általános képletű csoportot, Z helyén valamely adott esetben acilenzett aminosav vagy adott esetben acilenzett dipeptid karboxilcsoporton keresztül kapcsolódó egyértékű maradékát és R^4 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállításán esetén /mely képletben a többi szimbólum jelentése a fent megadott/, valamely, Z helyén hidrogénatomot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületet /ahol a többi szimbólum jelentése a fent megadott/ egy adott esetben acilenzett aminosavval vagy adott esetben acilenzett dipeptiddel reagáltatunk; vagy

d/ olyan /I/ általános képletű vegyületek előállításán esetén, amelyekben A szabad aminocsoportot tartalmaz és/vagy R^4 aminocsoportot és/vagy R^2 imidazol-2-il-, imidazol-4-il-, vagy pirazol-3-il-csoportot képvisel, az /I/ általános képletnek megfelelő olyan vegyületből, amelyben A N-védett aminocsoportot tartalmaz és/vagy egy /V/ általános képletű vegyületből /mely képletben R^{41} jelentése hidroxilcsoport vagy N-védett aminocsoport és R^{21} jelentése etil-, propil-, izopropil-, tiazol-4-il-, tien-2-il-, etoxikarbonil-, tercier butilkarbonil-metil-, benziloxikarbonil-metil-, tercier butoxi-csoport vagy adott esetben N-védett imidazol-2-il-, imidazol-4-il- vagy pirazol-3-il-csoport és a többi szimbólum jelentése a fent megadott, azaz a feltétellel, hogy R^{41} és R^{21} közül legalább az egyik N-védőcsoportot tartalmaz/ az N-védőcsoportot vagy -csoportokat lehasítjuk; és

e/ kivánt esetben diasztereomer racémátok keverékét a diasztereomer racémátokra vagy optikailag tiszta diasztereomerekre szétválasztjuk; és/vagy

f/ kivánt esetben egy diasztereomer-keveréket az optikailag tiszta diasztereomerekre szétválasztunk; és/vagy

g/ kivánt esetben egy kapott vegyületet gyógyászati-lag alkalmas sóvá alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás R^1 helyén hidrogénatomot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására, a s z a l j e l l e m e s v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás R^2 helyén imidazol-2-il-, imidazol-4-il- vagy tiazol-4-il-csoportot, előnyösen imidazol-4-il-csoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására, a s z a l j e l l e m e s v e,

m e s v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmassuk.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás R^3 helyén ciklohexil-metil-csoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására, a s z a l j e l l e m e s v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmassuk.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás R^4 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására, a s z a l j e l l e m e s v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmassuk.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás R^5 helyén alkil-, halogén-alkil-, cikloalkil- vagy alkenil-csoportot, előnyösen 3-pentil-, fluór-alkil-, ciklohexil- vagy 3-pentenil-csoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására, a s z a l j e l l e m e s v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmassuk.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás $n = 0$ vagy 1, előnyösen $n = 1$ értéket tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására, a s z a l j e l l e m e s v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmassuk.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás A helyén valamely /a/ általános képletű csoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására, a s z a l j e l l e m e s v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmassuk.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás R^6 helyén fenil- vagy helyettesített fenilcsoportot, előnyösen fenilcsoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására, a s z a l j e l l e m e s v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmassuk.

10. A 8. vagy 9. igénypont szerinti eljárás R^7 helyén alkilkarbonil-alkil-, aminos-alkilkarbonil-alkil-, helyettesített aminos-alkilkarbonil-alkil-, aminos-alkilsulfonil-alkil-, helyettesített aminos-alkilsulfonil-alkil- vagy alkilsulfonil-alkil-csoportot, előnyösen kis szénatomszámmal alkilkarbonil-alkil- vagy alkilsulfonil-alkil-, különösen előnyösen 1-4 szénatomos alkil-karbonil-metil- vagy 1-4 szénatomos alkilsulfonil-metil-csoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására, a s s a l j e l l e m e s v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmassuk.

11. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás A helyén valamely /b/ általános képletű csoportot - ahol Y jelentése fenil-alanin 3-hoz kapcsolódó kétértékű maradéknak N-végcsoportja - tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására, a s s a l j e l l e m e s v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmassuk.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás Z helyén R^8 -O-CO- csoportot ^{vagy} valamely, a fenti csoporttal acilézett α -aminosav - előnyösen prolin - maradékát - ahol R^8 jelentése adott esetben helyettesített telített, legfeljebb 10 szénatomos alifás szénhidrogén-maradék vagy adott esetben helyettesített legfeljebb 18 szénatomos heteroaromás szénhidrogén-maradék, előnyösen telített legfeljebb 6 szénatomos alifás szénhidrogén-maradék - tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására, a s s a l j e l l e m e s v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmassuk.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás R^1 helyén hidrogénatomot; R^2 helyén inidazol-4-il-csoportot; R^3 helyén ciklohexil-metil-csoportot; R^4 helyén hidroxilcsoportot;

R^5 helyén 3-pentil-, fluor-alkil-, ciklohexil- vagy 3-pentil-csoportot; n helyén 1 értéket; R^6 helyén fenilcsoportot; R^7 helyén 1-4 szénatomos alkil-karbonil-metil- vagy 1-4 szénatomos alkilsulfonil-metil-csoportot; Y helyén a fenil-alanin Z -hez kapcsolódó kétértékű N -végcsoportjának maradékát és Z helyén $R^8-O-CO-$ csoportot vagy a prolin egy fenti csoporttal acilazett maradékát - ahol R^8 jelentése telített legfeljebb 6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport - tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására, a s z a l j e l l e m e s v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás $/R/-2-[\square]/S/-4-[\square]/S/-1-[\square]/1S,2S,4R/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-etil-5-hexenil]-karbamoil]-2-imidasol-4-il-etil]-karbamoil]-fenetil]-karbamoil]-1-pirrolidin-karbonsav-tercier butil-észter előállítására, a s z a l j e l l e m e s v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.$

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás $/R/-2-[\square]/S/-4-[\square]/S/-1-[\square]/1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-etil-hexil]-karbamoil]-2-imidasol-4-il-etil]-karbamoil]-fenetil]-karbamoil]-1-pirrolidin-karbonsav-tercier butil-észter előállítására, a s z a l j e l l e m e s v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.$

16. Az 1. igénypont szerinti eljárás $/S/-N-[\square]/1S,2S,4R/-1-/ciklohexil-metil/-4-etil-2-hidroxi-5-hexenil]-4-[\square]/R/-4-[\square]/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnanamid]-imidasol-4-propionamid előállítására, a s z a l j e l l e m e s v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.$

17. Az 1. igénypont szerinti eljárás /S/- α -[/S/- α -[/tercier butilsulfonil/-metil]-hidrocinnamamid]-N-[/1S,2S,4R/-1-/ciklohexil-metil/-4-etil-2-hidroxi-5-hexenil]-imidazol-5-propionamid előállítására, a z s a l j e l l e m e s v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

18. Az 1. igénypont szerinti eljárás terciar butil-[/S/- α -[/S/-1-[/1S,2R vagy S/-3-ciklohexil-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-propil]-karbamil]-2-imidazol-4-il-etil]-karbamil]-fenetil]-karbamát előállítására, a z s a l j e l l e m e s v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

19. Az 1. igénypont szerinti eljárás /2R vagy S,3R/-3-/Boc-D-Pre-Phe-His-NH/-1,4-diciklohexil-2-butanol előállítására, a z s a l j e l l e m e s v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

20. Az 1. igénypont szerinti eljárás /S/-N-[/1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-4-etil-4-fluor-2-hidroxi-hexil]- α -[/R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid]-imidazol-4-propionamid előállítására, a z s a l j e l l e m e s v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

21. Eljárás gyógyászati készítmények - különösen magasvérnyomás és szívelégtelenség kezelésére illetve megelőzésére alkalmas készítmények - előállítására, a z s a l j e l l e m e s v e, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított /I/ általános képletű vegyület optikailag tiszta diasztereomer, diasztereomer-keverék, diasztereomer racemát vagy diasztereomer racemátok keveréke formá-

ját vagy egy fenti vegyület gyógyászatilag alkalmas sóját galenikus formára hozzuk.

22. Az /I/ általános képletű vegyületek optikailag tiszta diasztereomer, diasztereomer-keverék, diasztereomer racemát vagy diasztereomer racemátok keveréke formái vagy a fenti vegyületek gyógyászatilag alkalmas sói felhasználása magasvérnyomás és/vagy szívelégtelenség kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

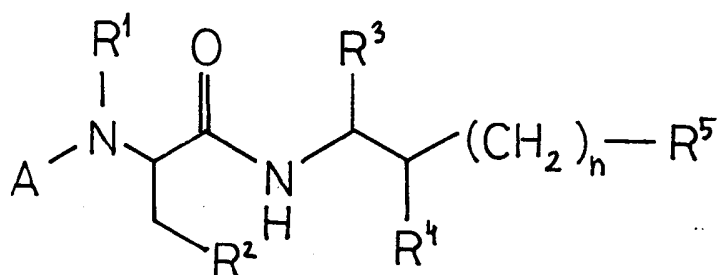
A bejelentő helyett
a meghatalmasott:

Budapesti 14. sz. Ugyvédi Munkaközösség
és Szakszolgálati Iroda
Budapest, 1373. II. 513. VII., Rákóczi út 8/a.
Ugyintéző:
dr. TÓTH-URBAN LÁSZLÓ

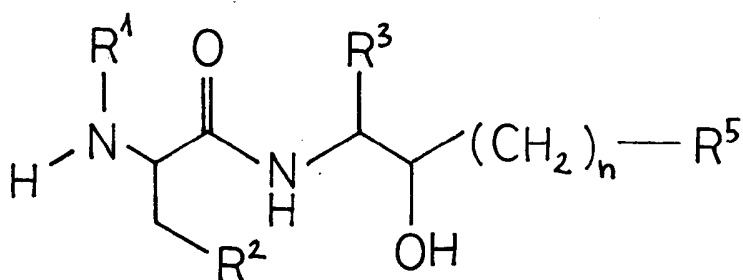
8 lap 10/2

Sinorik

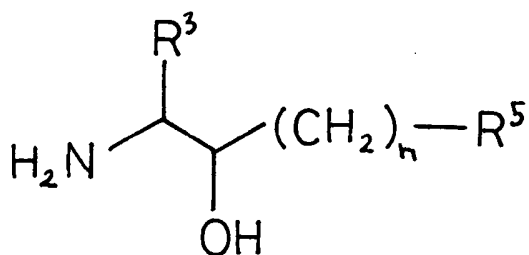
-53599-



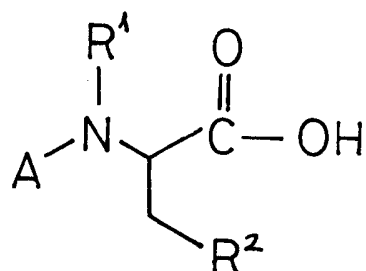
(I) ✓



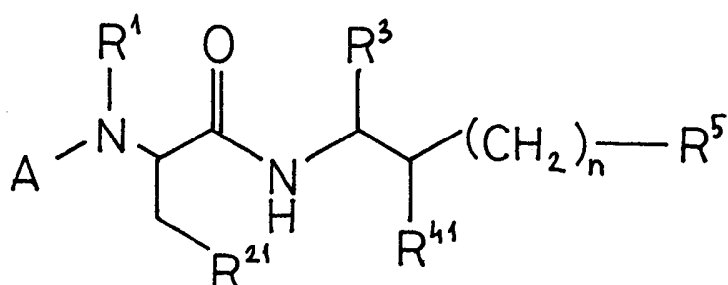
(II)



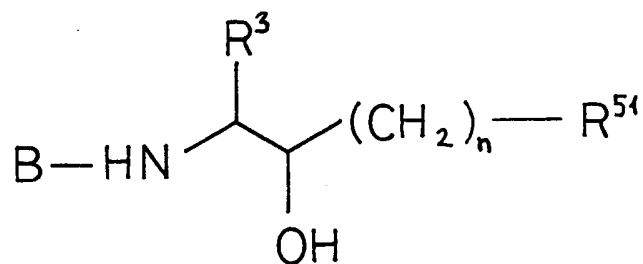
(III)



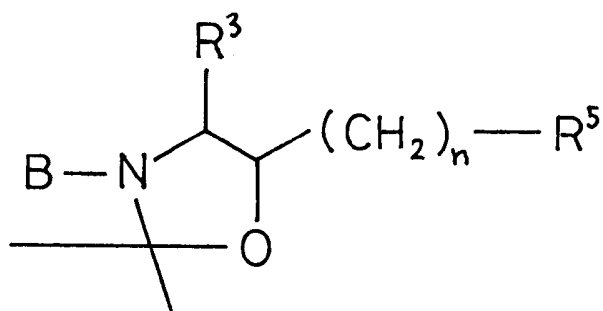
(IV)



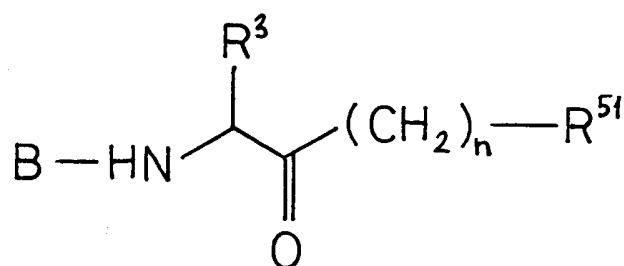
(V)



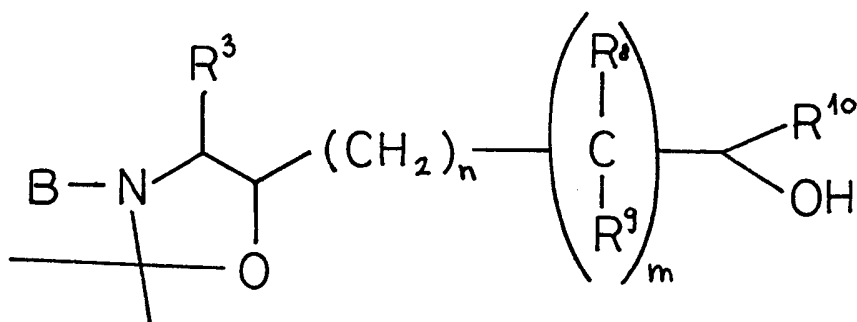
(VI)



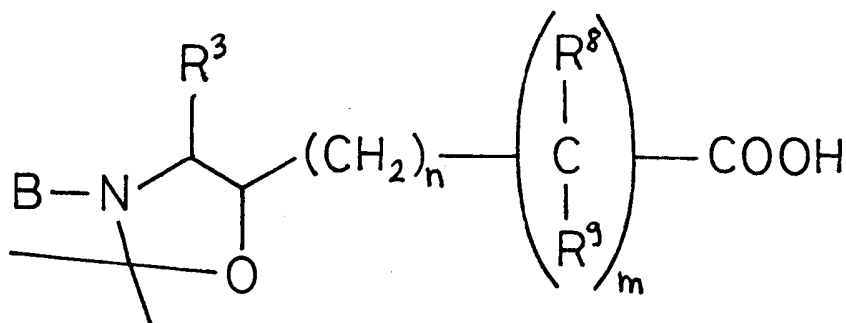
(VII)



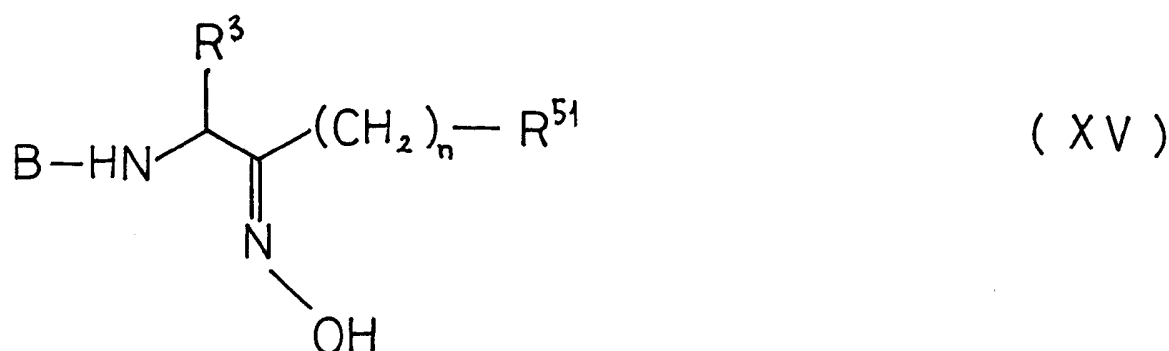
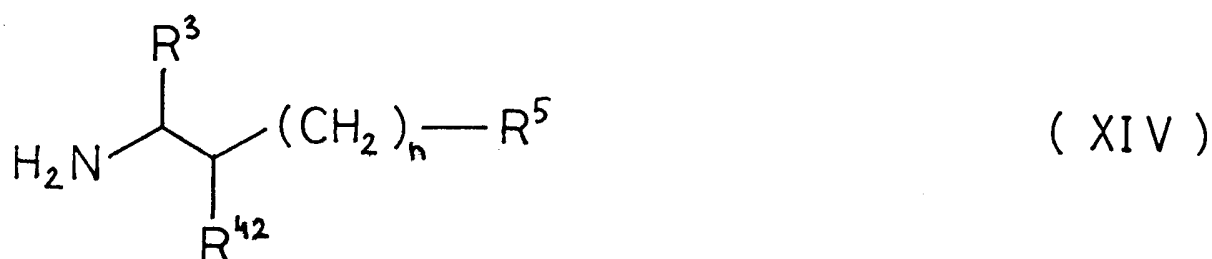
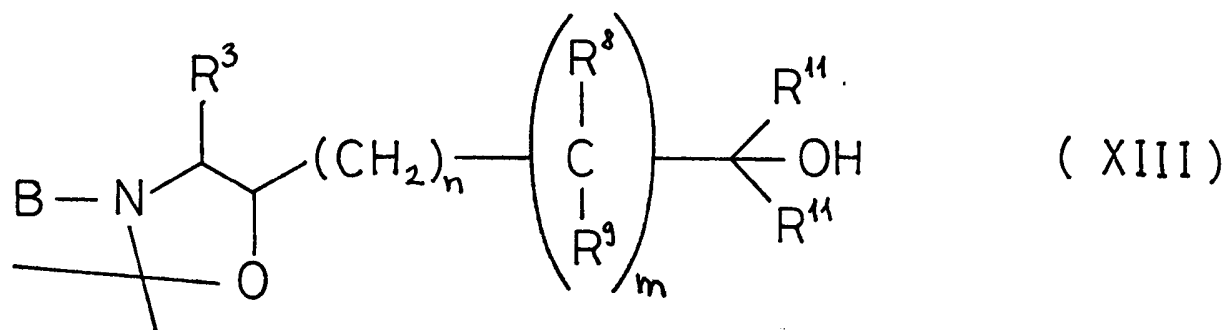
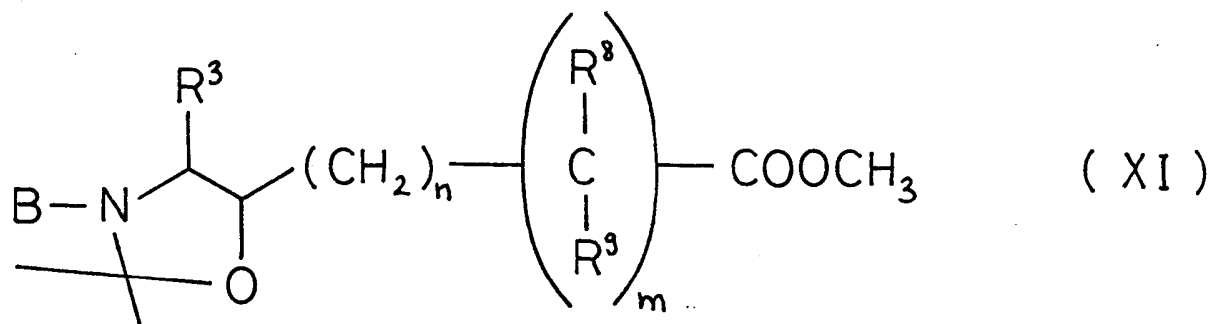
(VIII)

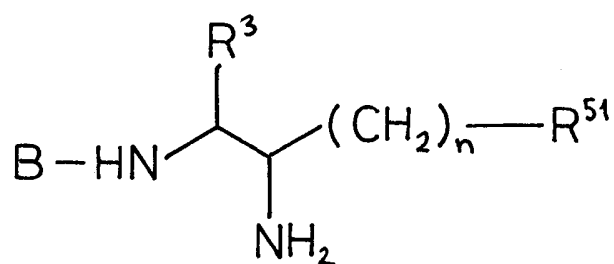


(IX)

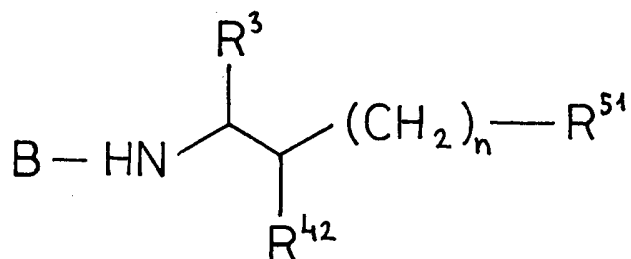


(X)

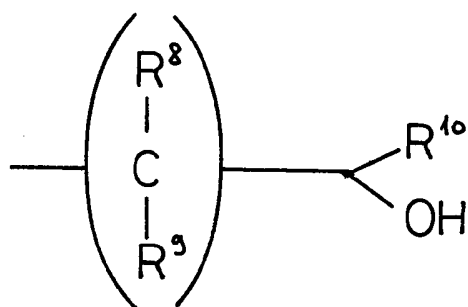




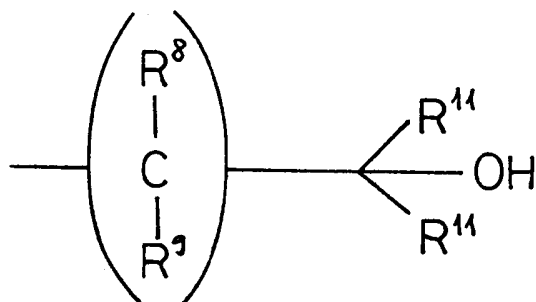
(XVI)



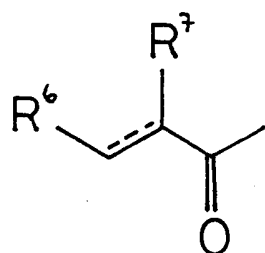
(XVII)



(XXIV)

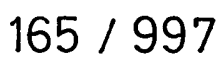


(XXV)

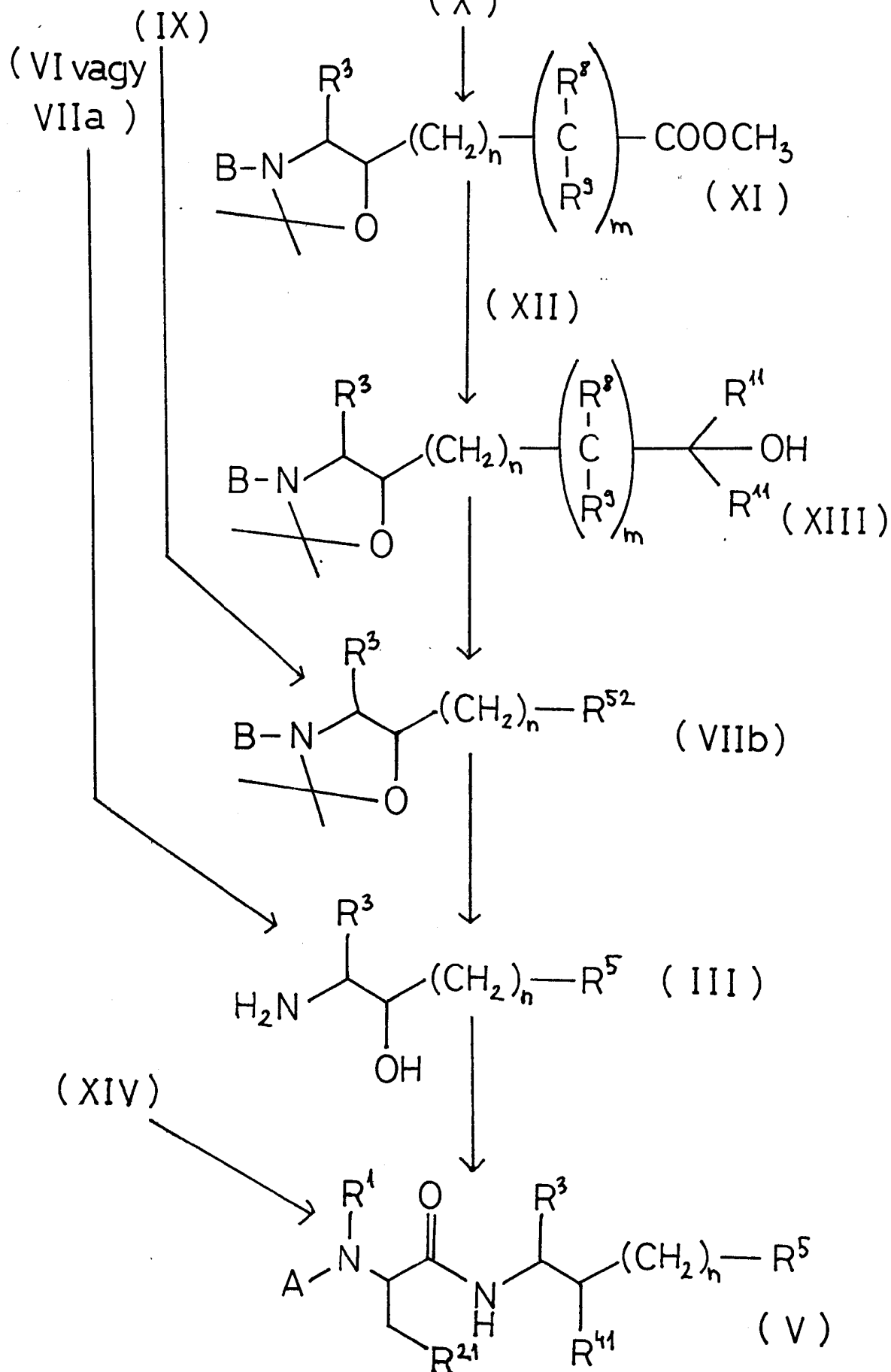


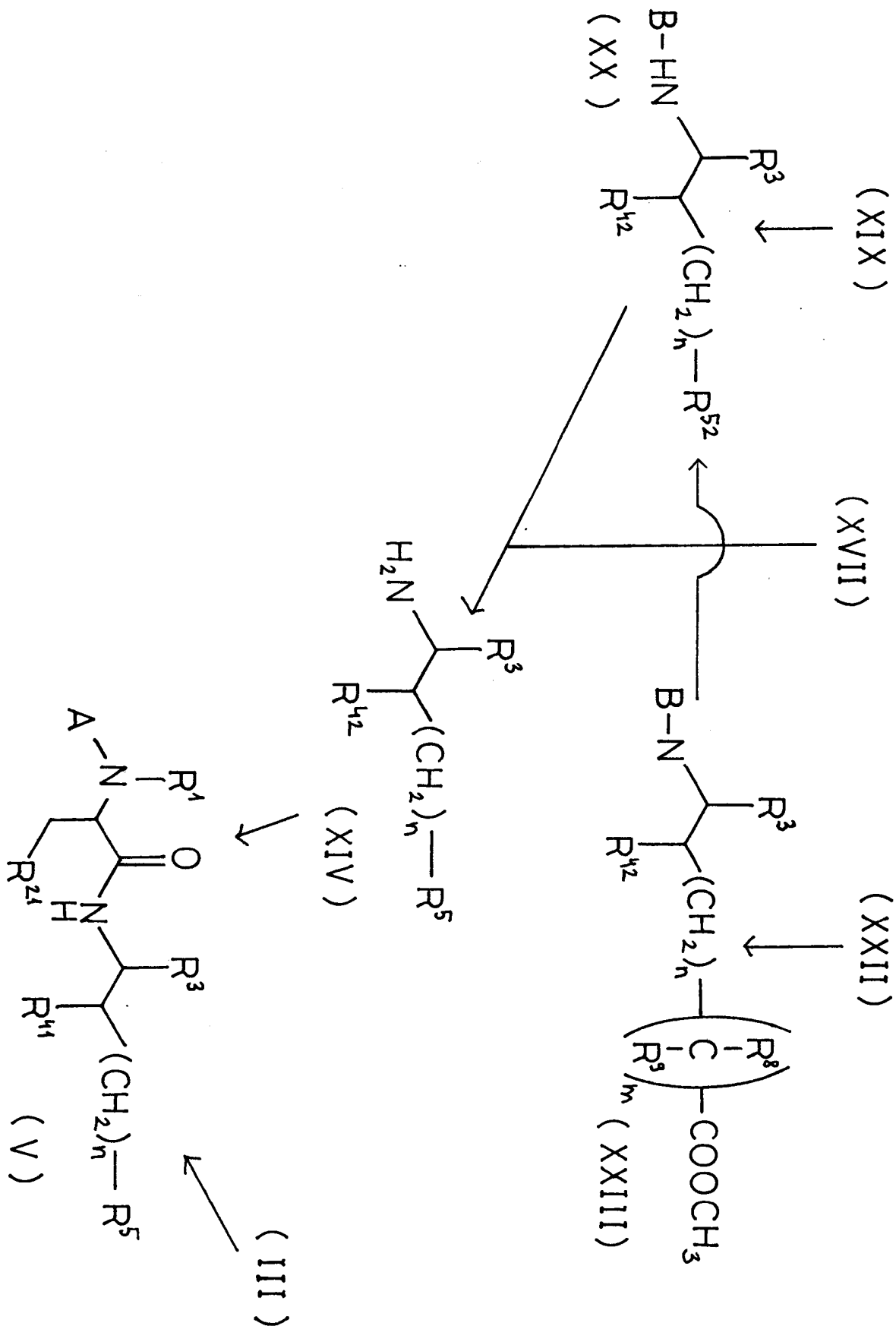
(a) ✓

— Y — Z (b) ✓



Budapesti 14. sz. Ügyvédi Munkaközösség
és Szakmai Testület
Budapest, 1273 P. 113. (V. körzet) út 8/a.
Tél. 22-275
Ügyvezető:
Dr. TÖTH-UNGBAN LÁSZLÓ





1000

20.38/98. Kötet 1. oldal

