

Érvényes
Ügyszám: **P0105479**

Bejelentés napja: 2000.02.08
Közzététel napja: 2002.04.29

Uniós elsőbbség: DE19907370.8 - 1999.02.20
DE19957787.0 - 1999.12.01

PCT bejelentés száma: EP0000969

PCT közzététel száma (WO): 0048996

Cím: Béta-alanin-származékok, eljárás előállításukra és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

Angol cím: BETHA-ALANINE DERIVATIVES, PROCESS FOR PRODUCING THEM AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

Bejelentő: MERCK PATENT GmbH., Darmstadt (DE)

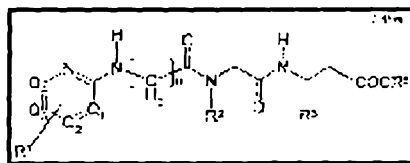
Feltaláló: Stähle, Wolfgang, Ingelheim/Rhein (DE)

Goodman, Simon, Darmstadt (DE)

Hölzemann, Günter, Seeheim-Jugenheim (DE)

Jonczyk, Alfred, Darmstadt (DE)

Képviselő: Kerény Judit, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest (HU)



I

Kivonat (közzétételi):

A találmány tárgya új (I) általános képletű b-alaninszármazékok, ahol Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ és n jelentése az 1. igénypont szerinti, és fiziológiailag elfogadható sói vagy szolvátjai, amelyek integrin inhibitorok, és használhatók trombózis, szívinfarktus, koszorúér szívbetegség, arterioszklerózis, gyulladás, tumor, csontritkulás, fertőzés, érplasztika utáni resztenózis kezelésére, és olyan folyamatoknál, amelyeket az angiogenezis tart fenn vagy terjeszt.

Intézkedések

3. Nemzetközi bejelentés közzététele (A2) (QJ)

Intézkedés kelte: 2002.03.04 meghirdetése: 2002.04.29 (BB9A Szabadalmi bejelentések közzététele)

7. Értesítés újdonságkutatás elvégzéséről (A3) (RV)

Intézkedés kelte: 2002.05.28 meghirdetése: 2002.06.28 (EC9A Külön tájékoztatás újdonságkutatásról)

A2

$\alpha_v\beta_6$ INTEGRIN INHIBITOROK, FÜGGŐS, A2 REAKTÍVÁK, EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ÉS KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány az (I) általános képletű integrin inhibi-
torokra, sztereoizomerjeikre, fiziológiailag elfogadható
5 sóikra és szolvátjaikra vonatkozik.

Az (I) általános képletben

R^1 , $R^{1'}$ és $R^{1''}$ jelentése

H, A, Ar, Het¹, Hal,
NO₂, CN, OR⁴, COA, NHCOA,
NH(CHO), NR⁴, COOR⁴ vagy
CONHR⁴₂,

R^2 jelentése

A, Ar, (CH₂)_mXA, (CH₂)_mOH,
(CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mNHA,
(CH₂)_mNA₂, (CH₂)_mNHCOA, (CH₂)_mNO₂,
(CH₂)_mCOOR¹,
(CH₂)_mCONH₂ (CH₂)_mX (CH₂)₀Ar,
(CH₂)_mX (CH₂)₀CHAR₂,
(CH₂)_mX (CH₂)₀CAR₃, (CH₂)_mXCOYA,
(CH₂)_mXCOY (CH₂)₀Ar,
(CH₂)_mX (CH₂)₀Het¹,
(CH₂)_mX (CH₂)₀CHHet¹₂,
(CH₂)_mX (CH₂)₀CHet¹₃,
(CH₂)_mX (CH₂)₀YA,
(CH₂)_mX (CH₂)₀NHCOA,
(CH₂)_mNHCONHR^{2'}, (CH₂)_mCH₂A,
(CH₂)_mCHA₂ (CH₂)_mCA₃ (CH₂)_mAr,
(CH₂)_mCHAR₂,
(CH₂)_mCAR₃, (CH₂)_mHet¹,
(CH₂)_mCHHet¹₂, (CH₂)_mCHet¹₃,
(CH₂)_mcikloalkil, (CH₂)_m-NH-
-C(=NH)-NH₂ vagy
(CH₂)_m(HN=C)-NH₂, ahol X és Y
jelentése egymástól függetle-
nül

lehet S, O, S=O, SO₂ vagy NH;
 azzal a megkötéssel, hogy
 ha R² jelentése (CH₂)_mXCOYA vagy
 (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr,
 akkor X és Y jelentése S=O és
 SO₂ csoporttól eltérő;

R^{2'} jelentése

H vagy A; vagy

R² és R^{2'} jelentése együttesen

-(CH₂)_p-

R³ jelentése

H₂N-C(=NH)-, H₂N-C(=NH)-NH-, A-
 -C(=NH)-NH-, Het²- vagy Het²-
 -NH-, ahol a primer aminocso-

portok szokásos aminovédőcso-

portokkal védettek lehetnek;

H, A, Het¹, Hal, NO₂ vagy CN;

1-8 szénatomos alkilcsoport;

fenil-, naftil-, antranil- vagy

bifenilcsoport, amelyek minde-

gyike lehet helyettesítetlen

vagy egyszeresen vagy többszö-

rösen a következő csoportokkal

helyettesített: Hal,

A, OA, OH, CO-A, CN, COOA,

COOH, CONH₂, CONHA,

CONA₂, CF₃, OCF₃ vagy NO₂,

aromás monociklusos vagy

biciklusos heterociklusos cso-

port, amely 1-3 N, O és/vagy S

atomot tartalmaz, és amely le-

het helyettesítetlen vagy egy-

szeresen vagy kétszeresen

F, Cl, Br, A, OA, SA, OCF₃,

COA, CN, COOA, CONH₂, CONHA,

CONA₂ NA₂ vagy NO₂ csoporttal

R⁴ jelentése

A jelentése

Ar jelentése

Het¹ jelentése



Het ² jelentése	1-4 N atomot tartalmazó monociklusos vagy biciklusos heterociklusos csoport, amely lehet helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy kétszeresen NH ₂ vagy NHA csoporttal helyettesített;
m értéke	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 vagy 8;
n értéke	1, 2, 3, 4, 5 vagy 6;
o értéke	0, 1, 2 vagy 3;
p értéke	2, 3, 4 vagy 5.

Részben hasonló szerkezetű vegyületeket ismertetnek a WO 96/22966 A1, a WO 97/08145 A1 és a WO 00/48996 A2 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésekben, amelyekben valamennyi vegyületről leírják, hogy integrin inhibitor hatással rendelkeznek. Az integrin inhibitorok membránhoz kötődő heterodimer glikoproteinek, amelyek egy α -alegységet és egy kisebb β -alegységet tartalmaznak. A fenti szabadalmi iratokban feltártak szerint a WO 96/22966 A1 irat szerinti vegyületek szelektíven gátolják az $\alpha_4\beta_1$ integrin receptort, a WO 97/08145 A1 irat szerinti vegyületek szelektíven gátolják az $\alpha_v\beta_3$ integrin receptort. A WO 00/48996 A2 irat szerinti vegyületek alapvetően az $\alpha_v\beta_3$ és az $\alpha_v\beta_5$ integrin receptorokat gátolják.

A találmány előtt álló feladat értékes tulajdonságokkal, rendelkező új vegyületek rendelkezésre bocsátása, különösen olyan új vegyületek kidolgozása, amelyek gyógyszerek előállítására alkalmazhatók.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek és sóik értékes gyógyászati tulajdonságokkal rendelkeznek és jól elviselhetők. A találmány szerinti új vegyületek meglepő módon nagyobb mértékben gátolják az $\alpha_v\beta_6$ inhibítor.



Ismert az integrinek különböző fiziológiai és patológiai hatása, amelyeket részletesen például a következő iratokban írnak le: [Integrins and signal transduction (Integrinek és jelátvitel); Dedhar, S., Curr. Opin.

- 5 Hematol., 6 (1): 37-43, (1999. január)]. [Integrins take partners; cross-talk between integrins and other membrane receptors (Az integrinek mint partnerek: Jelátadás az integrinek és más membrán receptorok között), Porter, J.C.; Hogg, N., Trends. Cell. Biol., 8 (10): 390-6 (1998. októ-
- 10 ber)]; [Regulation of integrin-mediated adhesion during cell migration (Az integrinek által közvetített adhézió szabályozása a sejt vándorlás során), Cox, E. A. ; Huttenlocher, A., Microsc. Res. Tech.; 43 (5) 412-9 (1998. december 1.)]. [The role of Integrins in the malignant phenotype
- 15 of gliomas (Az integrinek szerepe rosszindulatú fenotípusú gliomákban), Uhm, J. H.; Gladson, C.L.; Rao, J.S., Front. Biosci., 4: D188-99 (1999. február 15.)]; [Sperm disintegrins, egg integrins, and other cell adhesion molecules of mammalian gamete plasma membrane interactions (Sperma
- 20 dezintegrinek, petesejt integrinek és más sejtadhéziós molekulák szerepe az emlős ivarsejtek plazma membrán kölcsönhatásaiban), Evans, J.P., Front. Biosci., 4: D114-31. (1999. január 15.)].

- Az α_v integrinek egy fontos szerepét írják le a következő két irodalmi helyen: The role of alpha v-integrins
- 25 in tumour progression and metastasis (Az α_v integrinek szerepe a daganatok növekedésében és az áttételek képzésében), Marshall, J.F.; Hart, I.R., Semin. Cancer. Biol., 7 (3) 129-38, (1996. június) és The role of alpha v-integrins
- 30 during angiogenesis (Az α_v integrinek szerepe az angiogenezisben), Eliceiri, B.P. és Cheresh, D.A., Molecular Medicine 4, 741-750 (1998.)

Az integrinek közé tartoznak az $\alpha_v\beta_6$ hámszöveti (epiteliális) integrinek is, lásd a következő közleményt:

$\alpha_v\beta_6$ Epithelial integrins ($\alpha_v\beta_6$ Epiteliális integrinek), Sheppard, D., Bioessays. 18 (8) 655-60, (1996. augusztus)]; és az $\alpha_v\beta_3$ valamint az $\alpha_v\beta_5$ integrinek, amelyek adhéziós receptorokként ismertek. Ezek biológiai szerepét ismertetik
5 például a következő irodalmi helyeken: J.A. Varner és munkatársai, Cell Adhesion and Communication 3, 367-374 (1995) és J. Samanen és munkatársai, Curr. Pharmaceutical Design, 3, 545-584 (1997).

Az $\alpha_v\beta_6$ egy viszonylag ritka integrin [Busk és munkatársai, J. Biol. Chem. 267 (9), 5790, (1992)], amely a helyreállító folyamatok alatt nagyobb mértékben termelődik a hámszövetben és előnyösen a fibronectin és tenaszkin természetes mátrix molekulákhoz kötődik [Wang és munkatársai, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 15 (5), 664. (1996)]. A
10 vitronektin kötődik az $\alpha_v\beta_6$ integrinhez is.

[Characterization of the integrin $\alpha_v\beta_6$ as a fibronectin-binding protein (Az integrin $\alpha_v\beta_6$ mint fibronectin kötő protein), Busk, M., Pytela, R., Sheppard, D., J. Biol. Chem. 267 (9), 5790-6, (1992. március 25.); Restricted
20 distribution of integrin beta 6 mRNA in primate epithelial tissues (A β_6 integrin mRNS csökkent mértékű szétoszlása főemlősök hámszövetében), Breuss, J.M., Gillett, N, Lu, L., Sheppard, D., Pytela, R. J., Histochem-Cytochem., 41 (10) 1521-7) (1993. október); Differential regulation of airway
25 epithelial integrins by growth factors (Légúti hámszöveti integrinek szaporodási faktorok által történő eltérő szabályozása), Wang, A., Yokosaki, Y., Ferrando, R., Balmes, J., Sheppard, D., Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol., 15 (5), 664-72) (1996. november); The integrin $\alpha_v\beta_6$ is critical for
30 keratinocyte migration on both its known ligand, fibronectin and on vitronectin (Az $\alpha_v\beta_6$ integrin kritikus szerepe a keratinociták migrációjában, mindkét ismert ligandum, a fibronectin és a vitronektin esetén), Huang, X., Wu, J.,

Spong, S., Sheppard, D. J., Cell. Sci. 111 (Pt 15) 2189-95, (1998. augusztus)].

Az $\alpha_v\beta_6$ fiziológiai és patológiai szerepe még nem ismert pontosan, de feltételezik, hogy ennek az integrinnek fontos szerepe van a hámszövetet érintő élettani folyamatokban és rendellenességekben (ilyenek például a gyulladások, a sebgyógyulás és a daganatok). [Expression of the β_6 integrin subunit in development, neoplasia and tissue repair suggests a role in epithelial remodeling (A β_6 integrin alegység termelődése a fejlődésben, a neopláziában és a szövet regenerálódásban, a hámszövet helyreállításában való szerepre utal), Breuss, J.M., Gallo, J., DeLisser, H., M., Klimanskaya, I., V., Folkesson, H., G., Pittet, J.F., Nishimura, S.L., Aldape, K., Landers, D.V., Carpenter, W. és munkatársai, J. Cell. Sci., 108 (Pt 6) 2241-51) (1995. június)].

Az $\alpha_v\beta_6$ a sebekben a keratinocitákon termelődik [Keratinocytes in human wounds express $\alpha_v\beta_6$ integrin (A keratinociták emberi sebekben $\alpha_v\beta_6$ integrint termelnek), Haapasalmi, K., Zhang, K., Tonnesen, M., Olerud, J., Sheppard, D., Salo, T., Kramer, R., Clark, R.A., Uitto, V.J., Larjava, H., J. Invest. Dermatol., 106 (1), 42-8; (1996. január); Epidermal integrin expression is upregulated rapidly in human fetal wound repair (A hámszövetben az integrin termelődése gyorsan felfelé szabályozódik emberi magzati sebgyógyulásnál), Cass, D.L., Bullard, K.M., Sylvester, K.G., Yang, E.Y., Sheppard, D., Herlyn, M., Adzick, N.S., J. Pediatr. Surg., 33 (2) 312-6 (1998. február)], amelynek alapján feltételezhető, hogy a sebgyógyulás és a gyulladásos folyamatok mellett a bőr egyéb kóros folyamatait, például a pszoriázoist is befolyásolhatja a fenti integrin, agonistaként vagy antagonistaként.

A bőr rendellenes szarusodása (a szájüreg nyálkahártyáján, az ajkakon, a nyelven és a nemiszerveken), az úgy-

nevezett leukoplakia esetében az $\alpha_v\beta_6$ nagyobb mértékben termelődik, mint az egészséges szövetben. A leukoplakia gyakorisága és mértéke a *lichen planus*-tól a szkvamózus sejtkarcinómaig fokozódhat, ezért összefüggést feltételez-

5 nek az $\alpha_v\beta_6$ termelődése és a leukoplakia rosszindulatúvá történő átalakulása között: Expression of $\alpha_v\beta_6$ integrin in oral leukoplakia (Az $\alpha_v\beta_6$ integrin termelődése orális leukoplakiában), Hamidi, S., Salo, T., Kainulainen, T., Epstein, J., Lerner, K., Larjava, H., Br. J. Cancer., 82

10 (8), 1433-40 (2000. április)]; Stromal fibroblasts influence oral squamous-cell carcinoma cell interactions with tenascin-C (A stromális fibroblaszt hatása orális szkvamózus rákos sejteknek a tenaszkin C-vel való kölcsönhatására), Ramos, D.M., Chen, B.L., Boylen, K., Stern, M., Kramer, R.H., Sheppard, D., Nishimura, S.L., Greenspan, D., Zardi, L., Pytela, R., Int. J. Cancer., 72 (2) 369-76

(1997. július 17.); Expression of the $\alpha_v\beta_6$ integrin promotes migration and invasion in squamous carcinoma cells (Az $\alpha_v\beta_6$ integrin termelődése növeli a migrációt és az inváziót a szkvamózus rákos sejtekben), Thomas, G.J., Lewis, M.P., Whawell, S.A., Russell, A., Sheppard, D., Hart, I.R., Speight, P.M., Marshall, J.F., Journal of Investigative Dermatology, 117 (1): 67-73, (2001. július)]. Az $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_v\beta_1$, és az $\alpha_v\beta_6$ integrinek közreműködnek a szkvamózus rákos sejtek terjedésében és migrációjában a fibronektinen

[Integrins $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_v\beta_1$, and $\alpha_v\beta_6$ collaborate in squamous carcinoma cell spreading and migration on fibronectin, Koivisto, L., Grenman, R., Heino, J., Larjava, H., Exp. Cell. Res., 255 (1) 10-7 (2000. február 25.)].

30 Az $\alpha_v\beta_6$ a légutak hámszöveteinek különböző folyamataiban is szerepet játszik. [(Weinacker és munkatársai, Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol., 12 (5), 547-56 (1995); Expression of the human integrin β_6 subunit in alveolar

type II cells and bronchiolar epithelial cells reverses lung inflammation in beta6 knockout mice (Az emberi β_6 integrin alegység termelődése alveoláris II típusú sejtekben és a hörgők hámszöveti sejtjeiben visszafordítja a tüdőgyulladásos folyamatot α_6 kiütött egerekben), Huang, X., Wu, J., Zhu, W., Pytela, R., Sheppard, D., Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol., 19 (4): 636-42 (1998. október); Expression of integrin cell adhesion receptors during human airway epithelial repair in vivo (Az integrin sejtadhézió receptorok termelődése az emberi légutak hámszöveteiben in vivo), Pilewski, J.M., Latoche, J.D., Arcasoy, S.M., Albelda, S.M., Am. J. Physiol., 273(1 Pt 1): L256-63, (1997. július); Global analysis of gene expression in pulmonary fibrosis reveals distinct programs regulating lung inflammation and fibrosis (Tüdő fibrózis esetén a géntermelődés globális elemzésével különböző, a tüdőgyulladást és a fibrózist szabályozó programokat fedeztünk fel), Kaminski, N., Allard, J.D., Pittet, J.F., Zuo, F., Griffiths, M.J., Morris, D., Huang, X., Sheppard, D., Heller, R.A., Proc. Natl. Acad. Sci. Amerikai Egyesült Államok, 97 (4): 1778-83, (2000. február 15.)], ebből következően a fenti integrin megfelelő agonistája/antagonistája feltételezhetőleg sikeresen alkalmazható légutak rendelkezéseiben, így például hörghurut, asztma, tüdő fibrózis és a légutak daganatos betegségei esetén.

A tüdő (és a hörgők) mellett más szervekben is kialakulhat fibrózis, így például a bőrön, a májban (ami akár májzsugorodásig fajulhat), a vesékben, a hólyagban, a szívben és a hasnyálmirigyben (cisztás fibrózis). Feltételezik, hogy az $\alpha_v\beta_6$ integrin szerepet játszik a kóros kötőszöveti sejtburjánzásban is, így a betegség lefolyása $\alpha_v\beta_6$ integrinnel befolyásolható [Mechanisms of tissue repair: from wound healing to fibrosis, (A szövet regenerálódás mechanizmusa: a sebgyógyulástól a fibrózisig), Mutsaers, S.E.,



- Bishop, J.E., Mcgrouther, G., Laurent, G., J. Int. J. Biochem. Cell. Biol., 29 (1): 5-17 (1997); $\alpha_v\beta_6$ Integrin mediates latent TGF β activation: implications for cutaneous fibrosis (Az integrinek közvetítik a lappangó TGF β aktiválását: a bőr fibrózisában való szerepük). Dalton, S.L., J.Am.Acad.Dermatol., 41 457-463 (1999); Clinical significance of blood serum connective tissue components in organ fibrosis (A vérszérum kötőszöveti komponenseinek gyógyászati jelentősége a szervek fibrózisában), Kropf, J., Gressner, A.M., Z. Med. Laboratoriumsdiagn., 32 (3/4): 150-8 (1991,); Angiotensin II, adhesion and cardiac fibrosis, (Angiotenzin II, adhézió és a szív fibrózisa), Schnee, J.M., Hsueh, W.A., Cardiovasc. Res., 46 (2): 264-268 (2000); Pulmonary fibrosis and its treatment: today and in the next millennium, (A tüdő fibrózisa és ennek kezelése napjainkban és a következő ezredfordulón), Sime, P.J., Curr. Opin. Anti-Inflammatory Immunomodulatory Invest. Drugs, 1 (5) 423-432 (1999); Hepatic fibrosis: pathophysiology and laboratory diagnosis, (A máj fibrózisa: kórélettan és laboratóriumi diagnózis), Housset, C., Guechot, J., Pathol. Biol., 47 (9): 886-894 (1999)]; [Progressive renal disease. Fibroblasts, extracellular matrix, and integrins, (Rosszindulatú vesebetegségek, fibroblasztok, sejten kívüli mátrix és integrinek), Norman, J.T., Fine, L.G., Exp. Nephrol., 7 (2) 167-177 (1999); Renal fibrosis: insights into pathogenesis and treatment, (A vese fibrózisa: pillantás a kórokokra és a kezelésre), Nahas, A.M. El, Muchaneta-Kubara, E.C., Essawy, M., Soylemezoglu, O., Int. J. Biochem. Cell Biol. 29 (1): 55-62) (1997).

Ismert az is, hogy az $\alpha_v\beta_6$ a belek nyálkahártyájának különböző folyamataiban is szerepet játszik, ezért a megfelelő integrin agonisták/antagonisták a gyomor-bélrendszer gyulladásainak, daganatainak és sebeinek kezelésében alkal-

mazhatók. Bizonyos tapasztalatok arra utalnak, hogy az $\alpha_v\beta_6$ integrin a mátrix metalloproteázok kiválasztását is befolyásolja, így például a zselatináz B (MMP-9) kiválasztását:

[The $\alpha_v\beta_6$ integrin promotes proliferation of colon

5 carcinoma cells through a unique region of the beta 6

cytoplasmic domain, (Az $\alpha_v\beta_6$ integrin növeli a gerincoszlop

rákos sejtjeinek szaporodását a β_6 citoplazma domain egy

meghatározott területén), Agrez, M., Chen, A., Cone, R.I.,

Pytela, R., Sheppard, D., J. Cell. Biol., 127 (2): 547-56

10 (1994)]; [Integrin-mediated signalling of gelatinase B

secretion in colon cancer cells, (A zselatináz B kiválasztásának integrinek által közvetített jelátvittele a gerinc

rákos sejtjeiben), Niu, J., Gu, X., Turton, J., Meldrum,

C., Howard, E.W., Agrez, M., Biochem. Biophys. Res.

15 Commun., 249 (1): 287-91 (1998)].

Azt találtuk, hogy az $\alpha_v\beta_6$ termelődése együtt jár a sejt sűrűségének és MMP aktivitásának megváltozásával: [The $\alpha_v\beta_6$ integrin regulates its own expression with cell

crowding: Implications for tumour progression, (Az $\alpha_v\beta_6$

20 integrin a sejtek sűrűsödésével szabályozza saját termelődését: a daganatok előrehaladására való hatás), Niu, J.,

Gu, X., Ahmed, N., Andrews, S., Turton, J., Bates, R.,

Agrez, M., International Journal of Cancer, 92 (1): 40-48

(2001); The $\alpha_v\beta_6$ integrin induces gelatinase B secretion in

25 colon cancer cells, (Az $\alpha_v\beta_6$ integrin a gerinc rákos sejtjeiben zselatináz B kiválasztást indukál), Agrez, M., Gu,

X., Turton, J., Meldrum, C., Niu, J., Antalis, T., Howard,

E.W., Int. J. Cancer 81 (1) 90-7 (1999); $\alpha_v\beta_6$ integrin

upregulates matrix metalloproteinase 9 and promotes

30 migration of normal oral keratinocytes (Az $\alpha_v\beta_6$ integrin

növeli a mátrix metalloproteináz 9 termelődését és fokozza

a száj egészséges keratinocitáinak migrációját), Thomas,

G.J., Poomsawat, S., Lewis, M.P., Hart, I.R., Speight,



- P.M., Marshall, J.F., Journal of Investigative Dermatology 116 (6) 898-904 (2001); $\alpha_v\beta_6$ integrin promotes invasion of squamous carcinoma cells through up-regulation of matrix metalloproteinase-9 (A $\alpha_v\beta_6$ integrin fokozza a szkvamózus rákos sejtek invázióját a mátrix mettaloproteináz-9 felfelészabályozása útján), Thomas, G.J., Lewis, M.P., Hart, I.R., Marshall, J.F., Speight, P.M., International Journal of Cancer, 92 (5) 641-650 (2001)]. Az MMP aktivitás szabályozása (a különböző mátrix metalloproteinázok szabályozásának lehetősége) a daganatos sejtek által sűrűségüktől függően egy olyan lehetséges mechanizmus, amely lehetővé teszi, hogy a sejtek szaporodása és proteolízissel történő migrációja számára ismét legyen hely a környező mátrixban a daganatos tömeg növekedése során.
- 15 Az $\alpha_v\beta_6$ integrinek gyulladásokban játszott szerepe miatt feltételezik, hogy a fenti integrinek agonista/antagonista hatásuk miatt mikrobák (protozoák, mikrofiták, baktériumok, vírusok, élesztőgombák és gombák) által okozott fertőzések kezelésére is alkalmazhatók. Leírták az
- 20 $\alpha_v\beta_6$ integrinek és a enterovírus (coxsackie vírus, valamint a száj és körömfájás megbetegedést okozó vírus gazdasejtjei közötti kölcsönhatást, amely végbemehet $\alpha_v\beta_3$ függő módon, de $\alpha_v\beta_3$ -tól függetlenül is: Integrin $\alpha_v\beta_6$ enhances coxsackievirus B1 lytic infection of human colon cancer
- 25 cells ((Az $\alpha_v\beta_6$ integrinek fokozzák a B1 coxsackie vírus által okozott fertőzést emberi gerincrák sejtekben), Agrez, M.V., Shafren, D.R., Gu, X., Cox K, Sheppard, D., Barry, R.D., Virology (1997) 239 (1): 71-7 (1997); The epithelial integrin $\alpha_v\beta_6$ is a receptor for foot-and-mouth disease
- 30 virus (Az epiteliális integrin $\alpha_v\beta_6$ a száj és körömfájás megbetegedés vírusának receptora), Jackson, T., Sheppard, D., Denyer, M., Blakemore, W., King A.M., J. Virol., 11 4949-56 (2000); Role of the cytoplasmic domain of the beta-

-subunit of integrin $2\alpha_v\beta_6$ in infection by foot-and-mouth disease virus (Citoplazma domain szerepe az $\alpha_v\beta_6$ integrin β alegységének citoplazma domainjében a száj és körömfájás vírus által okozott fertőzésekben), Miller, L.C., Blakemore, W., Sheppard, D., Atakilit, A., King, A.M., Jackson, T., J. Virol. 75 (9) 4158-64 (2001); The ability of integrin avb3 to function as a receptor for foot-and-mouth disease virus is not dependent on the presence of complete subunit cytoplasmic domains (Az $\alpha_v\beta_3$ integrin a száj és körömfájás megbetegedést okozó vírus receptoraként működik, és ez független a citoplazma domain teljes alegységének jelenlététől), Neff, S., Baxt, B., J. Virol. 75 (1) 3527-532 (2001), Foot-and-mouth disease virus virulent for cattle utilizes the integrin avb3 as its receptor (A száj és körömfájás vírus szarvasmarháknál az $\alpha_v\beta_3$ integrint használja receptorként), Neff, S., Sa-Carvalho, D., Rieder, E., Mason, P.W., Blystone, S.D., Brown, E.J., Baxt, B., J. Virol. 72 (5); 3587-3594 (1998); Arginine-glycine-aspartic acid-specific binding by foot-and-mouth disease viruses to the purified integrin avb3 in vitro, (A száj és körömfájás vírusának arginin-glicin-aszpartámsav specifikus kötődése a tisztított $\alpha_v\beta_3$ integrinhez in vitro), Jackson, T., Sharma, A., Ghazaleh, R.A., Blakemore, W.E., Ellard, F.M., Simmons, D.L., Newman, J.W.I., Stuart, D.I., King, A.M.Q., J. Virol. 71 (11): 8357-8361 (1997)].

A HIV fertőzés (AIDS) is függ az $\alpha_v\beta_6$ integrinektől, következésképpen az agonista/antagonista hatású $\alpha_v\beta_6$ integrinek alkalmazhatók lehetnek az AIDS kezelésében [A novel integrin specificity for the human immunodeficiency virus (HIV) TAT protein (Az emberi immunhiány vírus TAT proteinjének új specifikus integrinje) Ruoslahti, E.I.,

Vogel, B.E., Wong-Staal, F.Y. PCT WO 92/14755 számú nemzetközi bejelentés (1992)].

A legutóbbi kutatások szerint a *bacillus anthracis* baktérium egy három proteinből álló toxint választ ki, amelyek közül az egyik, az úgynevezett PA vagy védő antigén (protective antigen), a sejt membránon lévő receptorokhoz kötődik (anthrax toxin receptorokhoz, ATR). Az ATR egy I. típusú membrán protein, amelynek van egy sejten kívüli domainje az A típusú Willebrandt faktoron (vWFA). Az integrinek is tartalmazznak ilyen típusú vWFA domaint. Ez egybevág a Swiss Prot adatbázis homológ elemzésével, az $\alpha_v\beta_6$ integrinekre; lásd a következő helyet:

<http://www.expasy.ch/cgi-bin/niceprot.pl?P18564>); a β_6 szekvenciára vonatkozó elemzéssel (131-371), továbbá az $\alpha_v\beta_3$ integrinekre vonatkozó elemzéssel (<http://www.expasy.ch/cgi-bin/niceprot.pl?P05106>; β_3 (135-377)). Ezért feltételezik, hogy az $\alpha_v\beta_6$ agonisták/antagonisták is alkalmazhatók a tüdő, a bőr és a bélrendszer antrax betegsége ellen [Identification of the cellular receptor for anthrax toxin (Az antrax toxin sejt receptor azonosítása), Bradley, K.A. és munkatársai, Nature 414, 225-229 2(2001), és a hivatkozott közlemények; Evolution of von Willebrand factor A (vWA) domains (A von Willebrandt faktor A (vWA) domáinak evolúciója, Tuckwell, D., Biochem. Soc. Trans., 27 (6): 835-840 (1999)].

A gazdasejtek fertőzésének a baktérium és élesztőgomba (budding gomba, candida) adhéziós receptoroktól való függését ismertetik a következő irodalmi helyeken: [Cell adhesion molecules in the pathogenesis of and host defence against microbial infection (Sejt adhéziós molekulák a mikróbák által okozott fertőzések patogenézisében és a gazdasejtek védelmében), Kerr, J.R., Medical Microbiology, Manchester Royal Infirmary, UK, Molecular Pathology 52 (4): 220-30 (1999); Vitronectin-dependent invasion of epithelial

cells by *Neisseria gonorrhoeae* involves $\alpha(v)$ integrin receptors (Az epiteliális sejtek *niesseria gonorrhoeae* által okozott vitronektin függő inváziója kapcsolatban van az αv integrin receptorokkal), Dehio, M., Gomez-Duarte, O.G.,
5 Dehio, C., Meyer, T.F., *Febs. Letters* 424 (1-2) 84-8 (1998); A natural variant of the cysteine protease virulence factor of group A *Streptococcus* with an arginine-glycine-aspartic acid (RGD) motif preferentially binds human integrins $\alpha I I b$ - $\beta 3$ and αv - $\beta 3$, (A
10 sztreptokokkusz A csoporthoz tartozó cisztein proteáz virulencia faktor egy természetes variánsa arginin-glicin-
-aszpartámsav motívummal (RGD) együtt az emberi $\alpha v \beta 3$ és az $\alpha I I b \beta 3$ integrinekhez való kötődést részesíti előnyben)
Stockbauer, K.E., Magoun, L., Liu, M., Burns, E.H. Jr,
15 Gubba, S., Renish, S., Pan, X., Bodary, S.C., Baker, E., Coburn, J., Leong, J.M., Musser, J.M., *Proceedings of the National Academy of Sciences of The United States of America*, 96 (1) 242-7 (1999); Involvement of $\alpha(v)\beta 3$ integrin-like receptor and glycosaminoglycans in *Candida albicans* germ tube adhesion to vitronectin and to a human
20 endothelial cell line, (Az $\alpha v \beta 3$ integrinekhez hasonló receptorok és a glikózaminoglikánok szerepe a *Candida albicans* mikróbának a vitronektinhez és egy emberi endoteliális sejtvonalhoz való adhéziónak in vitro),
25 Santoni, G., Spreghini, E., Lucciarini, R., Amantini, C., Piccoli, M., *Microbial Pathogenesis*, 31 (4), (159-72) (2001)]. Ebből arra lehet következtetni, hogy ezekben az esetekben az $\alpha v \beta 6$ antagonisták/agonisták is alkalmazhatók.

Az $\alpha v \beta 6$ integrin kölcsönhatásba lép a TGF β -val, és
30 azt aktiválja [$\alpha v \beta 6$ Integrin mediates latent TGF β activation: Implications for cutaneous fibrosis, (Az $\alpha v \beta 6$ integrin előidézi a látens TGF β aktiválását: ennek szerepe a kután fibrózisban) Dalton, S.L., *J. Am. Acad. Dermatol.*,

41 457-463 (1999), The integrin $\alpha_v\beta_6$ binds and activates latent TGF β 1: a mechanism for regulating pulmonary inflammation and fibrosis (Az $\alpha_v\beta_6$ integrin a látens TGF- β 1-hez kötődik és azt aktiválja; ez a mechanizmus hatással van a
5 tüdőgyulladásra és a fibrózisra), Munger, J.S. és munkatársai, Cell. 96 (319-328) (1999)]. A látens TGF β 1 (az egyik elő forma) az $\alpha_v\beta_6$ integrinekhez kötődik és ezáltal proteolitikusan aktiválódik. A találmány szerinti $\alpha_v\beta_6$ agonisták/antagonisták így megakadályozzák a TGF- β 1 és más al-
10 típusok aktiválását a TGF- β (vagy annak előformája, LAP peptid, LAP-TGF α , látens TGF) kötődésének gátlása által, és így modulálják a TGF β hatását.

Eddig a TGF β három olyan emberi izoformját azonosították, amelyekről leírták, hogy a szaporodási és differenciálódási folyamatokban, a fibrózisban, a sebgyógyulásban,
15 a csontnövekedésben, az immunfunkciók módosításában, az angiogenezisben és a daganatos áttételek kialakulásában játszanak szerepet többféleképpen is. [Rifkin, D.B. és munkatársai, Thrombosis and Haemostasis 70 177-179 (1993);
20 Hata, A. és munkatársai, Molecular Medicine Today, 257-262, (1998. június); Integrin-mediated activation of transforming growth factor-beta(1) in pulmonary fibrosis (A β 1 szaporodási faktor átalakulásának integrinek által közvetített aktiválása a tüdőfibrózisban), Sheppard, D.C., 120 (1.
25 Suppl.), 49-53, (2001); Wickstom és munkatársai, Prostate, 37 19-29 (1998)]. Ezért a találmány szerinti $\alpha_v\beta_6$ agonisták/antagonisták is alkalmazhatók az ilyen folyamatok befolyásolására.

A következő közlemény az $\alpha_v\beta_6$ integrineknek az immunológiai folyamatokban játszott szerepét hangsúlyozza, és
30 leírja a neutrofilek hatását a tüdő kémiai károsodása után lejátszódó folyamatokban: [Expression of the beta6 integrin subunit is associated with sites of neutrophil

influx in lung epithelium (A β_6 integrin alegység expressziója kapcsolatban van a neutrofileknek a tüdő epitéliumra kifejtett hatásával), Miller, L.A., Barnett, N.L., Sheppard, D., Hyde, D.M., J. Histochem. Cytochem. 49
5 (1): 41-8) (2001)].

Egy vegyületnek az $\alpha_v\beta_6$ integrin receptorokra kifejtett hatása és így az inhibitor hatás például J.W: Smith és munkatársai eljárásával mutatható ki [J. Biol. Chem., 265, 12267-12271. (1990)].

10 A vegyületek, amellet, hogy előnyben részesítik az $\alpha_v\beta_6$ integrin receptorokhoz való kötődést, az $\alpha_v\beta_3$ és az $\alpha_v\beta_5$ integrin receptorokhoz is kötődnek, és gátolják a glikoprotein IIb/IIIa-t is. Az $\alpha_v\beta_3$ integrin például számos sejtbén termelődik, például endoteliális sejtekben, az
15 erek, például az aorta simaizom sejtjeiben, a csontmátrix kóros sejtjeiben (osteoclast) és a daganatos sejtekben.

A találmány szerinti vegyületek hatása például a J.W. Smith és munkatársai által ismerttetett eljárással mutatható ki [J. Biol. Chem. 265, 12267-12271 (1990)].

20 Leírták, hogy az angiogenezis kialakulása függ az erek integrinjei és a sejten kívüli mátrix proteinek kölcsönhatásától [P.C. Brooks, R.A. Clark és D.A. Cheresh a Science 264, 569-571. (1994)].

Leírták azt is, hogy egy ciklusos peptiddel lehetséges a fenti kölcsönhatás gátlása és ezzel az apoptózis (programozott sejthalál) beindítása [P.C. Brooks, A.M. Montgomery, M. Rosenfeld, R.A. Reisfeid, T. Hu, G. Klierand és D.A. Cheresh, Ceil, 79, 1157-1164 (1994)]. A fenti közleményben leírták, hogy az $\alpha_v\beta_3$ antagonisták és az $\alpha_v\beta_3$ elleni antitestek a daganatok zsugorodását okozzák, az
30 apoptózis beindítása által.

Azt, hogy a találmány szerinti vegyületek meggátolják az élő sejteknek a megfelelő mátrixhoz proteinekhez való kötődését, tehát meggátolják a daganatos sejteknek a mátrix

proteinekhez való kötődését is, egy sejt adhéziós vizsgálattal lehet igazolni, F. Mitjans és munkatársai eljárásával [J. Cell. Science, 108, 2825-2838 (1995)].

Az (I) általános képletű vegyületek képesek a
5 metalloproteázok integrinekhez való kötődését gátolni, ezáltal megakadályozzák, hogy a sejtek a proteínázok aktivitását hasznosítsák. Erre példaként említhető, hogy a ciklo-RGD peptid képes gátolni az MMP-2 (mátrix metalloproteínáz 2) vitronektin $\alpha_v\beta_3$ receptorhoz való kötő-
10 dését [P.C. Brooks és munkatársai, Cell 85, 683-693. (1996)].

Az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek blokkolják az integrin receptorok és ligandumaik, például a fibrinogén és a fibrinogén receptor közötti kölcsönhatást,
15 antagonistaként meggátolják a daganatos sejtek áttételek által való terjedését, így metasztázis ellenes anyagként alkalmazhatók a daganatok műtéti úton történő eltávolítása illetve támadása során. Ezt a megállapítást a következő tapasztalatok támasztják alá.

20 A daganatos sejtek terjedése a daganat helyéről az érrendszerbe mikroaggregátumok (mikrotrombusok) képződése útján történik, a daganatos sejtek és a vérlemezkék közötti kölcsönhatás következtében. A daganatos sejtek a mikroaggregátumok által maszkírozva vannak, így az immunrendszer
25 sejtjei nem észlelik őket. A mikroaggregátumok képesek az érfalra tapadni, ezzel tovább egyszerűsítve a daganatos sejteknek a szövetekbe való behatolását. Tekintettel arra, hogy a mikroaggregátumok képződését elősegíti a ligandumoknak a megfelelő integrin receptorokhoz, például az $\alpha_v\beta_3$ és
30 az $\alpha_{IIb}\beta_3$ receptorokhoz való kötődése az aktivált vérlemezkéken, a megfelelő antagonisták alkalmasak a metasztázis gátlására.

Egy vegyületnek az $\alpha_v\beta_5$ integrin receptorra való hatása és ezzel az inhibitor hatás például J.W. Smith és mun-

katársai eljárásával mutatható ki [J. Biol. Chem., 265,
12267-12271., (1990)].

Azt, hogy egy meghatározott gyógyászatilag hatásos alkotórészt egy szerv milyen mértékben vesz fel, biológiai
5 hozzáférhetőségnek nevezik.

Ha egy gyógyászati hatóanyagot a szervbe egy injekciós oldat intravénás beadásával juttatnak el, akkor abszolút biológiai hozzáférhetőségről beszélünk, mert az adott gyógyászati anyagnak az a része, amely változatlanul jut a
10 szisztémás vérbe, azaz belép a vérkeringésbe, 100%.

Ha a gyógyászati hatóanyagot szájon át adják, akkor a hatóanyagot általában szilárd készítmény formájában adják be, aminek fel kell oldódnia ahhoz, hogy átlépje a belépési gátakat, például a gyomor-bélrendszert, a száj nyálkahártya
15 membránt, az orr nyálkahártya membránokat vagy a bőrt, különösen a *stratum corneum*-ot, és ezután képes legyen a szervezetben abszorbeálódni. A biológiai hozzáférhetőségre vonatkozó farmakokinetikai adatokat J. Shaffer és munkatársai eljárásával állapíthatjuk meg [J. Pharm. Sciences, 88,
20 313-318 (1999)].

A gyógyászatilag hatásos alkotórész abszorbeálódási képességének meghatározására egy további lehetőség a logD érték meghatározása, mivel ez az érték a molekula lipofil tulajdonságának mérőszáma.

25 Az (I) általános képletű vegyületek legalább egy királis központtal rendelkeznek, ezért több sztereoizomer alakjában fordulhatnak elő. Valamennyi ilyen forma (például a D és L formák) és ezek elegyei (például a DL formák) az (I) általános képlet alá tartoznak.

30 A találmány szerinti, az 1. igénypontban meghatározott vegyületek körébe az úgynevezett por-drug származékokat is beleértjük, azaz az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek alkil- vagy acilcsoportokkal, cukor vagy oligopeptid csoportokkal vannak módosítva, amely csoportok a szervezetben rövid idő alatt lehasadnak és ezzel
35

felszabadul a hatásos találmány szerinti vegyület. Az (I) általános képletű vegyületek szabad aminocsoportjai és szabad hidroxics csoportjai megfelelő védőcsoportokkal lehetnek ellátva.

5 Az (I) általános képletű vegyületek szolvátjai meghatározás alatt az (I) általános képletű vegyületeknek semleges oldószerekkel alkotott adduktjait értjük, amelyek a kölcsönös vonzóerő hatására képződnek. A szolvátok például a mono- és dihidrátok és az alkoholokkal, például metanol-
10 lal vagy etanollal alkotott addíciós vegyületek.

A találmány (I) általános képletű vegyületekre, sóikra és szolvátjaikra vonatkozik, valamint az (I) általános képletű vegyületek, sóik és szolvátjaik előállítására. A találmány szerinti eljárás abból áll, hogy

15 a) egy (II) általános képletű vegyületet, amelyben R jelentése védőcsoport és R, R^{1'} és R^{1''} jelentése az (I) általános képletnél megadott de amelyben, ha R¹, R^{1'} és/vagy R^{1''} jelentésében szabad hidrox- vagy aminocsoport van, akkor ezek védőcsoporttal vannak ellátva,

20 egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, amelyben R², R^{2'} és R³ jelentése az (I) általános képletnél megadott de amelyben, ha R², R^{2'} és/vagy R³ jelentésében szabad amino- vagy hidroxics csoport van, akkor ezek védőcsoporttal vannak ellátva, majd

25 az R védőcsoportot és az R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'} és/vagy R³ csoportokon lévő valamennyi védőcsoportot eltávolítjuk, vagy

b) egy (IV) általános képletű vegyületet, amelyben R jelentése védőcsoport, és R¹, R^{1'}, R^{1''}, R² és R^{2'} az (I) általános képletnél megadott és amelyben, ha
30 R¹, R^{1'}, R^{1''}, R² és R^{2'} jelentésében szabad hidrox- és/vagy aminocsoportok vannak, akkor ezek védőcsoporttal vannak ellátva,

egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk,

amelyben R^3 jelentése az (I) általános képletnél megadott és amelyben ha R^1 , $R^{1'}$ és/vagy $R^{1''}$ jelentésében szabad hidroxil és/vagy aminocsoportok vannak, akkor ezek védőcsoporttal vannak ellátva, majd

- 5 az R védőcsoportot és az R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$, R^2 és/vagy R^3 csoportokon lévő valamennyi védőcsoportot eltávolítjuk, vagy

- c) egy vagy több az (I) általános képletű vegyületben lévő R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$, R^2 és/vagy R^3 csoportot egy vagy több R^1 ,
10 $R^{1'}$, $R^{1''}$, R^2 és/vagy R^3 csoporttá alakítunk például

- (i) hidroxicssoport alkilezésével,
(ii) észtercsoport karboxicssoporttá való hidrolízisével,
(iii) karboxicssoport észterezésével,
15 (iv) aminocsoport alkilezésével,
(v) egy arilbromid vagy ariljodid és bórsav Suzuki kapcsolás reakciókörülményei közötti reagáltatásával és a megfelelő kapcsolt termék előállításával vagy
(vi) aminocsoport acilezésével, vagy

- 20 d) egy (II) általános képletű vegyületet egy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, amelyben R^2 és $R^{2'}$ jelentése az (I) általános képletnél megadott de ha az R^2 és/vagy $R^{2'}$ csoportok jelentésében szabad hidroxil- vagy aminocsoportok vannak, akkor ezek védőcsoporttal vannak el-
25 látva,

így egy (IV) általános képletű vegyületet kapunk, majd a kapott (IV) általános képletű vegyületet egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, a b) lépés szerinti reakcióval, majd

- 30 eltávolítjuk az R védőcsoportot és az R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$, R^2 , $R^{2'}$ és/vagy R^3 csoporton lévő valamennyi védőcsoportot, és/vagy

- egy savas vagy bázisos (I) általános képletű vegyületet savval vagy bázissal való kezeléssel sóvá vagy
35 szolváttá alakítunk.

A jelen leírás szerint minden olyan csoport, amely több helyen fordul elő, egymástól függetlenül különböző jelentésű lehet.

A fenti képletekben az A helyettesítő jelentése egyes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkilcsoport, előnyösen 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomos alkilcsoport. Az A helyettesítő jelentése előnyösen metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, szek-butil vagy terc-butil-csoport, továbbá pentil, 1-, 2- vagy 3-metilbutil, 1,1-, 1,2- vagy 2,2-
10 -dimetilpropil, 1-etil-propil, hexil, 1-, 2-, 3- vagy 4-metilpentil, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- vagy 3,3-dimetilbutil, 1- vagy 2-etilbutil, 1-etil-1-metilpropil, 1-
-etil-2-metil-propil, 1,1,2- vagy 1,2,2-trimetilpropil, heptil vagy oktil-csoport. Az A helyettesítő további elő-
15 nyös jelentései fenti alkilcsoportok, amelyek egyszeresen vagy többszörösen helyettesítve lehetnek a következő szubsztituensekkel: halogénatomok, NO₂, előnyösen trifluor-
-metil, 2,2,2-trifluoretil vagy 2-nitroetil-csoporttal valamint az olyan alkilcsoportok, amelyek alkillánca -O- csoporttal lehet megszakítva, vagy amely előnyösen -CH₂-O-CH₃,
20 -CH₂-O-CH₂-CH₃ vagy -CH₂-CH₂-O-CH₃ csoportot tartalmaz. Az A csoport különösen előnyösen metil- vagy etilcsoportot jelent.

R³ jelentése előnyösen például pirimidin-2-ilamino,
25 piridin-2-ilamino, imidazol-1-il, imidazol-2-ilamino, benzimidazol-2-ilamino, 4,5-dihidro-imidazol-2-ilamino, 2-aminoimidazol-5-ilamino, 2-aminopiridin-6-ilamino, 2-aminoimidazol-5-il és 2-aminopiridin-6-il.

R¹ jelentése előnyösen például fenilcsoport.

30 Ar jelentése előnyösen - amint a fentiekben meghatároztuk - egyszeresen helyettesített fenilcsoport, különösen előnyösen egyszeresen helyettesített fenilcsoport, még különösebben előnyös a fenil, o-, m- vagy p-tolil, o-, m- vagy p-etilfenil, o-, m- vagy p-propilfenil, o-, m- vagy p-
35 -izopropilfenil, o-, m- vagy p-terc-butyl-fenil, o-, m-

vagy p-cianofenil, o-, m- vagy p-metoxifenil, o-, m- vagy p-etoxifenil, o-, m- vagy p-fluorfenil, o-, m- vagy p-bróm-fenil, o-, m- vagy p-klórfenil, o-, m- vagy p-metiltiofe-
 5 nil, o-, m- vagy p-metilszulfenil-fenil, o-, m- vagy p-me-
 tilszulfonilfenil, o-, m- vagy p-aminofenil, o-, m- vagy p-
 -metilaminofenil, o-, m- vagy p-dimetilaminofenil, o-, m-
 vagy p-nitro-fenil, o-, m- vagy p-acetil fenil, o-, m- vagy
 p-metoxikarbonilfenil, o-, m- vagy p-aminokarbonilfenil,
 további előnyös csoportok a 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-
 10 vagy 3,5-difluorfenil, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy
 3,5-diklórfenil, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-
 -dibrómfenil, 2-klór-3-metil-, 2-klór-4-metil-, 2-klór-5-
 -metil-, 2-klór-6-metil-, 2-metil-3-klór-, 2-metil-4-klór-,
 2-metil-5-klór-, 2-metil-6-klór-, 3-klór-4-metil-, 3-klór-
 15 -5-metil- és 3-metil-4-klórfenil, 2-bróm-3-metil-, 2-bróm-
 -4-metil-, 2-bróm-5-metil-, 2-bróm-6-metil-, 2-metil-3-
 -bróm-, 2-metil-4-bróm-, 2-metil-5-bróm-, 2-metil-6-bróm-,
 3-bróm-4-metil-, 3-bróm-5-metil- vagy 3-metil-4-brómfenil,
 2,4- vagy 2,5-dinitrofenil, 2,5- vagy 3,4-dimetoxifenil,
 20 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- vagy 3,4,5-triklórfenil,
 2,4,6-tri-terc-butilfenil, 2,5-dimetilfenil, p-jódfenil, 4-
 -fluor-3-klórfenil, 4-fluor-3,5-dimetilfenil, 2-fluor-4-
 -brómfenil, 2,5-difluor-4-brómfenil, 2,4-diklór-5-me-
 tilfenil, 3-bróm-6-metoxi-fenil, 3-klór-6-metoxifenil, 2-
 25 -metoxi-5-metilfenil vagy 2,4,6-triizopropilfenil.

A 3-15 szénatomos cikloalkilcsoport előnyösen
 ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, ciklohexil,
 cikloheptil vagy cikloktil, különösen előnyösen ciklohexil-
 -csoport. A cikloalkil csoport lehet monociklusos vagy
 30 biciklusos terpén, előnyösen p-mentán, mentol, pinán,
 bornán vagy kámfor, amelyekben valamennyi ismert
 sztereoizomert beleértjük, vagy adamantil-csoport. A kámfor
 lehet L-kámfor vagy D-kámfor. Különösen előnyösek a
 cikloalkilcsoportok.

Hal jelentése előnyösen F, Cl, Br vagy I. Hal jelentése különösen előnyösen F vagy Cl.

Az aminovédőcsoport előnyösen formil, acetyl, propionil, butiril, fenilacetyl, benzoil, tolil, POA, metoxikarbonil, etoxikarbonil, 2,2,2-triklóretoxikarbonil, BOG, 2-jódetoxikarbonil, CBZ ("karbo-benzoxi"), 4-metoxibenziloxikarbonil, FMOC, Mtr vagy benzil-csoport.

Het¹ jelentése előnyösen 2,3-, 2,4-, 2,5- vagy 3,4-tienil, 2,3-, 2,4-, 2,5- vagy 3,4-pirrolil, 2,4-, 2,5- vagy 4,5-imidazolil, 2,3-, 2,4-, 2,6- vagy 3,5-piridil, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 4,5- vagy 5,6-pirimidinil, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-indolil, amelyek mindegyike lehet helyettesítetlen, vagy egyszeresen helyettesített a következő szubsztituensek valamelyikével: F, Cl, Br, A, OA vagy OCF₃; különösen előnyös a piridilamino-csoport.

Het² jelentése előnyösen 1-, 2- vagy 3-pirrolil, 1-, 2-, 4- vagy 5-imidazolil, 1-, 3-, 4- vagy 5-pirazolil, 2-, 3- vagy 4-piridil, 2-, 4-, -5- vagy 6-pirimidinil, továbbá előnyösen 1,2,3-triazol-1-, -4- vagy -5-il, 1,2,4-triazol-1-, -3- vagy 5-il, 1- vagy 5-tetrazolil, 3- vagy 4-piridazinil, pirazinil, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-indolil, 1-, 2-, 4- vagy 5-benzimidazolil, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzopirazolil, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinolil, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-izokinolil, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-cinnolinil, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinazolinil, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il vagy 1,8-naftiridin-7-il, amelyek mindegyike lehet helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy kétszeresen A, NHA és/vagy NH₂ csoporttal helyettesített. Különösen előnyös a 4-piridil-csoport.

A heterociklusos csoportok lehetnek részben vagy teljesen hidrogénezettek. Így Het² lehet például 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirrolil, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirrolil, 1-, 2- vagy 3-pirrolidinil, tetrahydro-1-, -2- vagy -4-imidazolil, 4,5-dihidroimidazol-2-il, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirazolil, tet-

5 rahidro-1-, -3- vagy -4-pirazolil, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3-
vagy -4-piridil, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-
vagy -6-piridil, 1-, 2-, 3- vagy 4-piperidinil, morfolinil,
hexahidro-1-, -3- vagy -4-piridazinil, hexahidro-1-, -2-,
-4- vagy -5-pirimidinil, 1-, 2- vagy 3-piperazinil,
1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- vagy
-8-kinolil, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-,
-7- vagy -8-izokinolil vagy 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiri-
din-7-il.

10 A hidrogénezett vagy részben hidrogénezett Het² cso-
portok helyettesítve lehetnek továbbá =NH vagy szénatomhoz
kötődő oxocsoporttal. Az n értéke előnyösen 2, 3, 4, 5 vagy
6; n értéke különösen előnyösen 2, 3 vagy 4. Az m értéke
előnyösen 0, 1, 2, 3 vagy 4; m értéke különösen előnyösen
15 0, 1 vagy 2. Az o értéke előnyösen 0, 1 vagy 2; o értéke
különösen előnyösen 1.

A "többszörösen" helyettesített meghatározás alatt
egyszeresen, kétszeresen, háromszorosan vagy négyszeresen
helyettesített csoportokat értünk. A Pol jelentése a szil-
20 lárd fázis a funkciós végcsoportok nélkül, amint ezt a kö-
vetkezőbe részletesebben értelmezzük. A "szilárd fázis" és
a "gyanta" meghatározásokat azonos értelemben használjuk.

Ha az (I) általános képletű vegyületek bifenilcso-
portot tartalmaznak, a második fenilcsoport az első fenil-
25 csoporthoz előnyösen az 3- vagy 4- helyzetben kapcsolódik,
különösen előnyösen a 4- helyzetben.

A fentiek alapján a találmány különösen az olyan (I)
általános képletű vegyületekre vonatkozik, amelyekben lega-
lább egy helyettesítő jelentése a fentiekben megadott elő-
30 nyös jelentések valamelyike. A találmány szerinti (I) álta-
lános képletű vegyületek vegyületek előnyös csoportjait je-
lentik az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét
jelentő (Ia) - (It) általános képletű vegyületek, amelyek-
ben a meg nem határozott szubsztituensek jelentése az (I)



általános képletnél megadott, de amelyekben a helyettesítők jelentése a alábbi:

Az (Ia) általános képletű vegyületekben

5 R^3 jelentése pirimidin-2-ilamino, piridin-2-ilamino, imidazol-1-il, imidazol-2-ilamino, benz-imidazol-2-ilamino, 4,5-dihidroilamino, 2-aminopiridin-6-ilamino, 2-aminoimi- dazol-5-il vagy 2-aminopiridin-6-il;

az (Ib) általános képletű vegyületekben

R^3 jelentése $H_2N-C(=NH)-$, $H_2N-C(=NH)-NH-$ vagy Het^2NH ;

10 **az (Ic) általános képletű vegyületekben**

R^3 jelentése $H_2N-C(=NH)-$, $H_2N-C(=NH)-NH-$ vagy Het^2NH ,

ahol

Het^2 jelentése egy 5- vagy 6-tagú 1 vagy 2 N és/vagy O atomot tartalmazó aromás vagy telített heterociklusos

15 csoport,

az (Id) általános képletű vegyületekben

R^3 jelentése $H_2N-C(=NH)-$, $H_2N-C(=NH)-NH-$ vagy Het^2NH ,

ahol Het^2 jelentése piridilcsoport;

az (Ie) általános képletű vegyületekben

20 R^3 jelentése Het^2NH , ahol Het^2 jelentése piridilcsoport;

az (If) általános képletű vegyületekben

R^1 , $R^{1'}$ and $R^{1''}$ jelentése H, Ar, Het^1Hal , NR^4 és/vagy $CONHR^4_2$,

25 ahol R^4 jelentése H, A vagy Het^1 ;

az (Ig) általános képletű vegyületekben

R^1 jelentése Ar;

az (Ih) általános képletű vegyületekben

R^1 jelentése Ar, ahol

30 Ar jelentése fenilcsoport, amely helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy kétszeresen A, OA, OH, Hal vagy CF_3 szubsztituenssel helyettesített,

$R^{1'}$ és $R^{1''}$ jelentése H;

az (Ii) általános képletű vegyületekben



R^1 jelentése Ar, ahol Ar jelentése fenilcsoport és
 $R^{1'}$ és $R^{1''}$ jelentése H;

az (Ij) általános képletű vegyületekben

R^3 jelentése $H_2N-C(=NH)-$, $H_2N-C(=NH)-NH-$ vagy Het^2NH ,

5 ahol

Het^2 jelentése piridil,

R^1 jelentése Ar, ahol

Ar jelentése fenilcsoport, amely helyettesítetlen
 vagy egyszeresen vagy kétszeresen A, OA, OH, Hal vagy CF_3

10 csoporttal helyettesített, és

n értéke 2, 3 vagy 4;

az (Ik) általános képletű vegyületekben

R^2 jelentése A, Ar, $(CH_2)_mXA$, $(CH_2)_mOH$, $(CH_2)_mNH_2$,

$(CH_2)_mNHA$, $(CH_2)_mNA_2$, $(CH_2)_mNHCOA$, $(CH_2)_mNO_2$, $(CH_2)_mCOOR^1$,

15 $(CH_2)_mCONH_2$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oAr$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHAR_2$

$(CH_2)_mX(CH_2)_oCAr_3$, $(CH_2)_mXCOYA$, $(CH_2)_mXCOY(CH_2)_oAr$,

$(CH_2)_mX(CH_2)_oHet^1$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHHet^1_2$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHet^1_3$,

$(CH_2)_mX(CH_2)_oYA$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oNHCOA$, $(CH_2)_mNHCONHR^{2'}$, $(CH_2)_mAr$,

$(CH_2)_mCHAR_2$, $(CH_2)_mCAr_3$, $(CH_2)_mHet^1$, $(CH_2)_mCHHet^1_2$, $(CH_2)_mCHet^1_3$,

20 $(CH_2)_m$ cikloalkil, $(CH_2)_m-NH-C(=NH)-NH_2$ vagy $(CH_2)_m-(HN=C-$

$-NH_2$, ahol

X és Y jelentése egymástól függetlenül S, O, S=O, SO_2
 vagy NH, ahol, ha R^2 jelentése $(CH_2)_mXCOYA$ vagy

$(CH_2)_mXCOY(CH_2)_oAr$, akkor X és Y jelentése S=O és SO_2 cso-

25 porttól eltérő;

az (Il) általános képletű vegyületekben

R^2 jelentése A, Ar, $(CH_2)_mXA$, $(CH_2)_mOH$,

$(CH_2)_mNH_2$, $(CH_2)_mNHA$, $(CH_2)_mNA_2$, $(CH_2)_mNO_2$, $(CH_2)_mCOOR^1$,

$(CH_2)_mCONH_2$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oAr$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHAR_2$,

30 $(CH_2)_mX(CH_2)_oCAr_3$, $(CH_2)_mXCOYA$, $(CH_2)_mXCOY(CH_2)_oAr$,

$(CH_2)_mX(CH_2)_oHet^1$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHHet^1_2$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHet^1_3$,

$(CH_2)_mX(CH_2)_oYA$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oNHCOA$, $(CH_2)_mNHCONHR^{2'}$, $(CH_2)_mAr$,

$(CH_2)_mCHAR_2$, $(CH_2)_mCAr_3$, $(CH_2)_mHet^1$, $(CH_2)_mCHHet^1_2$,

$(CH_2)_mCHet^1_3$, $(CH_2)_m$ cikloalkil, $(CH_2)_m-NH-C(=NH)-NH_2$ vagy

35 $(CH_2)_m-(HN=C)-NH_2$, ahol

$R^{2'}$ jelentése H,

X és Y jelentése egymástól függetlenül S, O, S=O, SO₂ vagy NH,

5 azzal a megkötéssel, hogy ha R^2 jelentése $(CH_2)_mXCOYA$ vagy $(CH_2)_mXCOY(CH_2)_0Ar$, akkor X és Y jelentése S=O és SO₂ csoporttól eltérő,

m jelentése 1,2, 3 vagy 4;

az (Im) általános képletű vegyületekben

R^2 jelentése A, Ar, $(CH_2)_mXA$, $(CH_2)_mOH$, $(CH_2)_mNH_2$,
 10 $(CH_2)_mNHA$, $(CH_2)_mNA_2$, $(CH_2)_mNO_2$, $(CH_2)_mCOOR^1$, $(CH_2)_mCONH_2$,
 $(CH_2)_mX(CH_2)_0Ar$, $(CH_2)_mX(CH_2)_0CHAR_2$, $(CH_2)_mX(CH_2)_0CAR_3$,
 $(CH_2)_mXCOYA$, $(CH_2)_mXCOY(CH_2)_0Ar$, $(CH_2)_mX(CH_2)_0Het^1$,
 $(CH_2)_mX(CH_2)_0CHHet^1_2$, $(CH_2)_mX(CH_2)_0CHet^1_3$, $(CH_2)_mX(CH_2)_0YA$,
 $(CH_2)_mX(CH_2)_0NHCOA$, $(CH_2)_mNHCONHR^{2'}$, $(CH_2)_mAr$, $(CH_2)_mCHAR_2$,
 15 $(CH_2)_mCAR_3$, $(CH_2)_mHet^1$, $(CH_2)_mCHHet^1_2$, $(CH_2)_mCHet^1_3$,
 $(CH_2)_m$ cikloalkil, $(CH_2)_m-NH-C(=NH)-NH_2$ vagy
 $(CH_2)_m-(HN=C)-NH_2$, ahol

X és Y jelentése egymástól függetlenül S, O, S=O, SO₂ vagy NH,

20 azzal a megkötéssel, hogy ha R^2 jelentése $(CH_2)_mXCOYA$ vagy $(CH_2)_mXCOY(CH_2)_0Ar$, akkor X és Y jelentése S=O és SO₂ csoporttól eltérő, és azzal a további megkötéssel, hogy ha X és Y közvetlenül egymáshoz kapcsolódik, akkor mindkettő jelentése S,

25 $R^{2'}$ jelentése H

m értéke 1,2, 3 vagy 4;

o értéke 0,1,2 vagy 3;

az (In) általános képletű vegyületekben

R^2 jelentése A, Ar, $(CH_2)_mXA$, $(CH_2)_mOH$, $(CH_2)_mNH_2$,
 30 $(CH_2)_mNHA$, $(CH_2)_mNA_2$, $(CH_2)_mNO_2$, $(CH_2)_mCOOR^1$, $(CH_2)_mCONH_2$,
 $(CH_2)_mX(CH_2)_0Ar$, $(CH_2)_mX(CH_2)_0CHAR_2$, $(CH_2)_mX(CH_2)_0CAR_3$,
 $(CH_2)_mXCOYA$, $(CH_2)_mXCOY(CH_2)_0Ar$, $(CH_2)_mX(CH_2)_0Het^1$,
 $(CH_2)_mX(CH_2)_0CHHet^1_2$, $(CH_2)_mX(CH_2)_0CHet^1_3$, $(CH_2)_mX(CH_2)_0YA$,
 $(CH_2)_mX(CH_2)_0NHCOA$, $(CH_2)_mNHCONHR^{2'}$, $(CH_2)_mAr$, $(CH_2)_mCHAR_2$,
 35 $(CH_2)_mCAR_3$, $(CH_2)_mHet^1$, $(CH_2)_mCHHet^1_2$, $(CH_2)_mCHet^1_3$,

$(\text{CH}_2)_m$ cikloalkil, $(\text{CH}_2)_m\text{-NH-C(=NH)-NH}_2$ vagy $(\text{CH}_2)_m\text{-(HN=)C-}$
 -NH_2 , ahol

$\text{R}^{2'}$ jelentése H,

5 Het^1 jelentése monociklusos vagy biciklusos 5 és/vagy
 6 tagú aromás vagy telített, 1 vagy 2 N, S és/vagy O atomot
 tartalmazó heterociklusos csoport,

Ar jelentése fenilcsoport, amely lehet helyettesítet-
 len vagy egyszeresen vagy kétszeresen A, OA, OH, Hal vagy
 CF_3 szubsztituensekkel helyettesített;

10 X és Y jelentése egymástól függetlenül lehet S, O,
 S=O , SO_2 vagy NH,

azzal a megkötéssel, hogy ha R^2 jelentése $(\text{CH}_2)_m\text{XCOYA}$
 vagy $(\text{CH}_2)_m\text{XCOY}(\text{CH}_2)_o\text{Ar}$, akkor X és Y jelentése egymástól
 függetlenül lehet NH és/vagy O, és ha X és Y egymáshoz köz-
 15 vetlenül vegyértékkötéssel kapcsolódik, akkor mindkettő je-
 lentése S;

m értéke 1,2,3 vagy 4;

o értéke 0,1,2 vagy 3;

az (Io) általános képletű vegyületekben

20 R^2 jelentése A, Ar, $(\text{CH}_2)_m\text{XA}$, $(\text{CH}_2)_m\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$,
 $(\text{CH}_2)_m\text{NHA}$, $(\text{CH}_2)_m\text{NA}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{NO}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}^1$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$,
 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{Ar}$, $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CHAr}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CAr}_3$,
 $(\text{CH}_2)_m\text{XCOYA}$, $(\text{CH}_2)_m\text{XCOY}(\text{CH}_2)_o\text{Ar}$, $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{Het}^1$,
 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CHHet}^1_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CHet}^1_3$, $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{YA}$,
 25 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{NHCOA}$, $(\text{CH}_2)_m\text{NHCONR}^{2'}$, $(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$, $(\text{CH}_2)_m\text{CHAr}_2$,
 $(\text{CH}_2)_m\text{CAr}_3$, $(\text{CH}_2)_m\text{Het}^1$, $(\text{CH}_2)_m\text{CHHet}^1_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CHet}^1_3$,
 $(\text{CH}_2)_m$ cikloalkil, $(\text{CH}_2)_m\text{-NH-C(=NH)-NH}_2$ vagy $(\text{CH}_2)_m\text{-(HN=)C-}$
 -NH_2 , ahol

$\text{R}^{2'}$ jelentése H,

30 Het^1 jelentése imidazolil, tienil, piridinil vagy
 indolil,

Ar jelentése fenil- vagy 4-OH-fenil,

X és Y jelentése egymástól függetlenül lehet S, O,
 S=O , SO_2 vagy NH, azzal a megkötéssel, hogy ha R^2 jelentése
 35 $(\text{CH}_2)_m\text{XCOYA}$ vagy $(\text{CH}_2)_m\text{XCOY}(\text{CH}_2)_o\text{Ar}$, akkor X jelentése =NH és

Y jelentése =O, és ha X és Y közvetlen kötéssel kapcsolódnak egymáshoz, akkor mindkettő jelentése S,

m értéke 1,2,3 vagy 4,

o értéke 0,1,2 vagy 3;

5 **az (Ip) általános képletű vegyületekben**

R^3 jelentése $H_2N-C(=NH)-$, $H_2N-C(=NH)-NH-$ vagy Het^2NH ,

R^1 , $R^{1'}$ és $R^{1''}$ jelentése H, Ar, Het^1Hal , NR^4 és/vagy $CONHR^4_2$, ahol

R^4 jelentése H, A vagy Het^1 ,

10 R^2 jelentése A, Ar, $(CH_2)_mXA$, $(CH_2)_mOH$, $(CH_2)_mNH_2$,

$(CH_2)_mNHA$, $(CH_2)_mNA_2$, $(CH_2)_mNO_2$, $(CH_2)_mCOOR^1$,

$(CH_2)_mCONH_2$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oAr$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHAr_2$,

$(CH_2)_mX(CH_2)_oCAR_3$, $(CH_2)_mXCOYA$,

$(CH_2)_mXCOY(CH_2)_oAr$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oHet^1$,

15 $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHHet^1_2$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHet^1_3$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oYA$,

$(CH_2)_mX(CH_2)_oNHCOA$, $(CH_2)_mNHCONR^{2'}$, $(CH_2)_mAr$, $(CH_2)_mCHAr_2$,

$(CH_2)_mCAR_3$, $(CH_2)_mHet^1$, $(CH_2)_mCHHet^1_2$, $(CH_2)_mCHet^1_3$,

$(CH_2)_m$ cikloalkil, $(CH_2)_m-NH-C(=NH)-NH_2$ vagy $(CH_2)_m-(HN=C)-NH_2$, ahol

20 X és Y jelentése egymástól függetlenül lehet S, O,

S=O SO_2 vagy NH,

azzal a megkötéssel, hogy ha R^2 jelentése $(CH_2)_mXCOYA$ vagy $(CH_2)_mXCOY(CH_2)_oAr$, akkor X és Y nem jelenthet S=O vagy SO_2 csoportot,

25 **az (Iq) általános képletű vegyületekben**

R^3 jelentése $H_2N-C(=NH)-$, $H_2N-C(=NH)-NH-$ vagy Het^2NH ,

ahol

Het^2 jelentése 5- vagy 6-tagú, 1 vagy 2 N és/vagy O atomot tartalmazó aromás vagy telített heterociklusos csoport;

30

R^1 , $R^{1'}$ és $R^{1''}$ jelentése H, Ar, Het^1Hal , NR^4 és/vagy $CONHR^4_2$, ahol R^4 jelentése H, A és/vagy Het^1 , azzal a megkötéssel, hogy ha R^1 jelentése Ar, akkor $R^{1'}$ és $R^{1''}$ is H atomot jelent, és

Ar jelentése fenilcsoport, amely lehet helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy kétszeresen a következő szubsztituensekkel helyettesített A, OA, OH, Hal vagy CF₃,

R² jelentése A, Ar, (CH₂)_mXA, (CH₂)_mOH, (CH₂)_mNH₂,

- 5 (CH₂)_mNHA, (CH₂)_mNA₂, (CH₂)_mNO₂, (CH₂)_mCOOR¹, (CH₂)_mCONH₂,
 (CH₂)_mX(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHAR₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCAR₃,
 (CH₂)_mXCOYA, (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oHet¹,
 (CH₂)_mX(CH₂)_oCHHet¹₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHet¹₃, (CH₂)_mX(CH₂)_oYA,
 (CH₂)_mX(CH₂)_oNHCOA, (CH₂)_mNHCONH₂, (CH₂)_mAr, (CH₂)_mCHAR₂,
 10 (CH₂)_mCAR₃, (CH₂)_mHet¹, (CH₂)_mCHHet¹₂, (CH₂)_mCHet¹₃,
 (CH₂)_mcikloalkil, (CH₂)_m-NH-C(=NH)-NH₂ vagy (CH₂)_m-
 -(HN=C)-NH₂, ahol

X és Y jelentése egymástól függetlenül lehet S, O, S=O, SO₂ vagy NH,

- 15 azzal a megkötéssel, hogy ha R² jelentése (CH₂)_mXCOYA vagy (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, akkor X és Y nem jelenthet S=O vagy SO₂ csoportot,

m értéke 1,2,3 vagy 4;

az (Ir) általános képletű vegyületekben

- 20 R¹, R^{1'} és R^{1''} jelentése H, Ar, Hal, NR⁴ és/vagy CONHR⁴₂, ahol R⁴ jelentése H és/vagy A,
 azzal a megkötéssel, hogy ha R¹ jelentése Ar, akkor R^{1'} és R^{1''} jelentése H;

- Ar jelentése fenilcsoport, amely lehet helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy kétszeresen az A, OA, OH, Hal vagy CF₃ szubsztituensekkel helyettesített,

R³ jelentése H₂N-C(=NH)-, H₂N-C(=NH)-NH- vagy Het²NH, ahol

- 30 Het² jelentése egy 5- vagy 6-tagú aromás vagy telített 1 vagy 2 N és/vagy O atomot tartalmazó heterociklusos csoport,

- R² jelentése A, Ar, (CH₂)_mXA, (CH₂)_mOH, (CH₂)_mNH₂,
 (CH₂)_mNHA, (CH₂)_mNA₂, (CH₂)_mNO₂, (CH₂)_mCOOR¹, (CH₂)_mCONH₂,
 (CH₂)_mX(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHAR₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCAR₃,
 35 (CH₂)_mXCOYA, (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oHet¹,

$(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CHHet}^1_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CHet}^1_3$, $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{YA}$,
 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{NHCOA}$, $(\text{CH}_2)_m\text{NHCONHR}^{2'}$, $(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$, $(\text{CH}_2)_m\text{CHAR}_2$,
 $(\text{CH}_2)_m\text{CAr}_3$, $(\text{CH}_2)_m\text{Het}^1$, $(\text{CH}_2)_m\text{CHHet}^1_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CHet}^1_3$,
 $(\text{CH}_2)_m\text{cikloalkil}$, $(\text{CH}_2)_m\text{-NH-C(=NH)-NH}_2$ vagy $(\text{CH}_2)_m\text{-(HN=)C-}$

5 -NH₂, ahol

$\text{R}^{2'}$ jelentése H,

Het¹ jelentése imidazolil, tiofenil, piridinil vagy indolil,

Ar jelentése fenil- vagy 4-OH-fenil,

10 X és Y jelentése egymástól függetlenül lehet S, O, S=O, SO₂ vagy NH,

azzal a megkötéssel, hogy ha R^2 jelentése $(\text{CH}_2)_m\text{XCOYA}$ vagy $(\text{CH}_2)_m\text{XCOY}(\text{CH}_2)_o\text{Ar}$, akkor X és Y jelentése egymástól függetlenül NH és/vagy O,

15 m értéke 1,2,3 vagy 4,

o értéke 0,1,2 vagy 3,

az (Is) általános képletű vegyületekben

R^3 jelentése Het²NH, ahol Het² jelentése piridil,

R^1 , $\text{R}^{1'}$ és $\text{R}^{1''}$ jelentése H, Ar és/vagy Hal,

20 azzal a megkötéssel, hogy ha R^1 jelentése Ar, akkor $\text{R}^{1'}$ és $\text{R}^{1''}$ jelentése H, és

Ar jelentése fenil,

R^2 jelentése A, Ar, $(\text{CH}_2)_m\text{XA}$, $(\text{CH}_2)_m\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$,

$(\text{CH}_2)_m\text{NHA}$, $(\text{CH}_2)_m\text{NA}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{NO}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}^1$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$,

25 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{Ar}$, $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CHAR}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CAr}_3$,

$(\text{CH}_2)_m\text{XCOYA}$, $(\text{CH}_2)_m\text{XCOY}(\text{CH}_2)_o\text{Ar}$, $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{Het}^1$,

$(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CHHet}^1_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CHet}^1_3$, $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{YA}$,

$(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{NHCOA}$, $(\text{CH}_2)_m\text{NHCONH}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$, $(\text{CH}_2)_m\text{CHAR}_2$,

$(\text{CH}_2)_m\text{CAr}_3$, $(\text{CH}_2)_m\text{Het}^1$, $(\text{CH}_2)_m\text{CHHet}^1_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CHet}^1_3$,

30 $(\text{CH}_2)_m\text{cikloalkil}$, $(\text{CH}_2)_m\text{-NH-C(=NH)-NH}_2$ vagy $(\text{CH}_2)_m\text{-(HN=)C-}$
-NH₂, ahol

Het¹ jelentése imidazolil, tiofenil, piridinil vagy indolil,

Ar jelentése fenil- vagy 4-OH-fenil,

X és Y jelentése egymástól függetlenül lehet S, O, S=O, SO₂ vagy NH,

azzal a megkötéssel, hogy ha R² jelentése (CH₂)_mXCOYA vagy (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, akkor X és Y jelentése egymástól

5 függetlenül NH és/vagy O, és ha X és Y közvetlen kötéssel kapcsolódnak egymáshoz, akkor mindegyik jelentése S,

m értéke 1,2,3 vagy 4,

o értéke 0,1,2 vagy 3,

az (It) általános képletű vegyületekben

10 R³ jelentése Het²NH, ahol

Het² jelentése piridil,

R¹, R^{1'} és R^{1''} jelentése H, Ar és/vagy Hal, ahol

Hal jelentése F, Cl és/vagy Br,

azzal a megkötéssel, hogy ha R¹ jelentése Ar, akkor

15 R^{1'} és R^{1''} jelentése H, és

Ar jelentése fenil,

R² jelentése A, (CH₂)_mXA, (CH₂)_mOH, (CH₂)_mNH₂,

(CH₂)_mNHA, (CH₂)_mNA₂, {CH₂}_mNO₂, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCONH₂,

(CH₂)_mX(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHAr₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCAr₃,

20 (CH₂)_mNHCOOA, (CH₂)_mNHCOO(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oHet¹,

(CH₂)_mX(CH₂)_oCHHet¹₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHet¹₃, (CH₂)_mX(CH₂)_oYA,

(CH₂)_mX(CH₂)_oNHCOA, (CH₂)_mNHCONH₂ (CH₂)_mAr, (CH₂)_mCHAr₂,

(CH₂)_mCAr₃, (CH₂)_mHet¹, (CH₂)_mCHHet¹₂, (CH₂)_mCHet¹₃,

(CH₂)_mcikloalkil, (CH₂)_m-NH-C(=NH)-NH₂ vagy (CH₂)_m-(HN=)C-

25 -NH₂,

R^{2'} jelentése H,

R² és R^{2'} jelenthet együttesen -(CH₂)_p- csoportot is,

Het¹ jelentése imidazolil, tiofenil, piridinil vagy indolil,

30 Ar jelentése fenil- vagy 4-OH-fenil,

X jelentése S, O, S=O, SO₂ vagy NH,

Y jelentése S, O vagy NH,

m értéke 1,2,3 vagy 4,

n értéke 2 vagy 3,

35 o értéke 0 vagy 1,

p értéke 5,

azzal a megkötéssel, hogy ha X és Y közvetlen kötéssel kapcsolódnak egymáshoz, akkor mindkettő jelentése S.

Különösen előnyösek a következő (I) általános képletű
5 vegyületek:

3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilmino)pentanoil-amino]pentanoil-amino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-(2S)-propanoil-amino}propionsav,

10 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-piridin-2-ilamino)butanoilamino] (2R)propanoil-amino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{4-metilszulfanil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,

15 3-bifenil-4-il-3-{4-metilszulfanil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino(2S)-butanoil-amino]-butanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)-(2R)-butanoil-amino]-butanoilamino}propionsav,

20 3-bifenil-4-il-3-{4-metit-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-(2S)-pentanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{4-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-(2R)-pentanoilamino}propionsav,

25 N-{1-bifenil-4-il-2-karboxietil)-3-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-(2S)-borostyánkősavamid,

N-(1-bifenil-4-il-2-karboxietil)-3-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-borostyánkősavamid,

3-bifenil-4-il-3-{3-ciklohexil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsav,

30 4-(1-bifenil-4-il-2-karboxietilkarbamoil)-4-[4-(piridin-2-ilamino)-butanoilamino]-(4S)-butánsav [(i) képletű vegyület],

3-bifenil-4-il-{3-fenil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsav,

- 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)-
butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-(4-hidroxifenil)-2-[4-(piridin-2-
-ilamino)butanoil-amino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,
5 3-bifenil-4-il-3-{3-fenil-2-[4-(piridin-2-ilamino)bu-
tanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{2-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)bu-
tanoilamino]-propanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)-
10 butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)-
butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-
amino]-(2S)-hexanoil-amino}propionsav,
15 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-
amino]-(2R)-hexanoil-amino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-
amino]-3-tritil-sulfanil-(2S)-propanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butano-
20 ilamino]-3-tritil-sulfanil-(2R)-propanoilamino}propion-
sav,
3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[4-(piridin-2-ilami-
no)butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[4-(piridin-2-ilamino)-
25 butanoilamino]-(2R)-hexanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butano-
ilamino]-(2S)-butanoil-amino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-(4-hidroxifenil)-2-[4-(piridin-
-2-ilamino)butanoil-amino(2R)-propanoilamino}propion-
30 sav,
3-bifenil-4-il-3-{5-amino-2-[4-(piridin-2-ilamino)-
butanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{5-guanidino-2-[4-(piridin-2-il-
amino)butanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{3-1H-imidazol-4-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-(2R)-propionilamino}propionsav,

5 3-bifenil-4-il-3-{3,3-dimetil-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[4-(piridin-2-ilamino)-butanoilamino]-(2R)-etanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-(2R)-butanoilamino}propionsav,

10 3-bifenil-4-il-3-{4-karboxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{4-karbamoil-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,

15 3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino(2S)-butanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{1-[1-(4-piridin-2-ilaminobutanoil-amino)ciklohexil]-metanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-(2S)-pentanoil-amino}propionsav,

20 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-(2R)-pentanoil-amino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{5-amino-2-[4-{piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propionsav,

25 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-3-tiofén-2-il-(2S)-propanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{3-piridin-4-il-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{3-piridin-4-il-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsav,

30 3-bifenil-4-il-3-{3-indol-2-il-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-propanoilamino}propionsav,

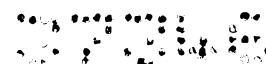
3-bifenil-4-il-3-{3-1H-imidazol-4-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-(2S)-propionilamino}propionsav,

35 3-bifenil-4-il-3-{3,3-dimetil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,

- 3-bifenil-4-il-3-{3-ciklohexil-2-[4-(piridin-2-ilami-
no)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{5-guanidino-2-[4-(piridin-2-ilami-
no)butanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propionsav,
5 3-bifenil-4-il-3-{3-indol-2-il-2-[4-(piridin-2-il-
amino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{4-karbamoil-2-[5-(piridin-2-il-
amino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilami-
10 no)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{1-[1-(5-piridin-2-ilaminopenta-
noilamino)ciklohexil]-metanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)penta-
noilamino]-(2S)-pentanoil-amino}propionsav,
15 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)penta-
noilamino]-(2R)-pentanoil-amino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{5-amino-2-[5-(piridin-2-ilamino)-
pentanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-
20 amino]-3-tiofén-2-il-(2S)-propanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-piridin-4-il-2-[5-(piridin-2-il-
amino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-piridin-4-il-2-[5-(piridin-2-il-
amino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsav,
25 3-bifenil-4-il-3-{3-indol-2-il-2-[5-(piridin-2-il-
amino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-1H-imidazol-4-il-2-[5-(piridin-2-
-ilamino)pentanoil-amino]-(2S)-propionilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-1H-imidazol-4-il-2-[5-(piridin-2-
30 -ilamino)pentanoil-amino]-(2R)-propionilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3,3-dimetil-2-[5-(piridin-2-ilami-
no)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-ciklohexil-2-[5-(piridin-2-ilami-
no)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,

- 3-bifenil-4-il-3-{5-guanidino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]}-(2S)-pentanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{5-guanidino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]}-(2R)-pentanoilamino}propionsav,
5 3-bifenil-4-il-3-{3-indol-2-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]}-(2S)-propanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]}-(2R)-propanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-
10 amino]}-(2S)-hexanoil-aminopropionsav,
3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]}-(2R)-hexanoil-amino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]}-3-tritil-szulfanil-(2S)-propanoilamino}propionsav,
15 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]}-3-tritil-szulfanil-(2R)-propanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]}-(2R)-hexanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-(4-hidroxi-fenil)-2-[5-(piridin-2-
20 -il-amino)pentanoil-amino]}-(2S)-propanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{5-amino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]}-(2S)-pentanoilamino}propionsav,
3-bifenil(-4-il-3-{3,3-dimetil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]}-(2R)-butanoilamino}propionsav,
25 3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino(2R)-etanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]}-(2R)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{4-karboxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]}-(2R)-butanoilamino}propionsav,
30 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]}-(2S)-propanoil-amino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]}-(2R)-propanoil-amino}propionsav,

- 3-bifenil-4-il-3-{4-metilszulfanit-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{4-metilszulfanil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propionsav,
5 3-bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino(2S)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{4-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino(2S)-pentanoilamino}propionsav,
10 3-bifenil-4-il-3-{4-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino(2R)-pentanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-karboxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,
15 3-bifenil-4-il-3-{3-karboxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-ciklohexil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{4-karboxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,
20 3-bifenil-4-il-3-{3-fenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-fenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsav,
25 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoil-amino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxifenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]-(2S)-butanoil-amino}propionsav,
30 3-bifenil-4-il-3-{2-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-propanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoil-amino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,



3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)-
pentanoilamino(2S)-etanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{3-tiofén-2-[5-(piridin-2-ilamino)-
pentanoilamino]-(2R)propanoilamino}propionsav,

5 3-bifenil-4-il-3-{4-karbamoil-2-[5-(piridin-2-ilami-
no)pentanoil-amino]-(2R)-butanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[4-(piridin-2-ilamino)bu-
tanoilamino(2S)-etanoilamino}propionsav,

10 3-bifenil-4-il-3-{3-tiofen-2-[4-(piridin-2-ilamino)-
butanoilamino(2R)-propanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{4-karbamoil-2-[4-(piridin-2-ilami-
no)butanoil-amino]-(2R)-butanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[5-(piridin-2-ilamino)-
pentanoilamino(2S)-hexanoilamino}propionsav,

15 3-bifenil-4-il-3-{3-fenil-butilszulfanil-2-[5-(piri-
din-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propion-
sav,

20 3-bifenil-4-il-3-{3-fenil-butildisulfanil-2-[5-(pi-
ridin-2-ilamino)pentanoil-amino]-(2S)-propanoilamino}pro-
pionsav,

3-bifenil-4-il-3-{3-(benzilszulfanil)-2-[5-(piridin-
2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,

25 3-bifenil-4-il-3-{3-(acetilaminometilszulfanil)-2-[5-
-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-(2S)-propanoilami-
no}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{3-(difenilmetilszulfanil)-2-[5-(pi-
ridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}pro-
pionsav,

30 3-bifenil-4-il-3-{3-(metilszulfanil)-2-[5-(piridin-2-
-ilamino)pentanoil-amino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{4-tritil-2-[5-(piridin-2-ilamino)-
pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{6-tritil-2-[5-(piridin-2-ilamino)-
pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propionsav,

- 3-bifenil-4-il-3-{3-(etilszulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propionsav,
5 3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)-butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-4-tritilszulfanil-(2S)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{4-metoxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)-butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,
10 3-bifenil-4-il-3-{4-metánszulfanil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{4-metánszulfonil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-benziloxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,
15 3-bifenil-4-il-3-{6-ureido-2-[4-(piridin-2-ilamino)-butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{6-benziloxikarbonilamino-2-[4-(piridin-2-ilamino)-butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propionsav,
20 3-bifenil-4-il-3-{6-acetilamino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{6-alliloxikarbonilamino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propionsav,
25 3-bifenil-4-il-3-{4-tritilszulfanil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{4-metoxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,
30 3-bifenil-4-il-3-{4-metánszulfanil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{4-metánszulfonil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,



- 3-bifenil-4-il-3-{3-benziloxi-2-[5-(piridin-2-ilami-
no)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{6-ureido-2-[5-(piridin-2-ilamino)-
pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propionsav,
5 3-bifenil-4-il-3-{6-benziloxikarbonilamino-2-[5-(pi-
ridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}pro-
pionsav,
3-bifenil-4-il-3-{6-acetilamino-2-[5-(piridin-2-il-
amino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propionsav,
10 3-bifenil-4-il-3-{6-alliloxikarbonilamino-2-[5-(piri-
din-2-ilamino)-pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propion-
sav,
3-bifenil-4-il-3-{4-tritilszulfanil-2-[6-(piridin-2-
-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,
15 3-bifenil-4-il-3-{4-metoxi-2-[6-(piridin-2-ilami-
no)hexanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{4-metánszulfinil-2-[6-(piridin-2-
-ilamino)hexanoil-amino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{4-metánszulfonil-2-[6-(piridin-2-
20 -ilamino)hexanoil-amino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-benziloxi-2-[6-(piridin-2-ilami-
no)hexanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{6-ureido-2-[6-(piridin-2-ilami-
no)hexanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propionsav,
25 3-bifenil-4-il-3-{6-benziloxikarbonilamino-2-[6-(pi-
ridin-2-ilamino)-hexanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propion-
sav,
3-bifenil-4-il-3-{6-acetilamino-2-[6-(piridin-2-il-
amino)hexanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propionsav,
30 3-{3-benziloxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilami-
no]propionilamino}-3-(3-klórfenil)propionsav,
3-{3-benziloxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilami-
no]propionilamino}-3-(3-brómfenil)propionsav,
3-{3-benziloxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilami-
35 no]propionilamino}-3-(4-klórfenil)propionsav.

Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és az előállításukra alkalmazható kiindulási vegyületek önmagukban ismert eljárásokkal állíthatók elő, amelyeket különböző publikációkban ismertettek (például kézikönyvekben, így a Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie (Szerves kémiai eljárások), Georg-Thieme kiadó, Stuttgart), az ilyen reakcióknál általában alkalmazható reakciókörülmények között. Alkalmazhatók az ilyen eljárások részletesen nem ismertetett módosított változatai is.

10 A kiindulási anyagok kívánt esetben in situ is előállíthatók, azaz a reakcióelegyből való izolálás nélkül tovább reagáltatva előállíthatók az (I) általános képletű vegyületek.

A kiindulási vegyületek molekuláiban jelen lehet sokféle azonos vagy különböző - védett amino és/vagy hidroxicsoporth. Ha a védőcsoportok különbözőek, akkor általában szelektíven is eltávolíthatók [ld. T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, második kiadás, Wiley, New York (1991) vagy P.J. Kocienski, Protecting
20 Grouos, első kiadás, Georg Tieme Verlag, Stuttgart-New York (1994)]. Az "aminovédőcsoport" meghatározás általánosan ismert a szakterületen, és olyan csoportokra vonatkozik, amelyek alkalmasak egy aminocsoportnak a kémiai reakcióktól való megvédésére (blokkolására). Ilyen csoportokra jellemző
25 példaként említetők a helyettesítetlen és a helyettesített acil, aril, aralkoximetil és aralkil csoportok. Mivel az aminovédőcsoportokat eltávolítjuk a kívánt reakció (vagy eljárási lépések) végrehajtása után, jellegük és méretük nem döntő jelentőségű, előnyösek azonban az 1-20, különösen
30 az 1-8 szénatomos csoportok. Az "acilcsoport" meghatározást a jelen eljárással kapcsolatban a lehető legszélesebb értelemben alkalmazzuk. Ilyen csoportok az alifás, aralifás, aliciklusos, aromás és heterociklusos karbonsavakból és szulfonsavakból származó acilcsoportok, és különösen az
35 alkoxikarbonil, alkeniloxikarbonil, ariloxikarbonil és kü-

lönösen előnyösen az aralkoxikarbonil csoportok. Az ilyen csoportokra példaként említetők az acetil, propionil és butiril csoportok; az aralkanoil csoportok, így a fenilacetil csoport; az aroil csoportok így a benzoil és tolil csoport; az ariloxialkanoil csoportok, így a fenoxiacetil csoport; az alkoxikarbonil csoportok, így a metoxikarbonil, etoxikarbonil, 2,2,2-triklóretoxikarbonil, BOC és 2-jódetoxikarbonil csoport; az alkeniloxikarbonil csoportok így az alliloxikarbonil (Aloc) csoport; az aralkoxikarbonil csoportok, így a CBZ (másnéven Z) csoport; a 4-metoxibenziloxikarbonil (MOZ) csoport a 4-nitrobenziloxikarbonil és a 9-fluorenilmtoxikarbonil (Fmoc) csoport; a 2-(fenilszulfonil)-etoxikarbonil; trimetilszililetokarbonil (Teoc) csoport és az arilszulfonil, így a 4-metoksi-2,3,6-trimetilfenilszulfonil (Mtr) csoport. Előnyös aminovédőcsoportok a BOC, Fmoc és Aloc csoport, továbbá a CBZ, benzil és acetil csoport. Különösen előnyös védőcsoport a BOC és az Fmoc csoport.

A "hidroxivédőcsoport" is általánosan ismert meghatározás, és olyan csoportokra vonatkozik, amelyek alkalmasak a hidroxics csoportok kémiai reakciók elleni megvédésére. Ilyen csoportokra jellemző példaként említetők a helyettesített aril, aralkil, aroil és acil csoportok, továbbá az alkilcsoportok és az alkil-, aril- és aralkilszilil csoportok, valamint az -O,O- és -O,S- acetálok. A hidroxivédőcsoportok jellege és mérete nem döntő fontosságú, mert a kívánt kémiai reakció illetve eljárási lépések után eltávolítjuk. Előnyösek az 1-20 szénatomos, különösen az 1-10 szénatomos csoportok. A hidroxivédőcsoportokra példaként említetők többek között az aralkil csoportok, így a benzil, 4-metoxibenzil és 2,4-metoxibenzil csoportok, az aroil csoportok így a benzoil és a p-nitrobenzoil csoportok, az acil csoportok, így az acetil, pivaloil és p-toluolszulfonil csoport; az alkil csoportok, így a metil és terc-butil csoport, az aralkilszilil csoportok, így a terc-butil-

-difenilszilil (TBDPS) csoport, a ciklusos acetálok, így a ciklohexilidén acetál, a benzilidén acetál, a p-metoxibenzilidén acetál és az o,p-dimetoxibenzilidén acetál, az aciklusos acetálok, így a tetrahidropiranyl (Tp) csoport, a metoximetil (MOM) metoxi-etoximetil (MEM), benziloximetil (BOM) és a metiltiometil (MTM) csoport. Különösen előnyös hidroxil védőcsoportok a benzil, acetil, terc-butil és a TBS csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek felszabadítása funkciós származékaikból mindegyik védőcsoport esetén ismert a szakirodalomból [ld. T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, második kiadás, Wiley, New York (1991) vagy P.J. Kocienski, Protecting Groups, első kiadás, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York (1994)]. Alkalmazhatók ezek önmagukban ismert olyan változatai is, amelyeket itt nem ismertetünk részletesen.

A BOC és az O-terc-butil csoportok például előnyösen diklórmétánban oldott TFA segítségével vagy körülbelül 3-5 M dioxános sósav oldat segítségével távolíthatók el 15-30 °C-on, az Fmoc csoport pedig dimetilamin, dietilamin vagy piperidin körülbelül 5-50%-os dimetilformamidos oldattal távolítható el 15-30 °C-on. Az Alloc csoport enyhe körülmények között nemesfém katalizátorral távolítható el kloroformban 20-30 °C-on. Előnyös katalizátor a tetra-kisz(trifenilfoszfin)palládium(0).

A (II)-(VI) és (1)-(3) általános képletű kiindulási vegyületek többsége ismert. Az új vegyületek önmagukban ismert eljárásokkal előállíthatók.

Az (I) általános képletű vegyületek szilárd fázisú szintézissel is előállíthatók, melynek során a szilárd fázishoz való kötődést a karboxics csoport hidroxics csoportja biztosítja. A szilárd fázisú szintézisnél a karboxics csoport -OPol csoporttal van helyettesítve, ahol Pol jelentése a szilárd fázis a funkciós végcsoportok nélkül. A Pol csoport alkotói tehát a polimer hordozó és a horgony csoportok va-

lamennyi atomja, kivéve a funkciós végcsoportokat. A szilárd fázis horgony csoportjai, amelyeket linkereknek is neveznek, a funkciósan átalakítandó vegyületnek a szilárd fázishoz való kötéséhez szükségesek. A szilárd fázisú szintézisek, az ilyen célra alkalmazható szilárd hordozók és linkerek áttekintése megtalálható például a következő kézikönyvben: Novabiochem, Te Combinatorial Chemistry Catalog, 1-72. oldalak (1999 március).

A találmány szerinti vegyületek előállítására különösen alkalmas hordozók funkciós végcsoportja hidroxicsoport, ilyen például a Wang gyanta és a polisztirol A OH. Az olyan (II) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 jelentése Ar és R jelentése OL csoport, ahol L jelentése Pol, például az 1. reakcióvázlat szerint állíthatók elő, ahol SG_1 jelentése a fentiekben ismertetett aminovédőcsoport.

1. reakcióvázlat

Az (1) általános képletű, brómfenil csoporttal helyettesített karbonsavat ismert módon, például diizopropilkarbodiimiddel in situ aktiváljuk, majd egy HO-L általános képletű alkohollal reagáltatjuk, ahol L jelentése a fentiekben megadott. Ezután a (2) általános képletű vegyületet egy arilbórsavval kapcsoljuk Suzuki reakciókörülmények között, és így egy (3) általános képletű vegyületet kapunk. Az SG_1 védőcsoportot ismert módon eltávolítva felszabadítjuk a (II) általános képletű vegyületet. A Suzuki reakciókörülményeket előnyösen palládiummal szabályozzuk, ahol a palládiumot előnyösen $Pd(PPh_3)_4$ képletű vegyülettel visszük be, bázis, például káliumkarbonát jelenlétében, semleges oldószerben vagy oldószer elegyben, például dimetilformamidban, 0-150 °C, előnyösen 60-120 °C hőmérsékleten. A reakcióidő az alkalmazott reakciókörülményektől függően néhány perctől néhány napig terjedhet. A bórsavszármazékok szokásos módon előállíthatók illetve kereskedelmi forgalomban kaphatók. A reakciót a következő közleményben ismertetett eljáráshoz hasonlóan végezhetjük: Suzuki és munkatár-

sai, J. Am. Chem. Soc., 111, 314, (1989) és Suzuki és munkatársai, Chem. Rev. 95, 2457 (1995).

5 Az (I) általános képletű vegyületeket egy (II) általános képletű vegyület és egy (III) általános képletű vegyület a peptidek előállításánál szokásos módon történő kapcsolásával vagy egy (IV) általános képletű vegyület és egy (V) általános képletű vegyület peptideknél szokásos módon történő kapcsolásával állíthatjuk elő, szokásos körülmények között.

10 A (III) általános képletű vegyületeket egy (V) általános képletű vegyület és egy $\text{H}_2\text{NC}(\text{R}^2, \text{R}^{2'})\text{-COOSG}^2$ általános képletű vegyület a peptidek előállításánál szokásos kapcsolásával állíthatjuk elő, szokásos reakciókörülmények között, ahol SG^2 jelentése a fentiekben meghatározott hidroxivédőcsoport, amelyet a kapcsolási reakció végrehajtása után eltávolítunk. A (IV) általános képletű vegyületeket egy (II) általános képletű vegyület és egy $\text{HOOC-C}(\text{R}^2, \text{R}^{2'})\text{NHSG}_1$ általános képletű karbonsav a peptidek előállításánál szokásos kapcsolásával állíthatjuk elő, szokásos reakciókörülmények között, ahol SG_1 jelentése a fentiekben meghatározott aminovédőcsoport, amelyet a kapcsolási reakció végrehajtása után eltávolítunk. A peptidek előállítására szokásosan alkalmazott eljárásokat például a Houben-Weyl kézikönyvben ismertetik [(l.c., 15/II, 1-806.,
15 20 25 (1974)]].

A kapcsolási reakciót dehidratálószer, például egy karbodiimid vegyület jelenlétében végezzük, - amely lehet diciklohexilkarbodiimid (DCC), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimid-hidroklorid (EDC) vagy diizopropilkarbodiimid (DIC), továbbá például propánfoszfonsav-anhidrid [ld. Angew. Chem. 92, 129 (1980)], difenilfoszforil-azid vagy 2-etoxi-N-etoxikarbonil-1,2-dihidrokinolin -, semleges oldószerben, amely lehet többek között halogénezett szénhidrogén, például diklórmétán vagy éter, például tetrahidrofurán vagy dioxán, amid, például dimetilformamid vagy
30 35

dimetilacetamid, nitril, például acetonitril, vagy dimetil-szulfoxid, vagy ilyen oldószer jelenlétében, körülbelül -10 és 40 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 0-30 °C-on. A reakcióidő az alkalmazott reakciókörülményektől függően néhány perc és néhány nap közötti időtartam lehet.

Különösen előnyösnek bizonyult a TBTU [O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurónium-tetrafluoroborát] vagy O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurónium-hexafluorofoszfát alkalmazása, mivel ezeknek a vegyületeknek a jelenlétében csak kismértékű racemizáció játszódik le, és nem képződnek sejtmelegként ható melléktermékek.

A (III), (V) és/vagy (VI) általános képletű vegyületek helyett alkalmazhatók a (III), (V) és/vagy (VI) általános képletű vegyületek megfelelő származékai is, előnyösen az előzetesen aktivált karbonsavszármazékok, így például karbonsavhalogenidek, szimmetrikus vagy vegyes anhidridek és aktív észterek. A karbonsavcsoport ilyen természetű aktiválására alkalmazható csoportok ismertek a szakirodalomból (például kézikönyvekből, lásd például Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Szerves kémiai eljárások), Gerog-Tieme kiadó, Stuttgart). Az aktivált észtereket előnyösen in situ állítjuk elő, a savat például HOBt-vel (1-hidroxibenzotriazollal) vagy N-hidroxiborostyánkősavimiddel reagáltatva.

A reakciót általában semleges oldószerben végezzük, ha karbonsav-halogenidet alkalmazunk, akkor a reakciót savkötőszert, előnyösen szerves bázis, például trietilamin, dimetilamin, piridin vagy kinolin jelenlétében hajtjuk végre.

Az alkáli vagy alkáli-földfém hidroxidok, karbonátok és hidrogénkarbonátok vagy más gyenge savak alkáli- vagy alkáliföldfém sói, például kálium, nátrium, kalcium és cézium sói is előnyösek lehetnek.

Egy (I) általános képletű bázist megfelelő savaddíciós sóvá alakíthatunk, például a bázis ekvivalens mennyiségű savval történő reagáltatásával, amelyet semleges oldó-

szerben, például etanolban hajthatunk végre, és a reakció-
elegy ezt követő szárazra párlásával. Ebben a reakcióban az
olyan savak alkalmazhatók, amelyekkel fiziologialag elvi-
selhető sók állíthatók elő. Alkalmazhatók szervetlen savak,
5 például kénsav, kénessav, ditionsav, salétromsav, hidrogén-
-halogén savak, így sósav, brómhidrogénsav, foszfortartalmú
savak, így például ortofoszforsav, szulfaminsav, továbbá
szerves savak, különösen alifás, aliciklusos, aralifás,
aromás és heterociklusos mono- vagy polikarbonsavak, szul-
10 fonsavak és kénsavszármazékok, például hangyasav, ecetsav,
propionsav, hexánsav, oktánsav, dekánsav, hexadekánsav,
oktadekánsav, pivalinsav, dietilecetsav, malonsav, boros-
tyánkősav, pimelinsav, fumársav, maleinsav, tejsav, borkő-
sav, almasav, citromsav, glükonsav, aszkorbinsav, nikotin-
15 sav, izonikotinsav, metán- és etánszulfonsav, benzolszul-
fonsav, trimetoxibenzoészav, adamantánkarbonsav, p-toluol-
szulfonsav, glikolsav, embonsav, klórfenoxiecetsav, aszpar-
támsav, glutaminsav, prolin, glioxilsav, palmitinsav, para-
-klórfenoxiizobutánsav, ciklohexánkarbonsav, glükóz-1-fosz-
20 fát, naftalinmono- és -diszulfonsav és lauril-kénsav. A fi-
ziologialag nem elfogadható savak sói, például a pikrátok,
az (I) általános képletű vegyületek tisztítására és elkülö-
nítésére alkalmazhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek átalakíthatók a
25 megfelelő fémsókká, különösen alkálifémsókká vagy alkáli-
földfém sókká, valamint ammóniumsókká, bázisok segítségével
(példaként említhető a nátriumhidroxid, káliumhidroxid,
nátriumkarbonát és káliumkarbonát).

A találmány tárgya továbbá az (I) általános képletű
30 vegyületek, sztereoizomerjeik és fiziologialag elfogadható
sók és szolvátjaik, mint gyógyszerek hatóanyagai.

A találmány tárgya továbbá az (I) általános képletű
vegyületek, sztereoizomerjeik és fiziologialag elfogadható
sók és szolvátjaik, mint integrin inhibitorok.

A találmány tárgya továbbá az (I) általános képletű vegyületek, sztereoizomerjeik és fiziológiailag elfogadható sóik és szolvátjaik betegségek leküzdésére.

5 A találmány tárgya továbbá az (I) általános képletű vegyületek, sztereoizomerjeik és fiziológiailag elfogadható sóik és szolvátjaik alkalmazása gyógyszerek előállítására.

A találmány tárgyat képezik az (I) általános képletű vegyületeket, sztereoizomerjeiket és fiziológiailag elfogadható sóikat és szolvátjaikat tartalmazó gyógyászati készítmények is, különösen azok, amelyek előállíthatók nem kémiai eljárásokkal. Az (I) általános képletű vegyületek megfelelő dózisformára alakíthatók legalább egy szilárd anyaggal, folyadékkal és/vagy félfolyékony kiszrelőanyaggal vagy segédanyaggal, valamint kívánt esetben egy vagy több
10 egyéb hatóanyaggal. Az ilyen készítmények gyógyszerként alkalmazhatók az emberi és állatgyógyászatban. Megfelelő kiszerezőanyagok a szerves és szervetlen anyagok, amelyek enterálisan (például szájon át), parenterálisan vagy topikálisan adagolhatók és nem reagálnak az új vegyületekkel.
20 Ilyen anyag például a víz, a növényi olajok, a benzilalkohol, az alkilén-glikolok, a polietilén-glikolok, a glicerin-triacetát, a zselatin, a szénhidrátok, így a laktóz és a keményítő, a magnézium-sztearát, a talkum és a vazelin. Szájon át való alkalmazásra megfelelő formák különösen
25 a tabletták, pirulák, bevont tabletták, kapszulák, porok, granulátumok, szirupok, dzsúszok, és cseppek; rektális adagolásra alkalmas formák a kúpok, parenterális adagolásra megfelelő formák az oldatok, előnyösek az olajok és a vizes oldatok, továbbá a szuszpenziók, emulziók és
30 implantátumok, topikálisan alkalmazhatók a kenőcsök, krémek és porok. A találmány szerinti új vegyületek liofilizálhatók, és a kapott liofilizátum például injekciós készítmények előállítására alkalmazható, amelyek sterilizálhatók és/vagy segédanyagokat is tartalmazhatnak, így például kenőanyagokat, konzerválószeret, stabilizálószereket
35

és/vagy nedvesítőszeret, emulzióképződést elősegítő anyagokat, valamint az ozmózisnyomás módosítására alkalmas sókat, pufferhatást kifejtő anyagokat, festékeket, ízesítőanyagokat és/vagy számos további hatásos anyagot, például
5 egy vagy több vitamint.

Inhalációs szprében történő adagoláshoz alkalmazhatók az olyan szprék, amelyekben a hatóanyag egy hajtógázban vagy hajtógázok elegyében van feloldva vagy szuszpendálva (ez lehet például széndioxid vagy klórfluorszénhidrogén). A
10 hatóanyag előnyösen mikronizált formában van jelen, ekkor egy vagy több további fiziológiailag elfogadható oldószer, például etanol lehet jelen. Az inhalációs oldatok szokásos inhaláló készülékekkel adagolhatók. Az (I) általános képletű vegyületek, sztereoizomerjeik és fiziológiailag elfogadható sóik és szolvátjaik gyógyszerek hatóanyagaikként al-
15 kalmazhatók az emberi és az állatgyógyászatban, különösen a következő betegségek kezelésére és megelőzésére: keringési rendellenességek, tüdő fibrózis, tüdő embólia, trombózis, különösen mélyvénás trombózis, szívinfarktus, arterioszklerózis,
20 *aneurisma dissecans*, tranziens iszkémiás roham, apoplexia, angina pectorisz, különösen nemstabil angina pectoris, szervek kötőszövetének kóros burjánzása és fibrózisa, különösen a tüdő fibrózisa, továbbá cisztás fibrózis, dermatofibrózis, máj fibrózis, májzsugorodás, uretrofibrózis, vese fibrózis, szív fibrózis,
25 rózis, gyermekkori endokrinális fibrózis, hasnyálmirigy fibrózis, a bőr kóros szarusodása, különösen leukoplákia, *lichen planus* és szkvamózus sejtrák, daganatos megbetegedések, így daganat növekedés, daganatos angiogenezis és daganatos áttételek, szolid tumorok és a vérképzőszervek és az immunrendszer
30 szolid tumoros megbetegedései, a bőr daganatos megbetegedései, szkvamózus sejtrák, továbbá a véredények, a gyomor-bélrendszer, a tüdő, az emlők, a máj, a vese, a lép, a hasnyálmirigy, az agy, a here, a petefészek, a méh, a hüvely, az izmok, a csontok, a torok és a fejtájék daganatos megbetegedései,
35 oszteolitikus megbetegedések, így oszteoporózis, valamint

- hiperparatiroidizmus, Paget-betegség, rosszindulatú
hiperkalcémia, összeférhetetlen vérátömlesztés, a kóros
angiogenezissel kapcsolatos rendellenességek, így gyulladások,
szemészeti rendellenességek, diabéteszes retinopátia,
5 makuláris degeneráció, rövidlátás, szaruhártya átültetés, sze-
mészeti hisztopalzmózis, reumás artritisz, oszteoarthritisz,
rubeolás eredetű glaukóma, fekélyes kolitisz, Crohn-betegség,
ateroszklerózis, pszoriázis, resztenózis, különösen érplasztika
utáni resztenózis, szklerózis multiplex, terhesség,
10 *absumptio placentaris*, vírusfertőzések, baktériumos fertőzések,
gombás fertőzések, száj- körömfájás (FMD), HIV, antrax,
candida albicans fertőzés, élősdiek által okozott fertőzés,
akut veseelégtelenség kezelésére és vagy megelőzésére, vala-
mint sebgyógyulás elősegítésére.
- 15 A vírusfertőzések esetében a találmány szerinti ve-
gyületek különösen a vírusoknak a sejtek által közvetített
integrin-kötő proteinekhez való kötődését gátolják vagy
megakadályozzák. (J. Virol; 74 (11), 4949-56 (2000 június),
J. Virol. 74 (16), 7298-306 (2000. augusztus), J. Virol. 75
20 (9), 4158-64 (2001. május), Virology. 30, 288(2) 192-202
(2001. szeptember);. (FMDV), Virus Res. 76 (1) 1 -8
(echovirus) (2001. július); J. Biol. Chem. 13 276 (28)
26204-10 (HIV) (2001. július); Biochem. Biophys. Res.
Commun. 11, 283 (3) 668-73 (papillomavírus) (2001. május);
25 Proc. Nat. Acad. Sci. USA 19;97(26): 14644-9 (rotavírus)
(2000. december).

- Bakteriális fertőzések esetén a vegyületek különösen
úgy hatnak, hogy a baktériumok, a baktériumok által termelt
toxinok vagy a baktériumos fertőzés hatására termelődő to-
30 xinoknak a sejtekhez való kötődését gátolják, az integrinek
részvételével történő mechanizmus útján [Nature 8 225-229,
(antrax) (2001. november); J. Exp. Med. 7 193 (9), 1035-44
(szamárköhögés) (2001. május); Proc. Natl. Acad. Sci. USA
29 97(5) 2235-40 (sztreptokokkusz A) (2000. február);
35 Infect Immun. 68 (1), 72-9 (*pasteurella haemolytica*

leukotoxin) (2000. január); J. Biol. Chem. 28 272 (48)
30463-9. (RTX leukotoxinok) (1997. november).

Parazitafertőzés esetében a vegyületek azáltal fejtik ki hatásukat, hogy gátolják a paraziták vagy a parazitákból származó toxinok sejtekhez való kötődését vagy ezek sejtek által történő felvételét olyan mechanizmus által, amelyben az integrinek is van szerepe [Infect. Immun. 67 (9).4477-84 (*leishmania*) (1999. szeptember)].

A találmány szerinti vegyületek általában előnyösen 0,05-500 mg dózisban adagolhatók, különösen előnyösen 0,5-100 mg dózisban, egy dózisegységre vonatkoztatva. A napi dózis előnyösen körülbelül 0,01-2 mg/testtömeg kg. A tényleges dózis minden betegnél számos tényezőtől függ, ilyen például a ténylegesen alkalmazott vegyület hatásossága, a beteg kora, testtömege, általános egészségi állapota, neme, étkezése, a kezelés időtartama és módja, a kiválasztás sebessége, a párhuzamosan adagolt (együttesen adagolt) egyéb gyógyszerek, valamint a kezelendő betegség súlyossága.

Az (I) általános képletű vegyületek mint integrinek ligandumai, alkalmazhatók az integrinek tisztítására szolgáló kromatográfiás oszlopok előállítására. Ezzel az eljárással, a ligandum, azaz egy (I) általános képletű vegyület kovalens kötéssel, horgony csoportok, például karboxicsoport segítségével kapcsolódik a polimer hordozóhoz.

Megfelelő polimer hordozóanyagok például az előnyösen hidrofil tulajdonsággal rendelkező szilárd fázisként alkalmazható hordozók, amelyek például a peptidkémiában használatosak. Ilyenek például a keresztkötéssel rendelkező poliszacharidok, így a cellulóz, a szefaróz és Sephadex^R, az akrilamidok, a polietilén-glikol és polisztirol alapú polimerek és a Tenakel^R polimer.

Az integrinek affinitás kromatográfiás tisztítására alkalmazható anyagok az aminosavak kondenzálásánál általában alkalmazható reakciókörülmények között állíthatók elő.

Az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több királis centrummal rendelkeznek, így létezhetnek racém vagy optikailag aktív formában is. A kapott racémátok rezolválással enantiomerekké alakíthatók, önmagában ismert
5 kémiai vagy mechanikai eljárásokkal. A diasztereomereket előnyösen a racém elegyből állítjuk elő, optikailag aktív rezolválószer segítségével. Alkalmas rezolválószerek például az optikailag aktív savak, így a D és L borkősav, a diacetilborkősav, a dibenzoilborkősav, a mandulasav, az al-
10 masav, a tejsav és a különböző optikailag aktív kámforszulfonsavak, így a β -kámforszulfonsav. Az enantiomerek rezolválását előnyösen optikailag aktív rezolválószerrel (például dinitrobenzoil-fenilglicinnel) töltött oszlop segítségével is végezhetjük, alkalmas eluálószer például a
15 hexán/izopropanol/acetonitril 82:15:3 rányú elegye.

Az (I) általános képletű vegyületek optikailag aktív formái előállíthatók a fentiekben ismertetett eljárásokkal is, optikailag aktív kiindulási anyagok alkalmazásával.

A fentiekben és az alábbiakban minden hőmérsékleti
20 adatot Celsius fokokban adtunk meg. A következő példákban a "szokásos feldolgozás" alatt azt értjük, hogy ha szükséges, vizet adunk a reakcióelegyhez, a végtermék fizikai állapotától függően, a pH értékét 2 és 10 közé állítjuk, az elegyet etilacetáttal vagy diklórmétánnal extraháljuk, a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist nátriumszulfát felett
25 szárítjuk majd bepároljuk, és a végterméket szilikagélen végzett kromatográfiával tisztítjuk, preparatív HPLC-vel és/vagy kristályosítással. A tisztított vegyületet kívánt esetben fagyasztva szárítjuk.

30 Eluensként alkalmazható gradiens az acetonitril (B) 0,08% trifluorecetsavval (TFA) és víz (A) 0,1% trifluorecetsavval. A gradienst az acetonitril térfogatszázalékában adtuk meg.

A HPLC elemzést (retenciós idő, RT) a következő körülmények között végeztük:
35

3 μ m-es Silica-Rod oszlop, 210 másodperces 20-100% víz/acetonitril/0.01% trifluorecetsav gradiens, 2,2 ml/perc átfolyás, detektálás 220 nm-en,

vagy

- 5 Chromolit RP18e 100-4,6 oszlop, 30 perc gradiens 1-75%, 0,014 M NaH_2P_4 /izopropanol, 1 ml/perc átfolyás, detektálás 220 nm-en.

A preparatív HPLC segítségével tisztított vegyületeket trifluoracetátok formájában izoláltuk.

- 10 Tömegspektroszkópiát (MS) FAB (fast atom bombardment, gyors atom bombázás) segítségével végeztünk; MS-FAB $(\text{M}+\text{H})^+$.

A következő példákkal a találmányt közelebbről ismertetjük, a korlátozás szándéka nélkül. Ha a példákban előál-
15 lított vegyületek különböző sztereoizomerek formájában léteznek, és nem adunk meg sztereokémiailag jellemző adatot, akkor a kapott vegyület a sztereoizomerek elegye.

1. példa

- 20 **3-Bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]-pentanoilaminopropionsav** (2. reakcióvázlat)

a) 9,236 g 2-klórritil-klorid gyantát (Novabiochem) 80 ml diklórmétánban szuszpendáltunk majd 3,9 ml diizopropiletilamint adtunk hozzá. Diklórmétánban oldott 7,00 g
25 of Fmoc-difenilamino-propionsavat adtunk a szuszpenzióhoz majd az elegyet szobahőmérsékleten rázattuk 2 órán át. A feldolgozás során a szilárd fázist leszűrtük és háromszor mostuk, dimetilformamiddal, diklórmetánnal és metanollal, majd vákuum szárítószekrényben szárítottuk.

30 b) A szilárd fázist dimetilformamidban szuszpendáltuk majd 50%-os dimetilformamidos piperidin oldatot adtunk hozzá és a reakcióelegyet 30 percen át rázattuk szobahőmérsékleten. A szilárd fázist leszűrtük és a feldolgozási lépéseket még kétszer ismételtük. Ezután a szilárd fázist
35 háromszor mostuk dimetilformamiddal, diklórmetánnal és me-

tanollal, majd egy éjjelen át vákuum szárítószekrényben szárítottuk. Gyantához kötött 3-bifenil-4-il-3-aminopropionsavat kaptunk, ez az "AB" általános képletű vegyület.

c) A szilárd fázisból 250 mg-ot szuszpendáltunk 2 ml dimetilformamidban majd 0,418 ml diizopropiletilamint adtunk hozzá. Ezután hozzáadtunk 1 ml dimetilformamidban oldott 463 mg Fmoc-D-norvalint, 292 mg HOBt-t és 0,287 ml diizopropilkarbodiimidet, és a reakcióelegyet egy éjjelen át szobahőmérsékleten rázattuk. Feldolgozásként a szilárd fázist leszűrtük, háromszor mostuk dimetilformamiddal, diklórmetánnal és metanollal, majd vákuum szárítószekrényben szárítottuk egy éjjelen át. Gyantához kötött 2-aminopentanoilamino-3-(bifenil-4-il)propionsavat kaptunk, ez a "BC" általános képletű vegyület.

d) 150 mg of polimert 1 ml dimetilformamidban szuszpendáltunk, majd 84 µl of diizo-propyletilamint és 55,7 mg 5-(2-piridil)aminovaleriánsav, 63 mg of HOBt és 50 µl diizopropil-karbodiimid oldatát adtuk hozzá. A kapott szuszpenziót egy éjjelen át szobahőmérsékleten rázattuk. A szilárd fázis feldolgozását a következőképpen végeztük: leszűrtük, háromszor mostuk dimetilformamiddal, diklórmetánnal és metanollal, majd egy éjjelen át vákuum szárítószekrényben szárítottuk. Gyantához kötött 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]pentanoil-amino}propionsavat kaptunk, ez a "CD" általános képletű vegyület.

e) 150 mg polimert 1 ml diklórmetánban szuszpendáltunk, majd hozzáadtunk 3 ml-t TFA diklórmetánnal készült 50%-os oldatából, és az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten rázattuk. A szilárd fázist leszűrtük és az oldatot szárazra pároltuk Speedvac berendezésben. 72,28 mg terméket kaptunk kissé barnás olaj formájában.

2. példa

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett L-alaninnal és 4-(2-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk. 3-Bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-il-

amino)butanoilamino}-(2S)-propanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino}-(2S)-propanoilamino}-propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

5 RT 1,131/1,169 perc, FAB-MS (M+H)⁺475,1.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett D-alaninnal és 4-(2-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino}-(2R)-propanoilamino}propionsavat
10 kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino}-(2R)-propanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,137/1,172 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 475,1.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett L-metioninnal és 4-(2-piridin-2-ilamino)-
15 butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{4-metilszulfanil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino}-(2S)-butanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{4-metilszulfanil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino}-(2S)-butanoilamino}propionsav-tri-
20 fluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,264/1,362 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 535,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett D-metioninnal és 4-(2-piridin-2-ilamino)-
25 butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{4-metilszulfanil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino}-(2R)-butanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{4-metilszulfanil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino}-(2R)-butanoilamino}propionsav-tri-
30 fluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,256/1,357 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 535,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett L-valinnal és 4-(2-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)-
35 -(piridin-2-ilamino)-(2S)-butanoilamino]butanoil-amino}pro-

pionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

5 RT 1,195/1,331 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 503,1.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett D-valinnal és 4-(2-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk. 3-Bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)-(2R)-butanoilamino]butanoilamino}-propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,207/1,334 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 503,1.

15 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett L-leucinnal és 4-(2-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{4-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}-propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{4-metil-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,335/1,452 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 517,2.

25 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett D-leucinnal és 4-(2-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{4-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}-propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{4-metil-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,329/1,449 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 517,2.

35 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett L-aszpartámsavval és 4-(2-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk, így N-(1-bifenil-4-il-2-kar-

boxietil)-3-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-boros-
tyánkősavamidot kaptunk. Preparatív HPLC segítségével N-(1-
-bifenil-4-il-2-karboxietil)-3-[4-(piridin-2-ilamino)buta-
noilamino]-(2S)-borostyánkősavamid-trifluoracetátot állí-
5 tottunk elő.

RT 1,118 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 519,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC cso-
porttal védett L-aszpartámsavval és 4-(2-piridin-2-ilami-
no)butánsavval reagáltattuk, így N-(1-bifenil-4-il-2-kar-
10 boxietil)-3-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-boros-
tyánkősavamidot kaptunk. Preparatív HPLC segítségével N-(1-
-bifenil-4-il-2-karboxietil)-3-[4-(piridin-2-ilamino)buta-
noilamino]-(2R)-borostyánkősavamid-trifluoracetátot állí-
tottunk elő.

15 RT 1,094 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 519,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC cso-
porttal védett (2R)-2-amino-3-ciklohexil-propánsavval és 4-
-(2-piridin-2-ilamino)-butánsavval reagáltattuk, így 3-bi-
fenil-4-il-3-{3-ciklohexil-2-[4-(piridin-2-il-amino)buta-
20 noilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsavat kaptunk.
Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-ciklo-
hexil-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2R)-propano-
ilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,527/1,653 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 557,3.

25 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC cso-
porttal védett L-glutaminsavval és 4-(2-piridin-2-ilamino)-
butánsavval reagáltattuk, így 4-(1-bifenil-4-il-2-karboxi-
-etilkarbamoil)-4-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-
-(4S)-butánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 4-
30 -(1-bifenil-4-il-2-karboxi-etilkarbamoil)-4-[4-(piridin-2-
-ilamino)butanoilamino]-(4S)-butánsav-trifluoracetátot ál-
lítottunk elő [(i) képletű királis vegyület].

RT 1,142 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 533,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC cso-
35 porttal védett D-fenilalaninnal és 4-(2-piridin-2-ilamino)-

butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{3-fenil-2-
- [4-{piridin-2-ilamino)butanoilamino] - (2R)-propanoilamino}-
propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bife-
nil-4-il-3-{3-fenil-2- [4- (piridin-2-il-amino)butanoilami-
5 no] - (2R)-propanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állí-
tottunk elő.

RT 1,378/1,500 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 551,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC cso-
porttal védett L-treoninnal és 4-(2-piridin-2-ilamino)-
10 butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-
-2- [4- (piridin-2-ilamino)butanoilamino] - (2S)-butanoil-ami-
no}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bi-
fenil-4-il-3-{3-hidroxi-2- [4- (piridin-2-il-amino) - (2S)-bu-
tanoilamino]butanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állí-
15 tottunk elő.

RT 1,097 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 505,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC cso-
porttal védett L-tirozinnal és 4-(2-piridin-2-ilamino)-
butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{3-(4-
20 -hidroxi-fenil-)2- [4- (piridin-2-ilamino)butanoilamino] -
- (2S)-propanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC
segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-(4-hidroxi-fenil-)2- [4-
- (piridin-2-ilamino)butanoilamino] - {2S)-propanoilamino}pro-
pionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

25 RT 1,241/1,300 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 567,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC cso-
porttal védett L-fenilalaninnal és 4-(2-piridin-2-ilamino)-
butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{3-fenil-2-
- [4- (piridin-2-ilamino)butanoilamino] - (2S)-propanoilamino}-
30 propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bife-
nil-4-il-3-{3-fenil-2- [4- (piridin-2-il-amino)butanoilami-
no] - (2S)-propanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állí-
tottunk elő.

RT 1,380/1,501 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 551,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett 2-amino-2-metilpropionsavval és 4-(2-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{2-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-propano-
5 ilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{2-metil-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]propanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,156 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 489,1.

10 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett L-szerinnel és 4-{2-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}--propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bife-
15 nil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,049 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 491,1.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett D-szerinnel és 4-(2-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propanoil-amino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-
20 -bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,072 min, FAB-MS (M+H)⁺ 491,1.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-aminohexánsavval és 4-(2-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}-
30 propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-(2S)-hexanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

35 RT 1,302/1,437 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 517,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2R)-2-aminohexánsavval és 4-(2-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-hexanoilamino}-propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-(2R)-hexanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,302/1,425 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 517,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett S-tritil-L-ciszteinnel és 4-(2-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-3-tritilszulfanil-(2S)-propanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-3-tritilszulfanil-(2S)-propanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,884/1,969 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 750,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett S-tritil-D-ciszteinnel és 4-(2-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-3-tritilszulfanil-(2R)-propanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-3-tritilszulfanil-(2R)-propanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,894/1,978 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 750,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett L-lizinnel és 4-(2-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}-propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 0,763/0,799 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 266,6/532,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett D-lizinnel és 4-(2-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-hexanoilamino}-propionsavat kaptunk. Preparatív HLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-hexanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.
RT 0,784/0,820 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 266,6/532,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (S)-2-aminobutánsavval és 4-(2-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoil-amino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-(2S)-butanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.
RT 1,154/1,242 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 489,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett D-tirozinnal és 4-(2-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{3-(4-hidroxifenil)-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-(4-hidroxifenil)-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.
RT 1,201/1,263 perc, FAB-MS (M+H) 567,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2R)-2,5-diaminopentánsavval és 4-(2-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{5-amino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{5-amino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.
RT 0,772 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 259,6/518,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett D-argininnal és 4-(2-piridin-2-ilamino)-butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{5-guanidino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-pentanoil-amino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{5-guanidino-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 0,341 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 280,6/560,3.

10 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett D-hisztidinnel és 4-(2-piridin-2-ilamino)-butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{3-1H-imidazol-4-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino(2R)-propionilamino]propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-1 H-imidazol-4-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propionilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 0,735 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 541,2.

20 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2R)-2-amino-3,3-dimetilbutánsavval és 4-(2-piridin-2-ilamino)-butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{3,3-dimethyl-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3,3-dimethyl-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

25 RT 1,290/1,387 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 517,2.

30 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2R)-2-amino-2-fenilecetsavval és 4-(2-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-etanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2R)-etanoilamino}propionsav-trifluor-

acetátot állítottunk elő.

RT 1,286/1,392 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 537,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett D-treoninnal és 4-(2-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-butanoil-amino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,083 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 505,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett D-glutaminsavval és 4-(2-piridin-2-ilamino)-butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{4-karboxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-butanoil-amino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{4-karboxi-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propionsavat állítottunk elő.

RT 1,092 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 533,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett L-glutaminnal és 4-(2-piridin-2-ilamino)-butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{4-karbamoil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoil-amino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{4-karbamoil-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,066 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 532,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-4-hidroxibutánsavval és 4-(2-piridin-2-ilamino)butánsavval, így 3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-(2S)-butanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxi-2-[4-(piridin-2-il-amino)-

butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav-
-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,106/1,301 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 505,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett 1-amino-1-karboxiciklohexánnal és 4-(2-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{1-[1-(4-piridin-2-ilaminobutanoilamino)-ciklohexil]metanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{1-[1-{4-piridin-2-ilamino-butanoilamino)ciklohexil]metanoilamino}propionsav-trifluoracetátot kaptunk.

RT 1,284 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 529,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-aminopentánsavval és 4-(2-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-{piridin-2-ilamino)-butanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propionsav-trifluoracetátot kaptunk.

RT 1,189/1,314 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 503,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2R)-2-aminopentánsavval és 4-{2-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)-butanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,247/1,358 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 503,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2,5-diaminopentánsavval és 4-(2-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{5-amino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{5-amino-2-[4-(piridin-2-il-

-amino)butanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 0,634 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 518,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-3-tiofén-2-ilpropionsavval és
5 4-(2-piridin-2-ilamino)-butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-3-tiofén-2-il-(2S)-propanoilamino}propionsavat kaptunk.
Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{-2-[4-(piridin-2-ilamino)-butanoilamino]-3-tiofén-2-il-(2S)-propanoil-
10 amino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,286/1,416 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 557,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-3-piridin-4-ilpropionsavval és
15 4-(2-piridin-2-ilamino)-butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{-3-piridin-4-il-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsavat kaptunk.
Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{-3-piridin-4-il-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2S)-propano-
20 ilamino}propionsavat állítottunk elő.

RT 0,821/0,904 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 276,6/552,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2R)-2-amino-3-piridin-4-ilpropionsavval és
4-(2-piridin-2-ilamino)-butánsavval reagáltattuk, így 3-
25 -bifenil-4-il-3-{-3-piridin-4-il-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{-3-piridin-4-il-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsav-trifluoracetátot kaptunk.

30 RT 0,875/0,936 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 276,6/552,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett 2-amino-3-indol-2-ilpropionsavval és 4-(2-
-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{-3-indol-2-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-
35 -amino]propanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC

segítségével 3-bifenil-4-il-3-{-3-indol-2-il-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]propanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,435/1,521 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 590,2.

5 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett L-hisztidinnel és 4-(2-piridin-2-ilamino)-butánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{3-1H-imidazol-4-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propionilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-1H-imidazol-4-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propionilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 0,727 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 541,2.

15 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-3,3-dimetilbutánsavval és 4-(2-piridin-2-ilamino)-butánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{3,3-dimetil-2-[4-{piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3,3-dimetil-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,252/1,419 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 517,2.

25 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-3-ciklohexilpropánsavval és 4-(2-piridin-2-ilamino)-butánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{3-ciklohexil-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-ciklohexil-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

30 RT 1,496/1,615 perc, FAB-MS (M+H) 557,4.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett L-argininnel és 4-(2-piridin-2-ilamino)-butánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{5-guanidino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-pentano-

il-amino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{5-guanidino-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

5 RT 0,381 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 280,6/560,3.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-3-indol-2-ilpropánsavval és 4-(2-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{3-indol-2-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-(2S)-propanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-indol-2-il-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino(2S)-propanoilamino]-propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,421/1,515 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 590,2.

15 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett L-glutaminnal és 5-(2-piridin-2-ilamino)-pentánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{4-karbamoil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoil-amino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{4-karbamoil-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 0,956 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 546,2.

25 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett L-szerinnel és 5-(2-piridin-2-ilamino)-pentánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoil-amino}-propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxi-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoil-amino]-(2S)-butanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,06 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 519,2.

35 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett 1-amino-1-karboxiciklohexánnal és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-

-il-3-{1 - [1 - (5-piridin-2-ilaminopentanoilamino)ciklo-hexil] -
metanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítsé-
gével 3-bifenil-4-il-3-{1 - [1 - (5-piridin-2-ilamino-pentanoil-
amino)ciklohexil]metanoilamino}propionsav-trifluoracetátot ál-
5 lítottunk elő.

RT 1,275 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 543,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC cso-
porttal védett (2S)-2-aminopentánsavval és 5-(2-piridin-2-
-ilamino)pentánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-
10 -3-{ -2- [5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino] - (2S)-pentano-
ilamino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével
3-bifenil-4-il-3-{ -2- [5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino] -
- (2S)-pentanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk
elő.

15 RT 1,147/1,253 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 517,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC cso-
porttal védett (2S)-2-aminopentánsavval és 5-(2-piridin-2-
-ilamino)pentánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{ -2-
- [5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino] - (2S)-pentanoilamino} -
20 propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-
-4-il-3-{2- [5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino] - (2S)-pen-
tanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,147/1,253 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 517,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC cso-
25 porttal védett (2R)-2-aminopentánsavval és 5-(2-piridin-2-
-ilamino)pentánsavval reagáltattuk, így 3-bifenil-4-il-3-{ -2-
- [5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino] - (2R)-pentanoilamino} -
propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-
-4-il-3-{2- [5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino] - (2R)-pen-
30 tanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,150/1,258 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 517,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC cso-
porttal védett (2R)-2,5-diaminopentánsavval és 5-(2-piridin-
-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-
35 -3-{5-amino-2- [5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino] - (2R)-

-pentanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{5-amino-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

5 RT 0,563 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 266,6/532,4.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-3-tiofén-2-ilpropánsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)-pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]-3-tiofén-2-il-(2S)-propanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-3-tiofén-2-il-(2S)-propanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,238/1,351 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 571,2.

15 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-3-piridin-4-ilpropánsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)-pentánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{3-piridin-4-il-2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-piridin-4-il-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 0,730/0,845 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 283,6/566,2.

25 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2R)-2-amino-3-piridin-4-ilpropánsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)-pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{3-piridin-4-il-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-piridin-4-il-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propánsav-trifluoracetátot kaptunk.

RT 0,742/0,849 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 283,6/566,2.

35 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2R)-2-amino-3-indol-2-ilpropánsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)-pentánsavval reagáltattuk, és így

3-bifenil-4-il-3-{3-indol-2-il-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-indol-2-il-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,278/1,361 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 604,3.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett L-hisztidinnel és 5-(2-piridin-2-ilamino)-pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{3-1H-imidazol-4-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propionilamino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-1 H-imidazol-4-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propionilamino}-propionsav-trifluor-acetátot állítottunk elő.

RT 0,563 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 278,2/555,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett D-hisztidinnel és 5-(2-piridin-2-ilamino)-pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{3-1H-imidazol-4-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propionilamino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-ii-3-{3-1H-imidazol-4-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino(2R)-propionilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

25 RT 0,616 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 278,2/555,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-3,3-dimetilbutánsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)-pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{3,3-dimetil-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3,3-dimetil-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,150/1,325 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 531,3.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-3-ciklohexilpropánsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)-pentánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{3-ciklohexil-2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-ciklohexil-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,404/1,518 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 571,35.

10 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett L-argininnel és 5-(2-piridin-2-ilamino)-pentánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{5-guanidino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-pentanoil-amino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{5-guanidino-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 0,331 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 287,8/574,3.

20 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett D-argininnel és 5-(2-piridin-2-ilamino)-pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{5-guanidino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-pentanoil-amino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{5-guanidino-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 0,325 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 287,8/574,3.

30 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-3-indol-2-ilpropánsav és 5-(2-piridin-2-ilamino)-pentanoic acid, és így 3-bifenil-4-il-3-{3-indol-2-il-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-indol-2-i(-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propánsav trifluor-acetátot állítottunk elő.

RT 1,303/1,384 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 604,4.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett D-szerinnel és 5-(2-piridin-2-ilamino)-pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{3-
5 -hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoil-amino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propánsav-trifluoracetátot kaptunk.

10 RT 0,984 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 505,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-aminohexánsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoil-
15 amino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,239/1,351 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 531,2.

20 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2R)-2-aminohexánsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-hexanoil-amino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-
25 -bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-hexanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,241/1,354 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 531,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett S-tritil-L-ciszteinnel és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-3-
30 -tritil-szulfanil-(2S)-propanoilamino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piri-

din-2-ilamino)-pentanoilamino]-3-tritilszulfanil-{2S)-propanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,841/1,901 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 764,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett S-tritil-D-ciszteinnel és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-3-tritilszulfanil-(2R)-propanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-3-tritilszulfanil-(2R)-propanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,827/1,890 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 764,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (R)-2,6-diaminohexánsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-hexanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-hexanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 0,323 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 546,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett L-tirozinnal és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{3-(4-hidroxifenil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-(4-hidroxifenil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,138/1,197 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 581,3.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2,5-diaminopentánsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{5-amino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív

HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{5-amino-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 0,553 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 566,7/532,2.

5 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2R)-2-amino-3,3-dimetilbutánsavval és 5-(2-piridin-2-il-amino)-pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{3,3-dimetil-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propánsavat kaptunk.

10 Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3,3-dimetil-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,160/1,334 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 531,3.

15 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2R)-2-amino-2-fenilecetsavval és 5-(2-piridin-2-il-amino)pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2R)-etanoilamino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2R)-etanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

20 RT 1,274/1,344 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 551,2.

25 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett D-treoninnal és 5-(2-piridin-2-il-amino)-pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

30 RT 0,987/1,038 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 519,3.

35 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett D-glutaminsavval és 5-(2-piridin-2-il-amino)-pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{4-karboxi-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2R)-butanoil-



amino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{4-karboxi-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

5 RT 1,044 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 547,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett L-alaninnal és 5-(2-piridin-2-ilamino)-pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,052/1,104 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 489,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett D-alaninnal és 5-(2-piridin-2-ilamino)-pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,007/1,068 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 489,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett L-metioninnal és 5-(2-piridin-2-ilamino)-pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{4-metilszulfanil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{4-metilszulfanil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

30 RT 1,151/1,261 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 549,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett D-metioninnal és 5-(2-piridin-2-ilamino)-pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{4-metilszulfanil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segít-

ségével 3-bifenil-4-il-3-{4-metilsulfanil-2-[5-{piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,163/1,272 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 549,2.

5 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát Fmoc csoporttal védett (2S)-2-amino-3-metilbutánsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív

10 HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,148/1,280 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 517,4.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát Fmoc csoporttal védett (2R)-2-amino-3-metilbutánsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív
15 HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

20 RT 1,248/1,278 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 517,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát Fmoc csoporttal védett (2S)-2-amino-4-metilpentánsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk és így 3-bi-
25 fenil-4-il-3-{4-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino(2S)-pentanoilamino}propionsavat kaptunk.

Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{4-metil-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2S)-pentanoilami-
30 no}-propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,225/1,351 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 531,4.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát Fmoc csoporttal védett (2R)-2-amino-4-metilpentánsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk és így 3-bi-
35 fenil-4-il-3-{4-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-

-amino]- (2R)-pentanoilamino}propionsavat kaptunk.

Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{4-metil-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]- (2R)-pentanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

5 RT 1,210/1,337 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 531,3.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett L-aszpartámsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{3-karboxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino(2S)-propano-
10 noilamino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-karboxi-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]- (2S)-propanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,044 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 533,2.

15 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett D-aszpartámsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{3-karboxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]- (2R)-propano-
20 ilaminopropánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-karboxi-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]- (2R)-propanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,033 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 533,2 (EMD 388500)

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2R)-2-amino-3-ciklohexilpropánsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)-pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{3-ciklohexil-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]- (2R)-propano-
25 ilaminopropánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-ciklohexil-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]- (2R)-propano-
30 ilaminopropionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,393/1,512 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 571,4.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett L-glutaminsavval és 5-(2-piridin-2-il-
35 amino)pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-

-{4-karboxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{4-karboxi-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propánsav-tri-
5 fluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,068 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 547,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-3-fenilpropánsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk és így 3-
10 -bifenil-4-il-3-{3-fenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]-(2S)-propanoilamino}propionsavat kaptunk.
Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-fenil-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilami-no}propánsav-trifluor-acetátot állítottunk elő.

15 RT 1,299/1,413 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 565,4.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2R)-2-amino-3-fenilpropánsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk és így 3-bi-
fenil-4-il-3-{3-fenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-
20 -amino]-(2R)-propanoilamino}propionsavat kaptunk.
Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-fenil-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilami-no}propánsav-trifluor-acetátot állítottunk elő.

RT 1,299/1,418 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 565,4.

25 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett L-treoninnal és 5-(2-piridin-2-ilami-no)pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-buta-noil-amino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével
30 vel 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,005/1,054 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 519,3.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett D-tirozinnal és 5-(2-piridin-2-ilamino)-
35

pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxifenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxifenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,172/1,230 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 581,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-aminobutánsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,103/1,187 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 503,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett 2-amino-2-metilpropánsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{2-metil-2-[5-{piridin-2-ilamino)pentanoilamino}propanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{2-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]propanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,007/1,116 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 503,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett L-szerinnel és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxifenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxifenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,028 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 505,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-2-feniletánsavval és 5-(2-pi-

ridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]-(2S)-etanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2S)-etanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,274/1,377 perc, FAB-MS (M-HH)⁺ 551,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2R)-2-amino-3-tiofén-2-ilpropánsavval és 5-(2-piridin-2-iamino)-pentánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{3-tiofén-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-tiofén-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,291/1,404 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 571,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett D-glutaminnal és 5-(2-piridin-2-ilamino)-pentánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{4-karbamoil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoil-amino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{4-karbamoil-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 0,983 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 546,3.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-2-feniletánsavval és 4-(2-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-(2S)-etanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2S)-etanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,231/1,340 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 537,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2R)-2-amino-3-tiofén-2-ilpropánsavval és 4-(2-piridin-2-ilamino)-butánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{3-tiofén-2-[4-(piridin-2-ilamino)-butanoilamino]}-(2R)-propanoilamino}propánsavat kaptunk.

Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-tiofén-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]}-(2R)-propanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,266/1,389 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 557,2.

10 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett D-glutammal és 4-(2-piridin-2-ilamino)-butánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{4-karbamoil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2R)-butanoil-amino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{4-karbamoil-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]}-(2R)-butanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,012 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 532,2.

20 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2,6-diaminohexánsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]}-(2S)-hexanoilamino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]}-(2S)-hexanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 0,334 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 546,2.

30 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett S-terc-butyl-L-ciszteinnel és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{3-terc-butilszulfanil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]}-(2S)-propanoilamino}propánsavat kaptunk.

Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-terc-butilszulfanil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]}-

- (2S) -propanoilamino}propionsav-trifluor-acetátot állítottunk elő.

RT 1,323/1,444 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 577,4.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-3-(terc-butilfeniletán)propánsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{3-terc-butfeniletán-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-terc-butilfeniletán-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,520/1,636 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 577,4.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett S-benzil-L-ciszteinnel és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{3-{benzil-szulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-(benzil-szulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,467/1,583 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 611,4.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-3-(acetilaminometilszulfanil)-propánsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{3-(acetilamino-metilszulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-(acetilaminometilszulfanil)-2-[5-{piridin-2-ilamino)pentanoilamino]}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,10 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 691,7.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett S-difenilmetil-L-ciszteinnel és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-

-il-3-{3-(difenilmetilszulfanil)-2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoilamino]}-(2S)-propanoilamino}propionsavat kaptunk.

Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-(difenilmetilszulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]}-(2S)-
5 -propanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,697/1,788 perc, FAB-MS (M+H) 687,4.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett S-metil-L-ciszteinnel és 5-(2-piridin-2-il-amino)pentánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-
10 -{3-(metilszulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]}-(2S)-propanoilamino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-(metilszulfanil)-2-[5-{pi-
ridin-2-ilamino)pentanoilamino]}-(2S)-propanoilamino}propion-
15 sav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,184/1,289 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 635,3.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-4-tritilbutánsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk, és így 3-bife-
20 nil-4-il-3-{4-tritil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]}-(2S)-butanoilamino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{4-tritil-2-[5-(piridin-2-il-
amino)-pentanoilamino]}-(2S)-butanoilamino}propánsav-tri-
fluoracetátot állítottunk elő.

25 RT 1,843 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 745,4.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-6-tritilhexánsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk, és így 3-bife-
nil-4-il-3-{6-tritil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]}-(2S)-hexanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív
30 HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{6-tritil-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]}-(2S)-hexanoilamino}propánsav-tri-
fluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,973/2,005 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 773,4.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett S-etil-L-ciszteinnel és 5-(2-piridin-2-il-amino)pentánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{3-(etilszulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-(etilszulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,234/1,344 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 549,4.

10 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2R)-2-amino-4-hidroxibutánsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propionsavat kaptunk.

15 Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxi-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,017 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 519,3.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2R)-2-amino-4-hidroxibutánsavval és 4-(2-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxi-2-[4-{piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxi-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 505,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-4-(tritilszulfanil)butánsavval és 4-(2-piridin-2-ilamino)-butánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)-butanoil-amino]-4-tritilszulfanil-(2S)-butanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-4-tritilszulfanil-(2S)-butanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 2,130 perc, FAB-MS (M+H)⁺763,6.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-4-metoxibutánsavval és 4-(2-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{4-metoxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]}-(2S)-butanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{4-metoxi-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]}-(2S)-butanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

10 RT 1,188/1,256 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 519,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-4-metánszulfonilbutánsavval és 4-(2-piridin-2-ilamino)-butánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{4-metánszulfonil-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]}-(2S)-butanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{4-metánszulfonil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-butanoilamino}propionsav-trifluoracetátot kaptunk.

20 RT 1,103 perc, FAB MS (M+H) 551,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-4-metánszulfonilbutánsavval és 4-(2-piridin-2-ilamino)-butánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{4-metánszulfonil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-butanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{4-metánszulfonil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-butanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

30 RT 1,195 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 567,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-3-benziloxipropánsavval és 4-(2-piridin-2-ilamino)-butánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{3-benziloxi-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]}-(2S)-propanoilamino}propionsavat kap-

tunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-benziloxi-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő. RT 1,509 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 581,2.

5 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-6-ureidohexánsavval és 4-(2-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{6-ureido-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-(2S)-hexanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC
10 segítségével 3-bifenil-4-il-3-{6-ureido-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,116 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 575,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-6-benziloxikarbonilamino-
15 hexánsavval és 4-(2-piridin-2-ilamino)butánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{6-benziloxikarbonilamino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-
20 -bifenil-4-il-3-{6-benziloxikarbonilamino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,568 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 666,4.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-6-acetilaminohexánsavval és 4-
25 -(2-piridin-2-ilamino)-butánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{6-acetilamino-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{6-acetilamino-
30 -2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,146 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 574,3.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-6-alliloxikarbonilamino-
35 hexánsavval és 4-(2-piridin-2-il-amino)butánsavval reagál-

tattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{6-alliloxikarbonilamino-
-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-hexanoilami-
no}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bi-
fenil-4-il-3-{6-alliloxikarbonilamino-2-[4-(piridin-2-il-
5 amino)butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propionsav-tri-
fluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,383 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 616,3.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC cso-
porttal védett (2S)-2-amino-4-tritilszulfanilbutánsavval és
10 5-(2-piridin-2-ilamino)-pentánsavval reagáltattuk, és így
3-bifenil-4-il-3-{4-tritilszulfanil-2-[5-(piridin-2-il-ami-
no)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsavat kaptunk.
Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{4-
-tritilszulfanil-2-[4-(piridin-2-il-amino)pentanoil-
15 amino]-(2S)-butanoilamino}propánsav-trifluoracetátot
állítottunk elő.

RT 2,041/2,104 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 777,6.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC
csoporttal védett (2S)-2-amino-4-metoxibutánsavval és
20 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk, és
így 3-bifenil-4-il-3-{4-metoxi-2-[5-(piridin-2-ilami-
no)pentanoil-amino]-(2S)-butanoilamino}propionsavat
kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-
-3-{4-metoxi-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-
25 -(2S)-butanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állí-
tottunk elő.

RT 1,199/1,269 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 533,2.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC
csoporttal védett (2S)-2-amino-4-metánszulfínilbután-
30 savval és 5-(2-piridin-2-ilamino)-pentánsavval reagál-
tattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{4-metánszulfínil-2-
-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoil-
amino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segít-
ségével 3-bifenil-4-il-3-{4-metánszulfínil-2-[5-(piri-

din-2-ilamino)pentanoilamino] - (2S) -butanoilamino} -
propánsav-trifluoracetátot kaptunk.

RT 1,100 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 565,3.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát Fmoc csoporttal védett (2S)-2-amino-4-metánszulfonilbután-
5 savval és 5-(2-piridin-2-ilamino)-pentánsavval reagáltattuk és így 3-bifenil-4-il-3-{4-metánszulfonil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino] - (2S) -butanoilamino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével
10 3-bifenil-4-il-3-{4-metánszulfonil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino] - (2S) -butanoilamino}propánsav-trifluoracetátot kaptunk.

RT 1,203 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 581,3.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát Fmoc csoporttal védett (2S)-2-amino-3-benziloxipropánsavval és 5-
15 -(2-piridin-2-ilamino)-pentánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{3-benziloxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino] - (2S) -propanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-benziloxi-
20 -2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino] - (2S) -propanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,510 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 595,3.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát Fmoc csoporttal védett (2S)-2-amino-6-ureidohexánsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{6-ureido-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-
25 -amino] - (2S) -hexanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{6-ureido-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino] - (2S) -hexanoilamino}
30 propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,120 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 589,3.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát Fmoc csoporttal védett (2S)-2-amino-6-benziloxikarbonilamino-
hexánsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{6-benziloxikarbonilamino-
35

-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{6-benziloxikarbonilamino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propionsav-tri-
5 fluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,564 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 680,5.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-6-acetilaminohexánsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)-pentánsavval reagáltattuk, és így
10 3-bifenil-4-il-3-{6-acetilamino-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propánsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{6-acetilamino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

15 RT 1,147 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 588,3.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-6-alliloxikarbonilamino-hexánsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{6-alliloxikarbonilamino-
20 -2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{6-alliloxikarbonilamino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

25 RT 1,400 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 630,3.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-4-tritilszulfanilbutánsavval és 6-(2-piridin-2-ilamino)-hexánsavval reagáltattuk, és így
3-bifenil-4-il-3-{4-tritilszulfanil-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{4-tritilszulfanil-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk
30 elő.

35 RT 2,089/2,155 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 791,7.



Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-4-metoxibutánsavval és 6-(2-piridin-2-ilamino)hexánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{4-metoxi-2-[6-(piridin-2-ilamino)-hexanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{4-metoxi-2-[6-(piridin-2-il-amino)hexanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,219/1,288 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 547,2.

10 Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-4-metánszulfonilbutánsavval és 6-(2-piridin-2-ilamino)-hexánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{4-metánszulfonil-2-[6-(piridin-2-il-amino)hexanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsavat kaptunk. 15 Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{4-metánszulfonil-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propánsav-trifluor-acetátot kaptunk.

RT 1,129 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 588,3.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-4-metánszulfonilbutánsavval és 20 6-(2-piridin-2-ilamino)-hexánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{4-metánszulfonil-2-[6-(piridin-2-ilamino)-hexanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{4-metánszulfonil-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő. 25

RT 1,231 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 595,3.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-3-benziloxipropánsavval és 30 - (2-piridin-2-ilamino)-hexánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{3-benziloxi-2-[6-(piridin-2-il-amino)-hexanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{3-benziloxi-2-[6-(piridin-2-il-amino)hexanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő. 35

RT 1,531 perc, FAB-MS (M+H) 609,3.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-6-ureido-hexánsavval és 6-(2-piridin-2-ilamino)hexánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{6-ureido-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoil-amino-(2S)-hexanoilamino]}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{6-ureido-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]}-(2S)-hexanoilamino}propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

10 RT 1,156 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 603,3.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-6-benziloxikarbonilaminohexánsavval és 6-(2-piridin-2-ilamino)hexánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{6-benziloxikarbonilamino-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]}-(2S)-hexanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{6-benziloxikarbonilamino-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]}-(2S)-hexanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

20 RT 1,605 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 693,3.

Az 1. példával analóg módon az "AB" gyantát FMOC csoporttal védett (2S)-2-amino-6-acetilaminohexánsavval és 6-(2-piridin-2-ilamino)-hexánsavval reagáltattuk, és így 3-bifenil-4-il-3-{6-acetilamino-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]}-(2S)-hexanoilamino}propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-bifenil-4-il-3-{6-acetilamino-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]}-(2S)-hexanoilamino}propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 1,171 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 602,3.

30 Az 1. példával analóg módon az FMOC-csoporttal védett 3-amino-3-(3-klór-fenil)-propánsavat először gyantához kötöttük, majd FMOC-csoporttal védett (2S)-2-amino-3-benziloxipropánsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)pentánsavval reagáltattuk, és így 3-{3-benziloxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]}propionilamino}-3-(3-klór-

fenil)propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-{3-benziloxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]-propionilamino}-3-(3-klórfenil)propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

5 RT 13,92 perc (diasztereoizomer 1), 14,83 perc (diasztereoizomer 2), FAB-MS (M+H)⁺ 553,8 / 554,8 / 555,8.

Az 1. példával analóg módon FMOC-csoporttal védett 3-amino-3-(3-bróm-fenil)-propánsavat először gyantához kötöttük, majd FMOC-csoporttal védett 2-amino-3-benziloxi-
10 propánsavval és 5-(2-piridin-2-ilamino)-pentánsavval reagáltattuk, és így 3-{3-benziloxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoil-amino]propionilamino}-3-(3-brómfenil)propionsavat kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-{3-benziloxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]propionilami-
15 no}-3-(3-brómfenil)propánsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 14,69 perc (diasztereoizomer 1), 15,63 perc (diasztereoizomer 2), FAB-MS (M+H)⁺ 597,2 / 599,2.

Az 1. példával analóg módon FMOC-csoporttal védett 3-amino-3-(4-klór-fenil)-propánsavat először gyantához kötöttük, majd FMOC-csoporttal védett (2S)-2-amino-3-benziloxipropánsavval és 5-(2-piridin-2-il-amino)pentánsavval reagáltattuk, és így 3-{3-benziloxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]propionilamino}-3-(4-klórfenil)propionsavat
25 kaptunk. Preparatív HPLC segítségével 3-{3-benziloxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]propionilamino}-3-(4-klórfenil)propionsav-trifluoracetátot állítottunk elő.

RT 14,12 perc (diasztereoizomer 1), 14,98 perc (diasztereoizomer 2), FAB-MS (M+H)⁺ 553,8 / 554,8 / 555,8.

30 A következő példák gyógyászati készítményekre vonatkoznak.

(A) Injekciós ampullák

100 g (I) általános képletű hatóanyag és 5 g dinátrium-hidrogénfoszfát 3 l kétszer desztillált vízzel készült oldatának pH-ját 2 M sósav segítségével 6,5 értékre állítottuk,
35

majd az oldatot sterilre szűrtük, injekciós ampullákba töltöttük, steril körülmények között liofilizáltuk, és steril körülmények között lezártuk. Mindegyik injekciós ampulla 5 g hatóanyagot tartalmazott.

5 (B) Kúpok

20 g (I) általános képletű hatóanyagot 100 g szója lecitinnel és 1400 g kakaóvajjal együtt megolvasztottunk, tégelyekbe töltöttünk és hűlni hagytunk. Mindegyik kúp 20 mg hatóanyagot tartalmazott.

10 (C) Oldatok

940 ml kétszer desztillált vízben oldottunk 1 g (I) általános képletű hatóanyagot, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ -t, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$ -t és 0,1 g benzalkónium-kloridot. Az oldat pH-ját 6,8-ra állítottuk, az oldatot 1 l-re kiegészítettük, majd
15 besugárzással sterilizáltuk. A kapott oldat szemcseppként alkalmazható.

(D) Kenőcs

500 mg (I) általános képletű hatóanyagot 99,5 g vazelinnel elegyítettünk aszeptikus körülmények között.

20 (E) Tabletták

1 kg (I) általános képletű hatóanyagot, 1,4 kg laktózt, 1,2 kg burgonyakeményítőt, 0,2 kg talkumot és 0,1 kg magnézium-sztearátot szokásos módon tablettákká préseltünk, úgy, hogy mindegyik tablettá 10 mg hatóanyagot tartalmazzon.

25 (F) Bevont tabletták

Az (E) példához hasonló módon tablettákat préseltünk, majd szokásos módon bevontuk egy szukrózt, burgonyakeményítőt, talkumot, tragakant gumit és festéket tartalmazó bevonattal.

(G) Kapszulák

30 2 kg (I) általános képletű hatóanyagot szokásos módon keményszselatin kapszulákba töltöttünk, úgy, hogy mindegyik kapszula 20 mg hatóanyagot tartalmazzon.

(H) Ampullák

35 1 kg (I) általános képletű hatóanyag 60 l kétszer desztillált vízzel készült oldatát sterilre szűrtük, ampullákba

töltöttük, steril körülmények között liofilizáltuk és steril körülmények között lezártuk. Mindegyik ampulla 10 mg hatóanyagot tartalmazott.

(I) Inhalációs szpré

- 5 14 g (I) általános képletű hatóanyagot 10 l izotóniás nátriumklorid oldatban oldottunk, majd az oldatot szokásos módon kereskedelembe kapható, pumpáló mechanizmussal ellátott szpré tartályokba töltöttük. Az oldat a szájba vagy az orrba porlasztva alkalmazható. A szpré egy lökete (körülbelül
- 10 0,1 ml) körülbelül 0,14 mg dózist tartalmaz.

Szabadalmi igénypontok

5

1. (I) általános képletű vegyületek,
sztereoizomerjeik, fiziológiailag elfogadható sóik és
szolvátjaik, ahol az (I) általános képletben

R^1 , $R^{1'}$ és $R^{1''}$ jelentése

H, A, Ar, Het¹, Hal,
NO₂, CN, OR⁴, COA, NHCOA,
NH(CHO), NR⁴, COOR⁴ vagy
CONHR⁴₂,

R^2 jelentése

A, Ar, (CH₂)_mXA, (CH₂)_mOH,
(CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mNHA,
(CH₂)_mNA₂, (CH₂)_mNHCOA, (CH₂)_mNO₂,
(CH₂)_mCOOR¹,
(CH₂)_mCONH₂ (CH₂)_mX(CH₂)₀Ar,
(CH₂)_mX(CH₂)₀CHAR₂,
(CH₂)_mX(CH₂)₀CAR₃, (CH₂)_mXCOYA,
(CH₂)_mXCOY(CH₂)₀Ar,
(CH₂)_mX(CH₂)₀Het¹,
(CH₂)_mX(CH₂)₀CHHet¹₂,
(CH₂)_mX(CH₂)₀CHet¹₃,
(CH₂)_mX(CH₂)₀YA,
(CH₂)_mX(CH₂)₀NHCOA,
(CH₂)_mNHCONHR^{2'}, (CH₂)_mCH₂A,
(CH₂)_mCHA₂ (CH₂)_mCA₃ (CH₂)_mAr,
(CH₂)_mCHAR₂,
(CH₂)_mCAR₃, (CH₂)_mHet¹,
(CH₂)_mCHHet¹₂, (CH₂)_mCHet¹₃,
(CH₂)_mcikloalkil, (CH₂)_m-NH-
-C(=NH)-NH₂ vagy
(CH₂)_m(HN=)C-NH₂, ahol X és Y
jelentése egymástól függetle-
nül lehet S, O, S=O, SO₂ vagy

	NH;
	azzal a megkötéssel, hogy
	ha R^2 jelentése $(CH_2)_mXCOYA$ vagy
	$(CH_2)_mXCOY(CH_2)_oAr$,
	akkor X és Y jelentése S=0 és
	SO ₂ csoporttól eltérő;
$R^{2'}$ jelentése	H vagy A; vagy
R^2 és $R^{2'}$ jelentése együttesen	- $(CH_2)_p$ -
R^3 jelentése	H ₂ N-C(=NH)-, H ₂ N-C(=NH)-NH-, A-
	-C(=NH)-NH-, Het ² - vagy Het ² -
	-NH-, ahol a primer aminocso-
	portok szokásos aminvédőcso-
	portokkal védettek lehetnek;
R^4 jelentése	H, A, Het ¹ , Hal, NO ₂ vagy CN;
A jelentése	1-8 szénatomos alkilcsoport;
Ar jelentése	fenil-, naftil-, antranil- vagy
	bifenilcsoport, amelyek minde-
	gyike lehet helyettesítetlen
	vagy egyszeresen vagy többszö-
	rösen a következő csoportokkal
	helyettesített: Hal,
	A, OA, OH, CO-A, CN, COOA,
	COOH, CONH ₂ , CONHA,
	CONA ₂ , CF ₃ , OCF ₃ vagy NO ₂ ,
Het ¹ jelentése	aromás monociklusos vagy
	biciklusos heterociklusos cso-
	port, amely 1-3 N, O és/vagy S
	atomot tartalmaz, és amely le-
	het helyettesítetlen vagy egy-
	szeresen vagy kétszeresen
	F, Cl, Br, A, OA, SA, OCF ₃ ,
	COA, CN, COOA, CONH ₂ , CONHA,
	CONA ₂ NA ₂ vagy NO ₂ csoporttal
	helyettesített;
Het ² jelentése	1-4 N atomot tartalmazó

monociklusos vagy biciklusos heterociklusos csoport, amely lehet helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy kétszeresen NH₂ vagy NHA csoporttal helyettesített;

m értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 vagy 8;
n értéke 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6;
o értéke 0,1,2 vagy 3;
p értéke 2, 3, 4 vagy 5.

2. Az 1. igénypont szerinti következő vegyületek, sztereoizomerjeik, biológiailag elfogadható sóik és szolvátjaik:

- 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilmino)pentanoilamino]pentanoil-amino}propionsav,
5
3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoil-amino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{2-[4-piridin-2-ilamino)butanoilamino] (2R)propanoil-amino}propionsav,
10 3-bifenil-4-il-3-{4-metilszulfanil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{4-metilszulfanil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)no(2S)-butanoil-amino]-butanoilamino}propionsav,
15 3-bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)-(2R)-butanoil-amino]-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{4-metit-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-(2S)-pentanoilamino}propionsav,
20 3-bifenil-4-il-3-{4-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-(2R)-pentanoilamino}propionsav,
N-{1-bifenil-4-il-2-karboxietil)-3-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-(2S)-borostyánkősavamid,
N-(1-bifenil-4-il-2-karboxietil)-3-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-borostyánkősavamid,
25

3-bifenil-4-il-3-{3-ciklohexil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsav,

4-(1-bifenil-4-il-2-karboxietilkarbamoil)-4-[4-(piridin-2-ilamino)-butanoilamino]-(4S)-butánsav [(i) képletű
5 vegyület],

3-bifenil-4-il-3-{3-fenil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)-butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,

10 3-bifenil-4-il-3-{3-(4-hidroxifenil)-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{3-fenil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,

15 3-bifenil-4-il-3-{2-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-propanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)-butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)-butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsav,

20 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-(2S)-hexanoil-amino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-(2R)-hexanoil-amino}propionsav,

25 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-3-tritilszulfanil-(2S)-propanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-3-tritilszulfanil-(2R)-propanoilamino}propionsav,

30 3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[4-(piridin-2-ilamino)-butanoilamino]-(2R)-hexanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-(2S)-butanoil-amino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{3-(4-hidroxifenil)-2-[4-(piridin-
-2-ilamino)butanoil-amino(2R)-propanoilamino}propion-
sav,

5 3-bifenil-4-il-3-{5-amino-2-[4-(piridin-2-ilamino)-
butanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{5-guanidino-2-[4-(piridin-2-il-
amino)butanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propionsav,

10 3-bifenil-4-il-3-{3-1H-imidazol-4-il-2-[4-(piridin-
-2-ilamino)butanoil-amino]-(2R)-propionilamino}propion-
sav,

3-bifenil-4-il-3-{3,3-dimetil-2-[4-(piridin-2-il-
amino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[4-(piridin-2-ilamino)-
butanoilamino]-(2R)-etanoilamino}propionsav,

15 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilami-
no)butanoil-amino]-(2R)-butanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{4-karboxi-2-[4-(piridin-2-ilami-
no)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propionsav,

20 3-bifenil-4-il-3-{4-karbamoil-2-[4-(piridin-2-il-
amino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilami-
no)butanoilamino(2S)-butanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{1-[1-(4-piridin-2-ilaminobutanoil-
-amino)ciklohexil]-metanoilamino}propionsav,

25 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-
amino]-(2S)-pentanoil-amino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-
amino]-(2R)-pentanoil-amino}propionsav,

30 3-bifenil-4-il-3-{5-amino-2-[4-(piridin-2-ilamino)bu-
tanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-
amino]-3-tiofén-2-il-(2S)-propanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{3-piridin-4-il-2-[4-(piridin-2-il-
amino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,

- 3-bifenil-4-il-3-{3-piridin-4-il-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-indol-2-il-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-propanoilamino}propionsav,
5 3-bifenil-4-il-3-{3-1H-imidazol-4-il-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoil-amino]-(2S)-propionilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3,3-dimetil-2-[4-(piridin-2-ilami-no)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-ciklohexil-2-[4-(piridin-2-ilami-
10 no)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{5-guanidino-2-[4-(piridin-2-ilami-no)butanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-indol-2-il-2-[4-(piridin-2-il-amino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,
15 3-bifenil-4-il-3-{4-karbamoil-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilami-no)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{1-[1-(5-piridin-2-ilaminopenta-
20 noilamino)ciklohexil]-metanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)penta-noilamino]-(2S)-pentanoil-amino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)penta-noilamino]-(2R)-pentanoil-amino}propionsav,
25 3-bifenil-4-il-3-{5-amino-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]-3-tiofén-2-il-(2S)-propanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-piridin-4-il-2-[5-(piridin-2-il-
30 amino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-piridin-4-il-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-indol-2-il-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsav,

- 3-bifenil-4-il-3-{3-1H-imidazol-4-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]-(2S)-propionilamino}propionsav,
 3-bifenil-4-il-3-{3-1H-imidazol-4-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]-(2R)-propionilamino}propionsav,
 5 3-bifenil-4-il-3-{3,3-dimetil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,
 3-bifenil-4-il-3-{3-ciklohexil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,
 3-bifenil-4-il-3-{5-guanidino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propionsav,
 10 3-bifenil-4-il-3-{5-guanidino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propionsav,
 3-bifenil-4-il-3-{3-indol-2-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,
 15 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]-(2R)-propanoilamino}propionsav,
 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]-(2S)-hexanoil-aminopropionsav,
 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]-(2R)-hexanoil-amino}propionsav,
 20 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]-3-tritil-sulfanil-(2S)-propanoilamino}propionsav,
 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]-3-tritil-sulfanil-(2R)-propanoilamino}propionsav,
 25 3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]-(2R)-hexanoilamino}propionsav,
 3-bifenil-4-il-3-{3-(4-hidroxifenil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,
 3-bifenil-4-il-3-{5-amino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]-(2S)-pentanoilamino}propionsav,
 30 3-bifenil(-4-il-3-{3,3-dimetil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propionsav,
 3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino(2R)-etanoilamino}propionsav,

- 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)-
pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{4-karboxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)-
pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propionsav,
5 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-
amino]-(2S)-propanoil-amino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-
amino]-(2R)-propanoil-amino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{4-metilszulfanit-2-[5-(piridin-2-
10 -ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{4-metilszulfanil-2-[5-(piridin-2-
-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)-
pentanoilamino(2S)-butanoilamino}propionsav,
15 3-bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)-
pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{4-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pen-
tanoil-amino(2S)-pentanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{4-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)-
20 pentanoilamino(2R)-pentanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-karboxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)-
pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-karboxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)-
pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsav,
25 3-bifenil-4-il-3-{3-ciklohexil-2-[5-(piridin-2-ilami-
no)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{4-karboxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)-
pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-fenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)-
30 pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-fenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)-
pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)-
pentanoil-amino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxifenil-2-[5-(piridin-2-il-amino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]-(2S)-butanoil-amino}propionsav,

5 3-bifenil-4-il-3-{2-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-propanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoil-amino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,

10 3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino(2S)-etanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{3-tiofén-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-(2R)propanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{4-karbamoil-2-[5-(piridin-2-ilami-no)pentanoil-amino]-(2R)-butanoilamino}propionsav,

15 3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[4-(piridin-2-ilamino)bu-tanoilamino(2S)-etanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{3-tiofen-2-[4-(piridin-2-ilamino)-butanoilamino(2R)-propanoilamino}propionsav,

20 3-bifenil-4-il-3-{4-karbamoil-2-[4-(piridin-2-ilami-no)butanoil-amino]-(2R)-butanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino(2S)-hexanoilamino}propionsav,

25 3-bifenil-4-il-3-{3-fenil-butilszulfanil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{3-fenil-butildiszulfanil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,

30 3-bifenil-4-il-3-{3-(benzilszulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{3-(acetilaminometilszulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-(2S)-propanoilami-no}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{3-(difenilmetilszulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,

5 3-bifenil-4-il-3-{3-(metilszulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{4-tritil-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{6-tritil-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propionsav,

10 3-bifenil-4-il-3-{3-(etilszulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propionsav,

15 3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)-butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-4-tritilszulfanil-(2S)-butanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{4-metoxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)-butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,

20 3-bifenil-4-il-3-{4-metánszulfínil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{4-metánszulfonil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-(2S)-butanoilamino}propionsav,

25 3-bifenil-4-il-3-{3-benziloxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino(2S)-propanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{6-ureido-2-[4-(piridin-2-ilamino)-butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propionsav,

30 3-bifenil-4-il-3-{6-benziloxikarbonilamino-2-[4-(piridin-2-ilamino)-butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propionsav,

3-bifenil-4-il-3-{6-acetilamino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propionsav,

35 3-bifenil-4-il-3-{6-alliloxikarbonilamino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoil-amino]-(2S)-hexanoilamino}propionsav,



3-bifenil-4-il-3-{4-tritilszulfanil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]}-(2S)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{4-metoxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]}-(2S)-butanoilamino}propionsav,
5 3-bifenil-4-il-3-{4-metánszulfinil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]}-(2S)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{4-metánszulfonil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoil-amino]}-(2S)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-benziloxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]}-(2S)-propanoilamino}propionsav,
10 3-bifenil-4-il-3-{6-ureido-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]}-(2S)-hexanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{6-benziloxikarbonilamino-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]}-(2S)-hexanoilamino}propionsav,
15 3-bifenil-4-il-3-{6-acetilamino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]}-(2S)-hexanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{6-alliloxikarbonilamino-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]}-(2S)-hexanoilamino}propionsav,
20 sav,
3-bifenil-4-il-3-{4-tritilszulfanil-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]}-(2S)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{4-metoxi-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]}-(2S)-butanoilamino}propionsav,
25 3-bifenil-4-il-3-{4-metánszulfinil-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoil-amino]}-(2S)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{4-metánszulfonil-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoil-amino]}-(2S)-butanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{3-benziloxi-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]}-(2S)-propanoilamino}propionsav,
30 3-bifenil-4-il-3-{6-ureido-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]}-(2S)-hexanoilamino}propionsav,
3-bifenil-4-il-3-{6-benziloxikarbonilamino-2-[6-(piridin-2-ilamino)-hexanoilamino]}-(2S)-hexanoilamino}propionsav,
35 sav,



3-bifenil-4-il-3-{6-acetilamino-2-[6-(piridin-2-il-amino)hexanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propionsav,

3-{3-benziloxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]propionilamino}-3-(3-klórphenil)propionsav,

5 3-{3-benziloxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]propionilamino}-3-(3-brómfenil)propionsav,

3-{3-benziloxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]propionilamino}-3-(4-klórphenil)propionsav.

3. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, sztereoizomerjeik, sóik és szolvátjaik előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet, amelyben R jelentése védőcsoport és R, R^{1'} és R^{1''} jelentése az (I) általános képletnél megadott de amelyben, ha R¹, R^{1'} és/vagy R² jelentésében szabad hidroxil- és/vagy aminocsoportok vannak, akkor ezek védőcsoporttal vannak ellátva,

egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, amelyben R², R^{2'} és R³ jelentése az (I) általános képletnél megadott de amelyben, ha R², R^{2'} és/vagy R³ jelentésében szabad amino- és/vagy hidroxicsoporthok vannak, akkor ezek védőcsoporttal vannak ellátva, majd az R védőcsoportot és az R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'} és/vagy R³ csoportokon lévő valamennyi védőcsoportot eltávolítjuk, vagy

b) egy (IV) általános képletű vegyületet, amelyben R jelentése védőcsoport, és R¹, R^{1'}, R^{1''}, R² és R^{2'} az (I) általános képletnél megadott és amelyben, ha R¹, R^{1'}, R^{1''}, R² és R^{2'} jelentésében szabad hidroxil- és/vagy aminocsoportok vannak, akkor ezek védőcsoporttal vannak ellátva,

30 egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, amelyben R³ jelentése az (I) általános képletnél megadott és amelyben ha R¹, R^{1'} és/vagy R^{1''} jelentésében szabad hidroxil és/vagy aminocsoportok vannak, akkor ezek védőcsoporttal vannak ellátva, majd

az R védőcsoportot és az R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$, R^2 és/vagy R^3 csoportokon lévő valamennyi védőcsoportot eltávolítjuk, vagy

5 c) egy vagy több az (I) általános képletű vegyületben lévő R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$, R^2 és/vagy R^3 csoportot egy vagy több R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$, R^2 és/vagy R^3 csoporttá alakítunk például

(i) hidroxicsoport alkilezésével,

(ii) észtercsoport karboxicsoporttá való hidrolízisével,

10 (iii) karboxicsoport észterezésével,

(iv) aminocsoport alkilezésével,

(v) egy arilbromid vagy ariljodid és bórsav Suzuki kapcsolás reakciókörülményei közötti reagáltatásával és a megfelelő kapcsolt termék előállításával vagy

15 (vi) aminocsoport acilezésével, vagy

d) egy (II) általános képletű vegyületet egy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, amelyben R^2 és $R^{2'}$ jelentése az (I) általános képletnél megadott de ha az R^2 és/vagy $R^{2'}$ csoportok jelentésében szabad hidrox- és/vagy
20 aminocsoportok vannak, akkor ezek védőcsoporttal vannak el-
látva,

így egy (IV) általános képletű vegyületet kapunk, majd a kapott (IV) általános képletű vegyületet egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk a b) lépés szerin-
25 ti reakcióval, majd

eltávolítjuk az R védőcsoportot és az R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$, R^2 , $R^{2'}$ és/vagy R^3 csoporton lévő valamennyi védőcsoportot, és/vagy

egy savas vagy bázisos (I) általános képletű vegyületet savval vagy bázissal való kezeléssel sóvá vagy
30 szolváttá alakítunk.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, sztereoizomerjeik, gyógyászatilag elfogadható sóik és szolvátjaik, mint gyógyszerek hatóanyagai.

5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, sztereoizomerjeik, fiziológiailag elfogadható sóik és szolvátjaik, mint integrin inhibitorok.

6. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, sztereoizomerjeik, fiziológiailag elfogadható sóik és szolvátjaik betegségek leküzdésére.

7. Gyógyszer, azzal jellemezve, hogy legalább egy 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet, annak sztereoizomerjét és/vagy fiziológiailag elfogadható sóját vagy szolvátját tartalmazza.

8. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, sztereoizomerjeik és/vagy fiziológiailag elfogadható sóik és szolvátjaik alkalmazása gyógyszerek előállítására.

9. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, sztereoizomerjeik és/vagy fiziológiailag elfogadható sóik és szolvátjaik alkalmazása keringési rendellenességek, tüdő fibrózis, tüdő embólia, trombózis, különösen mélyvénás trombózis, szívinfarktus, arterioszklerózis, *aneurisma dissecans*, tranziens iszkémiás roham, apoplexia, angina pectorisz, különösen nemstabil angina pectoris, szervek kötőszövetének kóros burjánzása és fibrózisa, különösen a tüdő fibrózisa, továbbá cisztás fibrózis, dermatofibrózis, máj fibrózis, májzsugorodás, uretrofibrózis, vese fibrózis, szív fibrózis, gyermekkori endokrinális fibrózis, hasnyálmirigy fibrózis, a bőr kóros szarusodása, különösen leukoplákia, *lichen planus* és szkvamózus sejtrák, daganatos megbetegedések, így daganat növekedés, daganatos angiogenezis és daganatos áttételek, szolid tumorok és a vérképzőszervek és az immunrendszer szolid tumoros megbetegedései, a bőr daganatos megbetegedései, szkvamózus sejtrák, továbbá a véredények, a gyomor-bélrendszer, a tüdő, az emlők, a máj, a vese, a lép, a hasnyálmirigy, az agy, a here, a petefészek, a méh, a hüvely, az izmok, a csontok, a torok és a fejtájék daganatos megbetegedései, oszteolitikus megbetegedések, így oszteoporózis, valamint

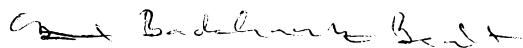
hiperparatiroidizmus, Paget-betegség, rosszindulatú hiperkal-
cémia, összeférhetetlen vérátömlesztés, a kóros angiogenezis-
sel kapcsolatos rendellenességek, így gyulladások, szemészeti
rendellenességek, diabéteszes retinopátia, makuláris degenerá-
5 ció, rövidlátás, szaruhártya átültetés, szemészeti hiszto-
palzmózis, reumás artritisz, oszteoartritisz, rubeolás eredetű
glaukóma, fekélyes kolitisz, Crohn-betegség, ateroszklerózis,
pszoriázis, resztenózis, különösen érplasztika utáni
resztenózis, szklerózis multiplex, terhesség, *absumptio*
10 *placentaris*, vírusfertőzések, baktériumos fertőzések, gombás
fertőzések, száj- körömfájás (FMD), HIV, antrax, *candida*
albicans fertőzés, élősdiék által okozott fertőzés, akut vese-
elégtelenség kezelésére és vagy megelőzésére, valamint sebgyó-
gyulás elősegítésére.

15

A meghatalmazott:

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.



Szimonné Backhausz Beáta

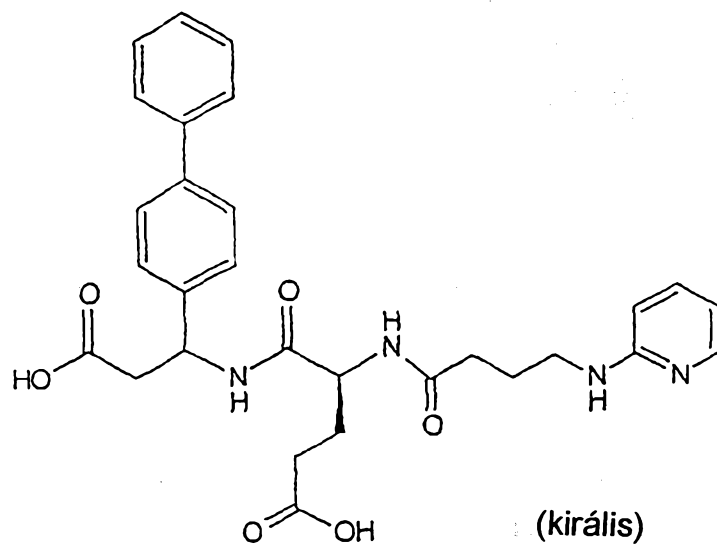
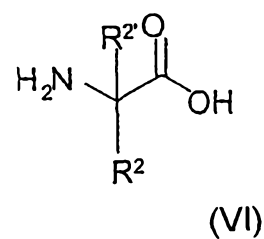
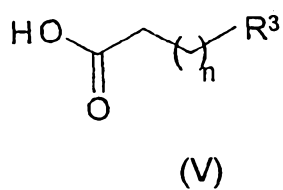
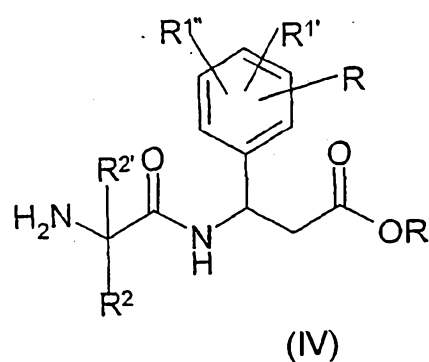
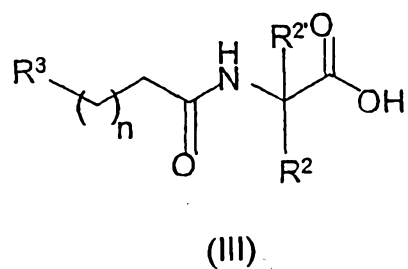
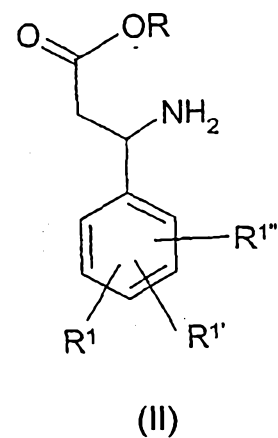
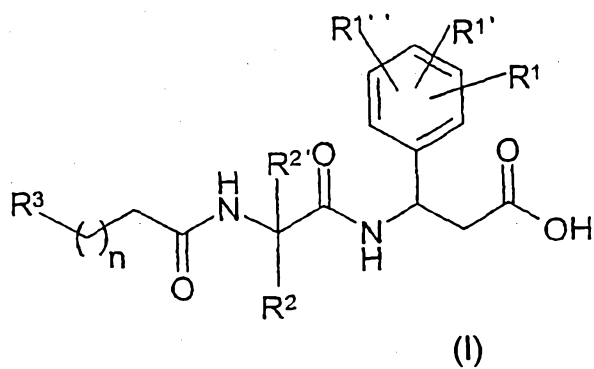
20

szabadalmi ügyvivő

Szabadalmi ügyvivő

2024. 11. 13.

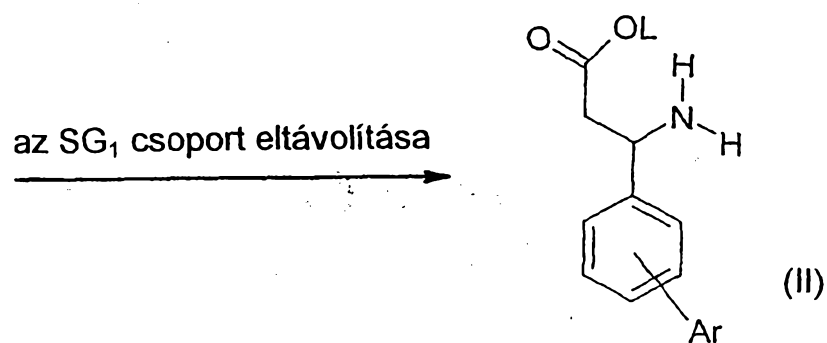
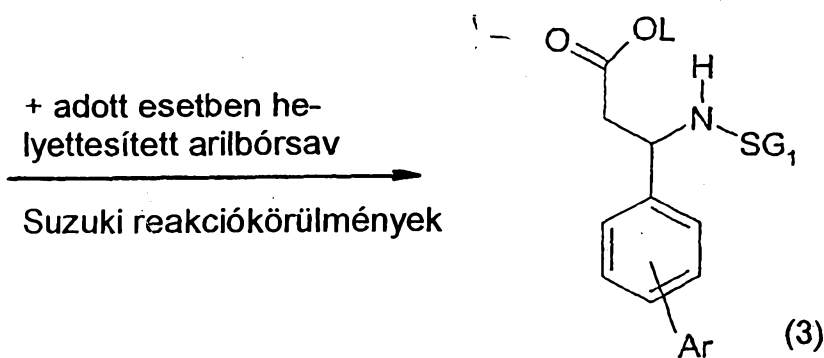
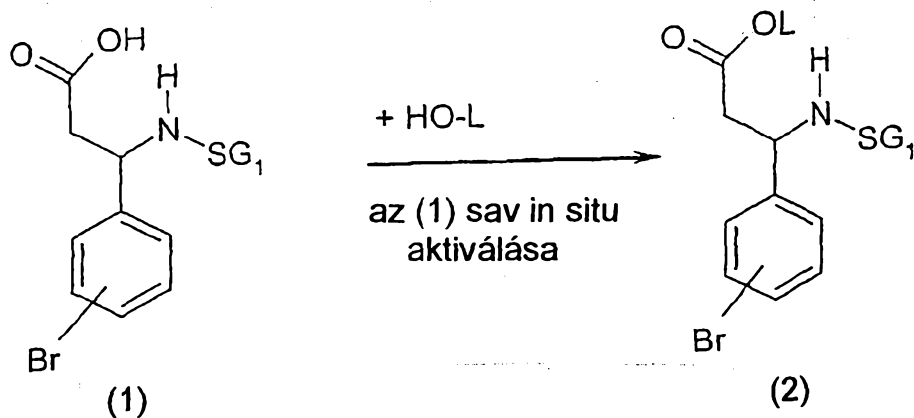
RL



1. reakcióvázlat

2/3

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



2. reakcióvázlat

3/3

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

