



Enzim inhibitor hatású aromás heterociklusos származékok

### KIVONAT

A találmány (I) általános képletű aromás, heterociklusos vegyületekre vonatkozik, amely képletben

X jelentése S, O, N vagy P atomokat tartalmazó kétértékű csoport,

R<sub>1</sub> jelentése adott esetben szubsztituált alifás, aliciklusos, aromás vagy heterociklusos csoport,

Het jelentése adott esetben szubsztituált heterociklusos csoport,

R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom, alkil- vagy alkenil-csoport, és

R<sub>3</sub> jelentése (e), (f) vagy (g) képletű csoport, ahol W jelentése nitrogénatom vagy szénatom.

A fenti (I) általános képletű vegyületek enzim gátló és különösen trombin gátló hatásúak.

*jelölés a) (I), (e), (f), (g)  
G. Z. Valer*

P 9 8 0 1 1 6 0

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



A

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

**Budapest**

Enzim inhibitor hatású aromás heterociklusos származékok

A találmány enzim inhibitor hatású aromás heterociklusos származékokra és ezek előállítási eljárására vonatkozik.

Közelebbről, a találmány szerinti vegyületek hatásos és specifikus trombin inhibitorok. A találmány vonatkozik továbbá az új peptid aldehidekre, ezek gyógyászatilag elfogadható sóira és ezeket tartalmazó gyógyszerészetileg készítményekre, amelyek hatásosan és specifikusan gátolják a vérkoagulációt in vitro és in vivo emlősöknél. A találmány vonatkozik továbbá ezen inhibitorok terápiás szerként való alkalmazására abnormális trombólissal jellemezhető betegségek kezelésénél emlősöknél.

A normál hemostasis (vérzékenység) egy összetett egyensúly a röggképződés (vérkoaguláció) és rög szétoszlás (fibrinolysis) folyamatai között. A vörsejtek, specifikus plazma proteinek és az érfeületek közötti komplex kölcsönhatás tartja fenn a vér folyékonyágát, hacsak sérülés vagy vérveszteség nem következik be.

A vérkoaguláció egy sor kiterjedt reakció betetözödése, amelynél különböző, a szerin proteázok specifikus zymogénjei a plazmában egy korlátozott proteolízissel aktiválódnak (Nemerson, Y. és Nossel, H.L. Ann. Rev. Med., 33 479 (1982)). Ezek a reakció sorozatok egy oldhatatlan fibrin matrix kialakulását eredményezik, ami szükséges a primer hemosztatikus érdugó stabilizálásához. Az aktivációs reakciók közötti kölcsönhatás

85847-3507 OE/Hoj

és terjedés a külső és belső koagulációs pályákon keresztül történik.

Ezen pályák nagy mértékben összefüggnek és a szerin proteáz, a faktor Xa kialakulásához vezetnek. A faktor Xa katalizálja a vérkoaguláció folyamatának utolsó előtti lépését, amelynél a szerin proteáz trombin képződik. Ez a lépés a protrombináz komplex kialakulását követően következik be, amely komplex a faktor Xa-ból a nem-enzimatis kofaktor Va-ból és a szubsztrátum protrombinból áll, amely az összetapadt aktivált lemezkék vagy a szisztémásan cirkuláló membrán-szerű mikrorészecskék felületén gyűlik össze.

Az zymogén faktor X proteolitikus aktiválása a faktor Xa katalitikusan aktív formává bekövetkezhet akár a belső, akár a külső koagulációs pályán.

A belső pályát "belsőként" említjük, mivel valami, ami szükséges a csomósodáshoz, a vérben bent van (Saito, H., Normal Hemostatic Mechanism, Disorders of Hemostasis, 27-29, Grune & Stratton, Inc. (O.D. Ratnoff, M.D. és C.D. Forbes, M.D. 1984)). Ez a pálya tartalmazza a zymogén szerin proteázokat, a IX és XI faktorokat és a nem-enzimatis kofaktort, a VIII faktort. A belső pálya iniciálása eredményezi a XI faktor XIa faktorrá történő aktiválását. A XIa faktor katalizálja a IX faktor IXa faktorrá való aktiválását, amely a VIII faktor aktivált formájával kombinációban egy megfelelő foszfolipid felületen eredményezi a tenáz komplex átalakulását. Ez a komplex ugyancsak katalizálja a szerin proteáz, a Xa faktor kialakulását a zymogénjéből, az X faktorból, ami ezután a rögök kialakulását eredményezi.

A külső pályát "külsőként" említjük, mivel a szövet faktor, amely a VII faktorhoz kötődik és lehetővé teszi az aktivitását, kívülről kerül a vérbe (lásd Saito fenti hivatkozását). Ezen pálya fő komponensei a zymogén szerin proteáz, a VII faktor és a membránhoz kötött protein, a szövet faktor. Ez utóbbi szolgál mint szükséges, nem-enzimátikus kofaktor ehhez az enzimhez. Ezen pálya iniciálásáról azt gondolják, hogy egy autokatalitikus esemény, amely az aktivált faktor (VIIa faktor) nyomaival végbement zymogén VII faktor aktiválása révén keletkezik, ezek mindegyike az újonnan érintett szövet faktorhoz kötődik a membrán felületeken a vaszkuláris károsodások helyénél. A VIIa faktor/szövet faktor komplex közvetlenül katalizálja a szerin proteáz, a Xa faktor kialakulását a zymogénjéből, a X faktorból. Ha a vér károsodott szövet hatásának van kitéve, az a vér rögződését váltja ki a külső pálya révén.

A trombin kialakulását a Xa faktor katalizálja a katalitikus protrombináz komplex kialakulását követően, mint azt Mann, K.G. és munkatársai leírják (Mann, K.G. és mtársai, Surface-Dependent Reactions of the Vitamin K-Dependent Enzyme Complexes, Blood, 76 1-16 (1990)). Ez a komplex Xa faktort, a nem-enzimátikus Va faktort, a szubsztrátum protrombint tartalmazza, mindez egy megfelelő foszfolipid felületen együttesen. Egy hatásos katalízishez szükséges makromolekuláris komplex a Xa faktor védelmét eredményezi egy természetes antikoaguláns mechanizmus révén, így például a heparin-antitrombin III közvetített gátlás révén (Teite J.M. és Rosenberg, R.D., Protection of Factor Xa from neutralization by the heparin-antithrombin complex, J. Clin. Invest., 71

1383-1391 (1983)). Továbbá, a Xa faktor befogása a protrombináz komplexbe szintén ellenállóvá teszi azt az exogén heparin kezelés által kiváltott gátlással szemben, amihez szintén szükséges antitrombin III, hogy kifejtse antikoaguláns hatását.

A trombin az elsődleges közvetítője a trombusok, vérrögök képződésének. A trombin közvetlenül kiváltja az oldhatatlan fibrin képződését a cirkuláló, keringő fibrinogénből. Továbbá, a trombin aktiválja a zymogén XIII faktor aktív transzglutamináz XIIIa faktorrá való alakulását, amely úgy hat, hogy kovalens módon stabilizálja a növekedő trombusokat a fibrin szálak térhálósításával (Lorand L. és Konishi K., Arch. Biochem. Biophys., 105 58 (1964)). Azon túlmenően, hogy ez közvetlen szerepet játszik a fibrinben gazdag rögök kialakulásában és stabilizálásában, az enzimről leírták azt is, hogy előre kialakult bioszabályozó hatása van számos celluláris komponensre, amelyek az érrendszerben és a vérben találhatóak (Shuman M.A., Ann. NY Acad. Sci., 405 349 (1986)).

Úgy gondolják, hogy a trombin a leghatásosabb agonista a vérlemezkék aktiválására és kimutatták, hogy primer patofiziológiás-közvetítő a vérlemezke-függő artériás trombus képződésnél (Edit J.F. és mtársai, J. Clin. Invest., 84 18 (1989)). A trombin-közvetített vérlemezke aktiválás egy ligandum-indukált vérlemezke közötti aggregációhoz vezet lényegében egy kölcsönhatás révén, amely az adhezív tulajdonságú ligandumok, mint például a fibrinogén és fibronectin és a vérlemezke integrin receptorok, így például glükoprotein IIb/IIIa között jön létre, amely feltételezi azok trombin aktiválást követő aktív formáját (Berndt, M.C. és Phillips, D.R., Platelets in

Biology and Pathology, 43-74, Elsevier/North Holland Biomedical Press (Gordon, J.L. 1981)) . A trombin-aktivált lemezkék elősegíthetnek további trombin képződést is, azáltal, hogy az intakt aktivált vérlemezkék és vérlemezkékből származó mikrorészecskék membrán felületén összegyűjtik az új protrombináz és tenáz (IXa faktor, VIIa faktor és X faktor) katalitikus komplexeket a nem-enzimatikus V és VIII kofaktorok trombin-közvetített aktiválását követően (Trans, G. és mtársai, Blood, 77 2641 (1991)). Ez a pozitív visszatáplálási eljárás a trombin nagy koncentrációjának helyi kialakulását eredményezi a trombusok környezetében, ami további trombus növekedést és a trombusok kiterjedését segíti elő (Mann, K.G. és mtársai, Blood, 76 1 (1990)).

Szemben a trombin protrombotikus hatásával, kimutatták róla azt is, hogy befolyásolja a hemostasis más állapotait is. Ezek közé tartozik az, hogy egy igen fontos fiziológiai antikoaguláns. A trombin antikoaguláns hatását azután fejti ki, hogy az endoteliális sejtmembrán glükoproteinhez a trombomodulinhoz kötődik. Ez feltehetően azt eredményezi, hogy a trombin szubsztrátum specificitása megváltozik, ezáltal lehetővé teszi, hogy felismerje a proteolitikusan aktív cirkuláló protein C-t, ami egy aktivált protein C-t (aPC) eredményez (Musci G. és mtársai, Biochemistry, 27 769 (1988)). Az aPC egy szerin proteáz, amely szelektív módon inaktíválja a nem-enzimatikus Va és VIIIa kofaktorokat, ami a protrombináz és tenáz katalitikus komplexek révén kialakuló trombin képződés alulszabályozását eredményezi (Esmon, T.C., Science 235

1348 (1987)). A protein C trombinnal való aktiválása trombomodulin nélkül igen csekély.

A trombinról kimutatták azt is, hogy hatásos közvetlen mitogén számos sejt típusra, beleértve a mesenchymális eredetű sejteket, így például a vaszkuláris simaizom sejteket (Chen L.B. és Buchanan J.M., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 72 131 (1975)). A trombin és a vaszkuláris simaizom közötti közvetlen kölcsönhatás szintén érösszehúzódot eredményez (Walz D.A. és mtársai, Proc. Soc. Expl. Biol. Med., 180 518 (1985)). A trombin mint közvetlen kiválasztást fokozó anyag hat és számos bioaktív anyag felszabadulását indukálja a vaszkuláris endoteliális sejtekből, beleértve a szövet plazminogén aktivátort (Levin E.G. és mtársai, Thromb. Haemost., 56 115 (1986)). Ezen vaszkuláris sejtekre kifejtett közvetlen hatásán túlmenően, az enzim közvetve hatékony mitogén aktivitású is lehet a vaszkuláris simaizom sejtekre azáltal, hogy több hatásos növekedési faktort (például vérlemezke-eredetű növekedési faktor és epidermális növekedési faktor) szabadít fel a vérlemezke a granulátumokból a trombin-indukált aktivitást követően (Ross R., N. Engl. J. Med., 314 408 (1986)).

Számos jellemző betegség kapcsolatos az abnormális hemostasis-szal. A koronáriás artériás érrendszerrel illetően az atherosclerotikus plakkok összetörése révén bekövetkező abnormális trombus képződés az egyik fő oka az akut myocardialis infarktusnak és a nem stabil anginának. Továbbá, egy elzáródó koronáriás trombus kezelését akár trombolitikus terápiával, akár perkután transzluminális koronáriás érplasztikával (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PCTA) gyakran kíséri a

megtámadott véredények akut trombotikus ismételt elzáródással, amely azonnali oldást kíván. A vénás érrendszert illetően a betegek nagy százaléka, akik sebészeti beavatkozáson mentek keresztül a végtagoknál vagy a hasüregben, trombus képződésnek van kitéve a vénás érrendszerben, ami csökkent véráramot eredményez az érintett végtagokban, valamint hajlamot a tüdőembóliára. Disszeminált intravaszkuláris koaguláció következik be gyakran mindegyik vaszkuláris rendszerben szeptikus sokk esetén, továbbá bizonyos vírusfertőzéseknel és daganatoknál és ezt a koagulációs faktorok gyors elfogyasztása és egy szisztémás koaguláció jellemez, ami az életveszélyes trombusok kialakulását eredményezi, amelyek megjelennek az egész érrendszerben és széleskörű szervi károsodáshoz vezetnek.

Az artériás érrendszerben bekövetkező patogén trombózis egyik legfontosabb klinikai probléma manapság a gyógyászatban. Ez az egyik vezető kiváltó ok az akut miokardiális infarktushoz, ami az egyik vezető halálozási ok a nyugati világban. Az ismétlődő artériás trombózis szintén az egyik leggyakoribb elváltozás, ami az elzáródott koronáriás edények enzimikus vagy mechanikus rekanalizációját követi, amelyhez trombotikus szerek vagy perkután transzluminális koronáriás érplasztikát (PTCA) alkalmaztak (Ross A.M., *Thrombosis in Cardiovascular Disorder*, 327, W.B. Saunders Co. (Fuster V. és Verstraete M., 1991); Califf R.M. és Willerson J.T. Id. 389). A vénás érrendszerben bekövetkező trombotikus eseményekkel szemben, az artériás trombózis egy komplex kölcsönhatás eredménye, amely a vér koagulációs folyamatból származó fibrin képződés és celluláris komponensek, különösen vérlemezekék között jön lét-

re, amely az artériás trombusok nagy százalékát teszik ki. A heparin, amely a legszélesebb körben alkalmazott, i.v. adagolt antikoaguláns szer, nem hatásos univerzálisan az akut artériás trombózis vagy ismételt trombózis kezelésénél vagy megelőzésénél (Prins M.H. és Hirsh J., J. Am. Coll. Cardiol. 67 3A (1991)).

Az előre nem megjósolható ismételt trombotikus elzáródás mellett, amely gyakran előfordul PTCA-t követően, a rekanalizált véredények mély restenosisa következik be az ilyen kezelésnek alávetett betegek 30-40%-ánál, 1-6 hónappal a beavatkozást követően (Califf R. M. és mtársai, J. Am. Coll. Cardiol., 17 2B (1991)). Ezeknél a betegeknél további kezelés szükséges, ismételt PTCA-t kell végezni vagy koronáriás artériás bypass műtétet kell végezni az újonnan kialakult szűkületek kiküszöbölésére, könnyítésére. A mechanikusan károsodott véredények szűkülete nem egy trombotikus folyamat, hanem egy hiperproliferatív válasz eredménye a környező simaizom sejtekben, amely egy idő elteltével a károsodott edények lumenének csökkenését eredményezi a megnövekedett izomtömeg következtében (lásd az előző hivatkozást). Hasonlóan az artériás trombózishoz, a mechanikus rekanalizációt követő ér-szűkület megelőzésére sincs hatásos farmakológiai kezelés jelenleg.

A biztonságos és hatásos terápiás antikoagulánsok iránti szükség következtében vizsgálták a szerin proteáz trombinok szerepét a vérkoagulációban.

Ismert, hogy a legelőnyösebb természetes szubsztrátum a trombinok számára az, amely a P3 felismerési helyen egy semle-

ges aminosavat tartalmaz. Így például a trombin hasítási hely a fibrinogén Aa láncon - amely az elsődleges fiziológiai szubszt-  
rátum a trombin számára - egy glicin csoportot tartalmaz ezen a  
helyen, míg a Bb lánc hasítási helye egy szerint tartalmaz:

P4	P3	P2	P1	P1'	
Gly	-Gly	-Val	-Arg	/Gly	fibrinogén Aa lánc
Phe	-Ser	-Ala	-Arg	/Gly	fibrinogén Bb lánc

A P3-helyzetben semleges csoportot tartalmazó peptidil-származékok a trombin aktív helyéhez kötődnek és ezáltal gátolják a fibrinogén szerinné való alakulását és gátolják a celluláris aktiválást. Ezek a származékok egy aldehyd-, klór-metil-ke-ton vagy bórsav-csopót tartalmaznak a P1-aminosavval együtt. Így például a szubszt-  
rátum-szerű peptidil-származékokról, így például a D-fenil-alanil-prolil-  
-argininal-ról (D-Phe-Pro-Arg-al), a D-fenil-alanil-propil-  
-arginil-klórmetil—ke-tonról (P-PACK) és az acetyl-D-fenil-  
-alanil-prolil-bór-argininról (Ac-(D-Phe)-Pro-boroArg) ismert hogy gátolják a trombint azáltal, hogy közvetlenül az enzim ak-  
tív helyéhez kötődnek (Bajusz S. Symposia Biologica Hungarica, 25 277 (1984), Bajusz S. és mtársai, J. Med. Chem. 33, 1729 (1990) és Bajusz S. és mtársai, Int. J. Peptide Protein Res., 12 217 (1970); Kettner C. és Shaw E. Methods Enzymol., 80 826 (1987), Kettner C. és mtársai, EP 293 881 (kiadva 1988. december 7.), Kettner C. és mtársai, J. Biol. Chem. 265 18209 (1990)). Ezekről a molekulákról ismert, hogy hatásos antikoagulánsok a vérlemezke-gazdag artériás trombózis megelőzésében (Kelly A.B. és mtársai, Thromb. Haemostas., 65 736

257. kivonat (1991)). Más peptidil-aldehideket is javasoltak és leírták, hogy trombin inhibitorok (Bey P. és mtársai, EP 363 284 (kiadva 1990. április 11.) és Balasubramania N. és mtársai, EP 526 877 (kiadva 1993. február 10.)).

Egyéb peptidil-vegyületeket is ismertettek, amelyek trombin aktív hely inhibitorok, de amelyek különböznek szerkezetileg a P3 felismerési helyen semleges aminosavat tartalmazó vegyületektől.

Ismert, hogy az Argatroban (2R,4R-4-metil-1-[N-2-(3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-8-kinolin-szulfonil)-L-argininál]-2-piperidin-karbonsav) közvetlenül kötődik a trombin aktív helyéhez és úgy gondolták, hogy hatásos és szelektív vegyület az enzim nem-peptidil-inhibitorainak osztályában (Okamoto S. és mtársai, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 101 440 (1981)). Az Argatroban-ról írták azt is, hogy hatásos antirombotikus szer különböző akut artériás trombólissal kapcsolatos kísérleti modellben (Jang I.K. és mtársai, *Circulation* 81 219 (1990) és *Circ. Res.* 67 1552 (1990)).

Ismertettek továbbá peptidil vegyületeket, amelyekről leírták, hogy trombin inhibitorok, és amelyek hatásmechanizmusa olyan, hogy mind az aktív helyhez, mind az enzim más helyéhez kötődik. A hirudinról és annak bizonyos peptidil-származékairól leírták, hogy gátolja mind a fibrinogén fibrinné való alakulását, mind a vérlemezke aktiválást azáltal, hogy a trombin aktív helyéhez és exo-helyéhez vagy csak az exo-helyhez kötődik (Markwardt F. *Thromb. Haemostas.* 66 141 (1991)). A hirudinról leírták azt is, hogy egy 65 aminosavat tartalmazó polipeptid, amelyet eredetileg pióca nyálmirigyekből extrahál-

tak. Ez az ismeretek szerint a jelenlegi leghatásosabb trombin inhibitor (Marki W.E. és Wallis R.B. *Thromb. Haemostas.* 64 344 (1990)). Leírták, hogy úgy gátolja a trombint, hogy annak mind anion-kötő exo-helyéhez, mind a katalitikusan aktív helyéhez kötődik, amelyek egymástól fizikai távolságban vannak (Ryiedl T.J. és mtársai, *Science* 249 277 (1990)). A hirudinról leírták azt is, hogy hatásos antitrombotikus szer *in vivo* (Markwardt F. és mtársai, *Pharmazie* 43 202 (1988); Kelly A.B. és mtársai, *Blood* 77 1 (1991)). Továbbá, a hirudin az antitrombotikus hatása mellett még hatásosan gátolja a simaizom proliferációt és az ezzel kapcsolatos, mechanikai károsodást követő érszűkületet, atherosclerotikus nyulak femorális artériájánál (Sarembrock I.J. és mtársai, *Circulation* 84 232 (1991)).

A hirugenről leírták, hogy az egy peptid, ami a hirudin anionos karboxi-terminusából származik. Leírták, hogy csak a trombin anion-kötő exo-helyéhez kapcsolódik és ezáltal gátolja a fibrin kialakulását, de nem gátolja a kis szintetikus szubsztrátumoknak a katalitikus átalakulását, amelyek bemenettel rendelkeznek az enzim nem blokkolt aktív helyéhez (Maraganore J.M. és mtársai, *J. Biol. Chem.* 264 8692 (1989); Naski M.C. és mtársai, *J. Biol. Chem.* 265 13484 (1990)). A röntgendiffrakciós vizsgálatok alapján kimutatták, hogy a hirudinban lévő hirugen szakaszok közvetlenül a trombin exo-helyéhez kapcsolódnak (Skrzypczak-Jankun E. és mtársai, *Thromb. Haemostas.* 65 830, 507 kivonatnál (1991)). Továbbá, leírták azt is, hogy a hirugen kötődése fokozza bizonyos kis szintetikus szubsztrátumok katalitikus átalakulását a trombin révén, jelezve, hogy az enzim aktív helyének szerkezetében bekövetkező változás kapcsolatban le-

het az exo-helyek elfoglalásával (Liu L.W. és mtársai, J. Biol. Chem. 266 16977 (1991)). A hirugenről leírták azt is, hogy blokkolja a trombin-közvetített vérlemezke aggregációt (Jakubowski J.A. és Maraganore J.M. Blood 75 399 (1990)).

A szintetikus kiméra molekulák egy csoportját - amely molekulák hidrogen-szerű szekvenciát tartalmaznak egy glicin-csoportot tartalmazó szakasszal kapcsolva a peptidhez, a D-fenil-alanil-prolil-argininhez, amely egy előnyös szubsztrátum felismerési hely a trombin számára - hirulognak nevezik (Maraganore és mtársai, US 5 196 404 (1993. március 23.)). A hirugen-szerű szekvenciáról ismert, hogy ehhez a peptidhez a peptid C-terminális végénél kapcsolódik (Maraganone J.M. és mtársai, Biochemistry 29 7095 (1990)). A hirulogokról leírták, hogy hatásos antitrombotikus szerek, azáltal, hogy gátolják mind a fibrin-gazdag, mind a vérlemezke-gazdag trombózist (Maraganone J.M. és mtársai, Thromb. Haemostas., 65 651 17. kivonatnál (1991)).

Bizonyos benzamidinekről is ismert, hogy gátolják a trombint, bár nem-szelektíven. A 4-amidino-fenil-piruvinsavról (APPA) ismert, hogy trombin inhibitor, a toxicitása kicsi és kedvező a farmakokinetikája. Azonban, ismert az is, hogy ez a vegyület nem-szelektív, gátolja a tripszint, a plazmint és kallikreint (Markwardt és mtársai, Thromb. Res. 1 243-52 (1972)). Ismertek más benzamidin-szerkezetek is, amelyek gátolják a trombint, ilyenek az N<sup>a</sup>-szubsztituált 4-amidinofenil—alanin és 2-amino-5-(4-amidinofenil)-1-valerinsav ciklusos amidjai. Ezen vegyületek inhibíciós konstansai mikromól nagyságrendűek (Markwardt és mtársai, Thromb. Res., 17 425-31 (1980)) tovább-

bá a 4-amidinofenil-alanin azon származékai, amelyeknek aminocsoportja az arilszulfonil-csoporthoz egy w-amino-alkil-karbonsav-csoporton keresztül kapcsolódik szintén inhibíciós hatásúak. Ezek közül az N<sup>a</sup>-(2-naftilszulfonil—glicil)-4-amidino-fenil-alanin-piperidinről (a-NAPAP) leírták, hogy affinitása van a trombinhoz ( $K_i=6 \times 10^{-9}$  mól) (Banner és mtársai, *J. Biol. Chem.*, 266 20085 (1991) és Sturzebecher és mtársai, *Thromb. Res.* 29, 635-42 (1983)).

Bizonyos bisz-benzamidinokról is leírták, hogy trombin gátlók. A bisz-benzamidinek antitrombin aktivitása nő a központi lánc hosszával és terjedelmével. Ezekről a vegyületekről ismert azonban, hogy mikromól nagyságrendben már toxikusak és ezen nagyságrendben fejtik ki a gátló hatásukat is (Geratz és mtársai, *Thromb. Diath. Haemorrh.*, 29 154-67 (1973); Geratz és mtársai, *J. Med. Chem.*, 16 970-5 (1973); Geratz és mtársai, *J. Med. Chem.*, 19 634-9 (1976); Walsmann és mtársai, *Acta Biol. Med. Germ.*, 35 K1-8 (1976); és Hauptmann és mtársai, *Acta Biol. Med. Germ.*, 35 635-44 (1976)).

Ismert továbbá, hogy bizonyos amidino-csoportot tartalmazó aromás gyűrű szerkezetek, így például a  $\beta$ -naftamidinok enyhén antitrombin, valamint antikoaguláns hatásúak. A vegyületek ezen osztályába tartozik a nem-szelektív 6-amidino-2-naftil-4-guanidinbenzoát-dimetánszulfonát (FUT 175) (Fuji és mtársai, *Biochim. Biophys. Acta* 661 342-5 (1981); és Hitomi és mtársai, *Haemostasis* 15 164-8 (1985)).

Bizonyos fenilguanidinokról is ismert, hogy trombin gátlók. A 4-guanidinofenil-alanin-származékok inhibíciós konstansa mikromól nagyságrendű. Ebbe a csoportba tartoznak az

N<sup>a</sup>-tozilezett és danszilezett 4-guanidiofenol-alanin-piperididek (Claeson és mtársai, Thromb. Haemostas. 50 53 (1983)). Más vegyületekről, így az [etil-p-(6-guanidinohexanoil-  
-oxi)-benzoát]-metánszulfonátról (FOY) szintén leírták, hogy nem-szelektív kompetitív trombin inhibitor (Ohno és mtársai, Thromb. Res. 19 579-588 (1980)).

A találmány új peptid-aldehid vegyületekre vonatkozik, amelyek arginicsoprotot vagy arginin-utánzó csoportot tartalmaznak a P1 helyen, továbbá piridon-, pirimidon- vagy uracilcsoportot a peptid váz részeként. Ezek a vegyületek hatásos trombin inhibitorok in vivo és in vitro.

Ennek megfelelően a találmány (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, amely képletben

(a) X jelentése -S(O)<sub>2</sub>-, -N(R')-S(O)<sub>2</sub>-, -(C=O)-, -OC(=O)-, -NH-C(=O)-, -P(O)(R'')- általános képletű csoport vagy egy vegyértékkötés, amely képletekben

R' jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 6-14 szénatomos aril- vagy 6-16 szénatomos aralkilcsoport, és

R'' jelentése NR', OR', R' vagy SR' képletű csoport, azzal a megkötéssel, hogy R'' jelentése NH, OH, H vagy SH csoporttól eltérő, és

(b) R<sub>1</sub> jelentése valamely következő csoport:

(1) 1-12 szénatomos alkilcsoport,

(2) 1-3 szénatomos alkilcsoport, amely 3-8 szénatomos ciklusos arilcsoporttal szubsztituálva van, amely adott esetben a gyűrű szénatomon hidroxil-, amino-,

- guanidino-, amidino- vagy 1-3 szénatomos alkoxil- vagy alkilcsoporttal szubsztituálva van,
- (3) 3-15 szénatomos ciklusos alkilcsoport, amely adott esetben a gyűrű szénatomon hidroxil-, amino-, guanidino-, amidino- vagy 1-3 szénatomos alkoxi- vagy alkilcsoporttal szubsztituálva van,
- (4) 4-10 tagú heterociklusos cikloalkilcsoport, amely szénatomokat és heteroatomokat tartalmaz és a heteroatom lehet oxigén-, nitrogén- vagy  $S(O)_i$ , ahol  $i$  értéke 0, 1 vagy 2, és amely adott esetben a gyűrűben lévő szénatomon hidroxil-, 1-3 szénatomos alkoxil- vagy alkil- vagy amino-, guanidino- vagy amidinocsoporttal szubsztituálva vannak,
- (5) 4-10 szénatomos heterociklusos csoport, amely a gyűrűben szén- és heteroatomokat tartalmaz és a heteroatom oxigén, nitrogén vagy  $S(O)_i$ , ahol  $i$  értéke 0, 1 vagy 2, beleértve a  $-N \text{---} V$  csoportot is, ahol  $-N \text{---} V$  jelentése 5-7 tagú heterociklusos csoport, amely 3-6 szénatomot tartalmaz a gyűrűben és  $V$  jelentése  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-S(=O)-$ ,  $-S(O)_2-$  vagy  $-S-$  és amely adott esetben még a gyűrű szénatomon hidroxil-, 1-3 szénatomos alkoxil- vagy alkilcsoporttal, amino-, guanidino- vagy aminocsoporttal szubsztituálva van,
- (6) 2-6 szénatomos alkenilcsoport, amely adott esetben egy 3-8 szénatomos ciklusos alkilcsoporttal szubsztituálva van, amely csoport adott esetben a gyűrűben lévő szénatomon hidroxil-, amino-,



- guanidino-, amidino- vagy 1-3 szénatomos alkoxil- vagy alkilcsoporttal szubsztituálva van,
- (7) 6-14 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben mono-, di- vagy triszubsztituált  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
- (8) 5-14 szénatomos heteroarilcsoport, amely a gyűrűben szén- és heteroatomokat tartalmaz és a heteroatom oxigén, nitrogén és/vagy  $S(O)_i$ , ahol  $i$  értéke 0, 1 vagy 2 és amely csoportok adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituáltak  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
- (9) 7-15 szénatomos aralkilcsoport, amely adott esetben az alkil láncon hidroxicsoporttal vagy halogénatommal szubsztituálva van és adott esetben az aril gyűrűn mono-, di- vagy tri-szubsztituált  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
- (10) 6-11 szénatomos heteroaralkil-csoport, amely a gyűrűben szén- és heteroatomokat tartalmaz és a heteroatom lehet oxigén, nitrogén  $S(O)_i$ , ahol  $i$  értéke 0, 1 vagy 2 és amely az alkil láncon adott esetben hidroxilcsoporttal vagy halogénatommal szubsztituálva van, és adott esetben a gyűrűn mono-, di- vagy tri-szubsztituált  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
- (11) 8-15 szénatomos aralkenil-csoport, amely adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituált az aril gyűrűn  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,

- (12) 7-12 szénatomos heteroaralkenil-csoport, amely szén- és heteroatomokat tartalmaz és a heteroatom lehet oxigén-, nitrogén- és  $S(O)_i$ , ahol  $i$  értéke 0, 1 vagy 2 és amely adott esetben a gyűrűn mono-, di- vagy tri-szubsztituált  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
- (13) (a) képletű csoport,
- (14) (b) képletű csoport,
- (15) (c) képletű csoport,
- (16) (d) képletű csoport
- (17) difluor-metil- és 1-12 szénatomos perfluor-alkil-csoport,
- (18) 6-14 szénatomos perfluor-aril-csoport,
- (19) 7-15 szénatomos perfluor-aralkil-csoport, és
- (20) hidrogénatom, és

$Y_1$ ,  $Y_2$  és  $Y_3$  jelentése

- (i) egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, ciano-, tetrazolil-, amino-, guanidino-, amidino-, metil-amino-, vagy metil-guanidino-,  $-CF_3$ ,  $-CF_2H$ ,  $-CF_2CF_3$ ,  $-CH(CF_3)_2$ ,  $-C(OH)(CF_3)_2$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCF_2CF_3$ ,  $-OC(O)NH_2$ ,  $-OC(O)NHZ_1$ ,  $-OC(O)NZ_1Z_2$ ,  $-NHC(O)Z_1$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHC(O)NZ_1$ ,  $-NHC(O)NZ_1Z_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHZ_1$ ,  $-C(O)OZ_1$ ,  $-P(O)_3H$ ,  $P(O)_3H_2$ ,  $-P(O)_3(Z_1)_2$ ,  $-S(O)_3H$ ,  $-S(O)_mZ_1$ ,  $-Z_1$ ,  $-OZ_1$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHZ_1$  és  $-NZ_1Z_2$  csoport, ahol  $m$  értéke 0, 1 vagy 2,  $Z_1$  és  $Z_2$  jelentése egymástól függetlenül valamely következő csoport:

1-12 szénatomos alkil-, 6-14 szénatomos aril-, 5-14 szénatomos heteroaril-csoport, amely 1-9 szénatomot tartalmaz, 7-15 szénatomos aralkil- vagy 6-11 szénatomos heteroaralkril-csoport, amely 3-9 szénatomot tartalmaz, vagy

- (ii)  $Y_1$  és  $Y_2$  jelentése együttesen  $-OC(Z_3)(Z_4)O-$  csoport, ahol  $Z_3$  és  $Z_4$  jelentése egymástól függetlenül valamely következő csoport: hidrogénatom, 1-12 szénatomos alkil-, 6-14 szénatomos aril-, 5-14 szénatomos heteroaril-csoport, amely 1-9 szénatomot tartalmaz, 7-15 szénatomos aralkil-, 6-11 szénatomos heteroaralkil-csoport, amely 3-9 szénatomot tartalmaz,

azzal a megkötéssel, hogy ha X jelentése vegyértékkötéstől eltérő, akkor  $R_1$  jelentése hidrogénatomtól eltérő,

(c)  $R_2$  jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, vagy 2-4 szénatomos alkenilcsoport,

(d)  $R_3$  jelentése (e), (f) vagy (g) képletű csoport, ahol W jelentése nitrogénatom vagy szénatom,

(e) Het jelentése (h), (i), (j) általános képleteknek megfelelő csoport, amely képletekben

(1)  $R_4$  jelentése valamely következő csoport:

- (a)  $R_1$ ,  $-OR_1$ ,  $-NHR_1$ ,  $-S(O)_nR_1$  általános képletű csoport vagy halogénatom, ahol n értéke 0, 1 vagy 2 és  $R_1$  jelentése egymástól függetlenül valamely fentiekben meghatározott  $R_1$  csoport, azzal a megkötéssel, hogy  $R_4$  jelentése egy

kámfor-származéktól vagy  $\text{-N} \begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \text{V}$  képletű heterociklusos csoporttól eltérő,

- (b) 1-12 szénatomos alkilcsoport, amely  $Z_5$  csoporttal szubsztituálva van és  $Z_5$  jelentése valamely következő csoport: hidroxicsoprot, halogénatom,  $\text{-C(O)OH}$ ,  $\text{-C(O)OR}_8$ ,  $\text{-S(O)}_3\text{OH}$  vagy  $\text{-S(O)}_p\text{R}_8$  általános képletű csoport, ahol  $R_8$  jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, és  $p$  értéke 0, 1 vagy 2, és
  - (c) 3-6 szénatomos alkenilcsoport;
- (2)  $R_5$  jelentése valamely következő csoport:
- (a) hidrogénatom,
  - (b) 1-10 szénatomos alkilcsoport,
  - (c) 1-3 szénatomos alkilcsoport, amely egy 3-8 szénatomos ciklusos alkilcsoporttal szubsztituálva van,
  - (d) 3-6 szénatomos ciklusos alkilcsoport,
  - (e) 4-6-tagú heterociklusos alkil-csoport, amely a gyűrűben szénatomot és heteroatomot tartalmaz és a heteroatom lehet oxigén-, nitrogén- és  $\text{S(O)}_i$ , ahol  $i$  értéke 0, 1 vagy 2,
  - (f) 4-6-tagú heterociklusos csoport, amely a gyűrűben szénatomot és heteroatomot tartalmaz és a heteroatom lehet oxigén, nitrogén és  $\text{S(O)}_i$ , ahol  $i$  értéke 0, 1 vagy 2, és amely csoport a Het csoporthoz a gyűrű szénatommal kapcsolódik,



- (g) 2-6 szénatomos alkenilcsoport, amely adott esetben 3-5 szénatomos ciklusos alkilcsoporttal szubsztituálva van,
- (h) arilcsoport, amely adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituált  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
- (i) 5-6-tagú heteroaril-csoport, amely a gyűrűben szénatomot és heteroatomot tartalmaz, amely heteroatom lehet oxigén, nitrogén és  $S(O)_i$ , ahol  $i$  értéke 0, 1 vagy 2 és amely csoport adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituált  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
- (j) 7-10 szénatomos aralkilcsoport, amely adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituált az arilgyűrűn  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
- (k) 6-9 szénatomos heteroaralkil-csoport, amely a gyűrűben szénatomot és heteroatomot tartalmaz és a heteroatom lehet oxigén, nitrogén és  $S(O)_i$ , ahol  $i$  értéke 0, 1 vagy 2 és amely a gyűrűn adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituált  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
- (l) max. 8 szénatomos aralkenilcsoport, amely adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituált az arilgyűrűn  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
- (m) 7-8 szénatomos heteroaralkenil-csoport, amely a gyűrűben szénatomot és heteroatomot tartalmaz és a heteroatom lehet oxigén, nitrogén és  $S(O)_i$ , ahol  $i$  értéke egymástól függetlenül 0, 1



vagy 2 és amely adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituált a gyűrűn  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,

- (n) halogénatom,
  - (o) difluor-metil- vagy 1-3 szénatomos perfluor-alkil-csoport,
  - (p) perfluor-fenil-csoport,
  - (q) 7-9 szénatomos perfluor-aralkil-csoport, és
  - (r) 1-10 szénatomos alkoxics csoport;
- (3)  $R_6$  jelentése valamely következő csoport:
- (a)  $R_1$ ,  $-OR_1$ ,  $-NHR_1$ ,  $-S(O)_nR_1$  általános képletű csoport vagy halogénatom, ahol  $n$  értéke 0, 1 vagy 2 és  $R_1$  jelentése egymástól függetlenül valamely fentiekben megadott  $R_1$  csoport, azaz a megkötéssel, hogy  $R_6$  jelentése egy kámfor-származéktól vagy  $-N \begin{array}{c} \curvearrowright \\ V \end{array}$  heterociklusos csoporttól eltérő, és
  - (b) 1-12 szénatomos alkilcsoport, amely  $Z_6$  csoporttal szubsztituálva van és  $Z_6$  jelentése hidroxics csoport, halogénatom,  $-OR_9$ ,  $-NHR_9$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR_9$ ,  $-S(O)_2OH$  vagy  $-S(O)_pR_9$  általános képletű csoport, ahol  $R_9$  jelentése 1-12 szénatomos alkilcsoport, 6-10 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituált a gyűrűn  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal, 7-12 szénatomos aralkilcsoport, amely adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituált a gyűrűn  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy

Y<sub>3</sub> csoporttal, 1-9 szénatomos heteroaril-csoport, amely a gyűrűben szénatomot és heteroatomot tartalmaz és a heteroatom lehet oxigén, nitrogén és -S(O)<sub>p</sub>-, amely adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituált a gyűrűn Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> és/vagy Y<sub>3</sub> csoporttal, 2-10 szénatomos heteroaralkil-csoport, amely a gyűrűben szénatomot és heteroatomot tartalmaz és a heteroatom lehet oxigén, nitrogén és -S(O)<sub>p</sub>-, amely adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituált a gyűrűn Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> és/vagy Y<sub>3</sub> csoporttal, és

- (4) R<sub>7</sub> jelentése egymástól függetlenül R<sub>5</sub> csoport, azzal a megkötéssel, hogy R<sub>7</sub> halogéntomtól eltérő.

A találmány oltalmi körébe tartoznak a fenti, (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói is.

Ismert, hogy a peptidil-arginin-aldehidek vizes oldatokban egyensúlyi szerkezetek formájában vannak jelen (Bajusz S. és mtársai, J. Med. Chem. 33 1729 (1990)). Ezek a szerkezetek, mint az az A vázlatból látható, magukban foglalják a következőket: A arginin-aldehid, A aldehid-hidrát, valamint C és D amino-ciklol formák. A R csoport jelentése egy adott találmány szerinti vegyület maradéka. A találmány szerinti peptid-aldehidek magukban foglalják mindezen egyensúlyi formákat.

Több egyéb mellett is a találmányunk azon a felismerésen alapszik, hogy a találmány szerinti új vegyületek szelektív



trombin inhibitorok. Különösen azt találtuk, hogy bizonyos előnyös találmány szerinti vegyületek előnyös szelektivitásúak azáltal, hogy igen hatásos trombin inhibitorok, de inaktívak vagy szignifikáns mértékben kisebb aktivitásúak (több nagyságrenddel kisebb) a plazmin gátlásában és szignifikáns mértékben kisebb aktivitásúak a tripszin gátlásában. Ez a szelektív trombin inhibíció a találmány szerinti vegyületeknek terápiás előnyt biztosít emlősöknél trombózis kezelésében vagy gátlásában, amely emlősök abnormális trombózissal jellemezhető tünetekkel rendelkeznek.

A találmány vonatkozik továbbá gyógyszerkészítményekre is, amelyek a fentiek szerinti találmány szerinti vegyületek terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazzák gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyaggal együtt.

A találmány oltalmi körébe tartozik továbbá ezen vegyületek, valamint gyógyszerkészítmények alkalmazása emlősöknél trombózis, közelebről abnormális trombózisos tünetekkel rendelkező emlősöknél trombózis kezelésére, amely alkalmazásnál az emlősöknek a találmány szerinti vegyületek vagy gyógyszerkészítmények hatásos mennyiségét adagoljuk.

A fenti (I) általános képletnél a megadott szubsztituens jelentések a következők, hacsak másképpen nem adjuk meg a későbbiekben.

Az alkenilcsoport telítetlen alifás csoportokat jelent, amelyek legalább egy kettőskötést tartalmaznak.

Az alkilcsoport telített alifás csoportot jelent, amely lehet egyenes láncú, elágazó láncú vagy ciklusos.

A alkoxi- vagy alkoxilcsoport R-O-általános képletű csoportot jelent, ahol R jelentése alkilcsoport.

Az alkoxi-karbonil-csoport -C(O)OR általános képletű csoportot jelent, ahol R jelentése alkilcsoport.

Az aralkenil-csoport egy alkenilcsoportot jelent, amely arilcsoporttal szubsztituálva van.

Az aralkil-csoport egy alkilcsoportot jelent, amely arilcsoporttal szubsztituálva van. Alkalmas aralkilcsoport például a benzil- vagy pikolil-csoport és más hasonló, és ezek mindegyike adott esetben szubsztituálva lehet.

Az arilcsoport aromás csoportot jelent, amely legalább egy gyűrűt tartalmaz, amely konjugált pi elektron rendszerű és beletartoznak a karbociklusos aril-, heterociklusos aril- és biaril-csoportok és ezek mindegyike adott esetben szubsztituálva lehet.

Az aril-oxi-csoport R-O- általános képletű csoportot jelent, ahol R jelentése arilcsoport.

Az aralkoxi-csoport R-O- általános képletű csoportot jelent, ahol R jelentése aralkilcsoport.

Az aminosav kifejezés természetes aminosavakra, nem természetes aminosavakra, valamint aminosav analógokra vonatkozik, amelyek mindegyike lehet D vagy L sztereoizomer formájú, ha a szerkezet az ilyen sztereoizomer formákat megengedi. A természetes aminosavak közé tartoznak például a következők: alanin (Ala), arginin (Arg), aszpargin (Asn), aszpartinsav (Asp), cisztein (Cys), glutamin (Gln), glutaminsav (Glu), glicin (Gly), hisztidin (His), izoleucin (Ile), leucin (Leu), lizin (Lys), metionin (Met), fenilalanin (Phe), prolin (Pro), szerin (Ser), threonin



(Thr), triptofán (Trp), tirozin (Tyr) és valin (Val). A nem természetes aminosavak közé tartoznak, de nem csak ezekre korlátozva például a következők: azetidin-karbonsav, 2-amino-adipinsav, 3-amino-adipinsav,  $\beta$ -alanin, amino-propionsav, 2-amino-vaajsav, 4-amino-vaajsav, 6-amino-kapronsav, 2-amino-heptánsav, 2-amino-izovajsav, 2-amino-izovajsav, 2-amino-pimelinsav, 2,4-diamino-izovajsav, dezmozin, 2,2'-diamino-pimelinsav, 2,3-diamino-propionsav, N-etil-glicin, N-etil-aszpargin, hidroxilizin, allo-hidroxilizin, 3-hidroxiprolin, 4-hidroxiprolin, izodezmozin, allo-izoleucin, N-metil-glicin, N-metil-izoleucin, N-metil-valin, norvalin, norleucin, ornitin és piperkolinsav. Az aminosav analógok közé tartoznak a természetes és nem-természetes aminosavak, amelyek reverzibilisen vagy irreverzibilisen kémiaiilag blokkolva vannak vagy az N-terminális csoportjukon vagy oldallánc csoportjukon módosítva vannak, ilyenek például a metionin-szulfoxid, metionin-szulfon, S-(karboxi-metil)-cisztein, S-(karboxi-metil)-cisztein-szulfoxid és S-(karboxi-metil)-cisztein-szulfon.

Az aminosav analóg kifejezés utal olyan aminosavakra, amelyekben a C-terminális karboxicsoporthoz, az N-terminális aminocsoport vagy az oldallánc funkciós csoportja kémiaiilag módosítva van egy másik funkciós csoporttá. Így például az aszpartinsav-( $\beta$ -metilészter) egy aszpartinsav aminosav analógja; az N-etil-glicin a glicin aminosav analógja vagy az alanin-karboxamid az alanin aminosav analógja.

Az aminosav-maradék a következő csoportokat jelenti: (1)  $-C(O)-R-NH-$  általános képletű csoport, ahol R jelentése  $-CH(R')$ -, ahol R' jelentése H vagy egy szénatomot tartalmazó



csoport; vagy (2) (k) általános képletű csoport, ahol p értéke 1, 2 vagy 3, így csoport azetidín-karbonsav-, prolin-, vagy pipekolinsav-maradékot jelent.

A biaril-csoport fenilcsoportot jelent, amely egy karbociklusos vagy heterociklusos arilcsoporttal szubsztituálva van, a fenilcsoport kapcsolódási helyéhez viszonyított orto-, meta- vagy para-helyzetben.

A sóoldat kifejezés vizes, telített nátrium-klorid oldatot jelent.

A kámfor-származék (a), (b), (c) vagy (d) képletű csoportot jelent.

A karbociklusos aril-csoport aromás csoportot jelent, ahol az aromás gyűrű tagjai szénatomok. A karbociklusos arilcsoport lehet monociklusos karbociklusos arilcsoport, így például fenilcsoport, naftil- vagy más policiklusos csoport, és ezek mindegyike adott esetben szubsztituálva lehet. Alkalmas karbociklusos arilcsoport a fenil- vagy naftilcsoport. Alkalmas szubsztituált karbociklusos arilcsoportba tartozik például az indén- vagy fenilcsoport, amelyek 1-2-szeresen valamely következő csoporttal szubsztituálva lehetnek: rövid szénláncú alkil-, hidroxil-, rövid szénláncú alkoxil-, rövid szénláncú alkoxil-karbonil-, halogén-, trifluor-metil-, nitro- vagy cianocsoport. A szubsztituált naftilcsoport lehet 1- vagy 2-naftilcsoport, rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkoxilcsoporttal vagy halogénatommal szubsztituálva.

A cikloalkenil-csoport ciklusos alkenilcsoportot jelent, ilyen például a ciklopentenil- vagy ciklohexenil-csoport.



A cikloalkilcsoport ciklusos alkilcsoportot jelent, ilyenek például a ciklohexil-, ciklopropil-, ciklopentil- vagy cikloheptil-csoport.

A ciklohexil-metil-csoport ciklohexil-csoportot jelent, amely egy  $\text{CH}_2$  csoporthoz kapcsolódik.

A halogénatom jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom.

A heteroaralkenil-csoport alkenilcsoportot jelent, amely egy heteroaril-csoporttal szubsztituálva van, ilyen heterociklusos rendszereket ismertetnek például a következő irodalmi helyen: Handbook of Chemistry and Physics, 49. kiadás, 1968, R.C. Weast, kiadó; The Chemical Rubber Co., Cleveland, OH; különösen Section C, Rules for Naming Organic Compounds, B. Fundamental Heterocyclic Systems.

A heteroalkil-csoport alkilcsoportot jelent, amely egy heteroarilcsoporttal szubsztituálva van, ilyen heterociklusos rendszereket ismertetnek például a következő irodalmi helyen: Handbook of Chemistry and Physics, 49. kiadás, 1968, R.C. Weast, kiadó; The Chemical Rubber Co., Cleveland, OH, különösen Section C, Rules for Naming Organic Compounds, B. Fundamental Heterocyclic Systems.

A heteroaril-csoport 1-9 szénatomot tartalmazó arilcsoport, és a többi atom heteroatom, ilyen heterociklusos rendszereket ismertetnek például a következő irodalmi helyen: Handbook of Chemistry and Physics, 49. kiadás, 1968, R.C. Weast, kiadó; The Chemical Rubber Co., Cleveland, OH; különösen Section C, Rules for Naming Organic Compounds, B. Fundamental Heterocyclic Systems. A heteroatom lehet oxigén-, nitrogén- és  $\text{S}(\text{O})_i$ , ahol  $i$  értéke 0, 1 vagy 2, ilyen heterociklusos arilcsoport

például a furanil-, tienil-, piridil-, pirrolil-, pirimidinl-, pirazinil-, imidazolil- és más hasonló csoportok.

A heterociklusos csoport egy redukált heterociklusos gyűrű-re vonatkozik, amely szén-, nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot tartalmaz, ilyeneket ismertetnek például a következő irodalmi helyen: Handbook of Chemistry and Physics, 49. kiadás, 1968, R.C. Weast, kiadó; The Chemical Rubber Co., Cleveland, OH; különösen Section C, Rules for Naming Organic Compounds, B. Fundamental Heterocyclic Systems.

A heterociklusos alkil-csoport alkilcsoportot jelent, amely egy heterociklusos csoporttal szubsztituálva van, ilyen heterociklusos rendszereket ismertetnek a következő irodalmi helyen: Handbook of Chemistry and Physics, 49. kiadás, 1968, R.C. Weast, kiadó; The Chemical Rubber Co., Cleveland, OH; különösen Section C, Rules for Naming Organic Compounds, B. Fundamental Heterocyclic Systems.

A rövid szénláncú kifejezés az említett csoportokkal és vegyületekkel kapcsolatban max. 5, előnyösen 4, még előnyösebben 1 vagy 2 szénatomot jelent. Ezek a csoportok lehetnek egyenes vagy elágazó láncúak.

A perfluor-alkil-csoport alkilcsoportot jelent, amelyben minden hidrogén- fluoratómmal van helyettesítve.

A perfluor-aril-csoport arilcsoportot jelent, ahol mindegyik hidrogén fluoratómmal helyettesítve van.

A perfluor-aril-alkil-csoport aralkilcsoportot jelent, ahol minden hidrogénatom az arilcsoportban fluoratómmal helyettesítve van.

A gyógyszerészetileg elfogadható só a találmány szerinti vegyületek szerves vagy szervetlen savakkal képzett sóira vonatkozik. A gyakorlatban a sóforma alkalmazása egyenértékű a bázis vegyület alkalmazásával. A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók mind a szabad bázis, mind a só formában és mindegyik a találmány oltalmi körébe tartozik.

Az Arg-al kifejezés L-argininal-csoportra utal, ezt az (l) képlettel írjuk le. Az N-alfa-terc-butoxi-karbonil-N<sup>ε</sup>-nitro-L-arginin az (m) képletű vegyületre utal.

A leírás során alkalmazott rövidítések a következőket jelentik:

Boc jelentése terc-butoxi-karbonil-csoport.

BOP jelentése benzotriazol-1-il-oxi-trisz(dimetil-amino)-foszfonium-hexafluor-foszfát-csoport.

BzISO<sub>2</sub> jelentése benzilszulfonil-csoport.

DCC jelentése N,N'-diciklohexil-karbodiimid-csoport.

EDC jelentése 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidrokloridsó.

HBTU jelentése 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronium-hexafluor-foszfát.

HCl jelentése sósav.

HOBt jelentése 1-hidroxi-benzotriazol-monohidrát.

HPLC jelentése nagynyomású folyadékkromatográfia.

2-PrPen jelentése 2-propil-entanoil.

LiAlH<sub>4</sub> jelentése lítium-alumínium-hidrid.

LiAlH<sub>2</sub>(OEt)<sub>2</sub> jelentése lítium-alumínium-dihidrid-dietoxid.

NaOH jelentése nátrium-hidroxid.

NMM jelentése N-metil-morfolin.

TBTU jelentése 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronium-tetrafluor-borát.

THF jelentése tetrahidrofurán.

TLC jelentése vékonyrétegkromatográfia.

### **Ábrák ismertetése**

Az 1. ábrán bemutatjuk bizonyos találmány szerinti vegyületek általános előállítási eljárásának reakcióvázlatát. Az ábrán i)-iv) jelentése a következő: i) N-hidroxi-benzotriazol, 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidrokloridsó és N-metil-morfolin; ii) hidrogéngáz, szénhordozós palládium, etanol, ecetsav és víz; iii) 3 n HCl; iv) nátrium-acetát, majd HPLC tisztítás 0,1%-os trifluor-ecetsav acetonitrilben és vízben.

A 2. ábrán bemutatjuk bizonyos találmány szerinti vegyületek előállításának reakcióvázlatát. Az ábrán i)-viii) jelentése a következő: i) nátrium-hidrid és etil-bróm-acetát; ii) hidrogéngáz és szénhordozós palládium; iii) kollidin és  $R_1\text{-SO}_2\text{-Cl}$ , ahol  $R_1$  jelentése a fenti; iv) vizes nátrium-hidroxid és metanol; v)  $N^g$ -nitro-L-argininál-etil-ciklol-hidrogénkloridsó, N-hidroxi-benzotriazol, 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidrokloridsó és N-metil-morfolin; vi) hidrogéngáz, szénhordozós palládium, etanol, ecetsav és víz; vii) 3n HCl; viii) nátrium-acetát, majd HPLC tisztítás, 0,1% trifluor-ecetsav acetonitrilben és vízben.

A 3. ábrán bemutatjuk bizonyos találmány szerinti vegyületek előállítási eljárását. Az ábrán i)-xiv) jelentése a következő: i)  $R_4\text{-C(=NH)-NH}_2$ , ahol  $R_4$  jelentése a fenti; ii) nátrium-hidrid, allil-bromid; iii) nátrium-hidroxid; iv) trietil-amin, difenil-foszforil-azid és hő; v) terc-butyl-alkohol és hő; vi)

trifluor-ecetsav; vi) kollidin és  $R_1$ -SO<sub>2</sub>-Cl, ahol  $R_1$  jelentése a fenti; viii) N-metil-morfolin--oxid és ozmium-tetroxid; ix) nátrium-perjodát; x) nátrium-klorid; xi) N<sup>ε</sup>-nitro-L-argininál-  
-etil-ciklol-hidrokloridsó, N-hidroxi-benztriazol, 1-etil-3-  
-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidrokloridsó és N-metil-morfolin; xii) szénhordozós palládium, etanol, ecetsav és víz; xiii) 3 n HCl; xiv) nátrium-acetát, majd HPLC tisztítás, ehhez 0,1% trifluor-ecetsav acetonitrilben és vízben.

A 4. ábrán bemutatjuk bizonyos találmány szerinti vegyületek előállítását. Az ábrán i)-x) jelentése a következő:

1,1,1-3,3,3-hexametil-diszilazán és klór-trimetil-szilán; ii) R<sup>7</sup>X melegítve dimetil-formamidban, ahol R<sub>7</sub> jelentése a fenti és X jelentése halogénatom; iii) tetrabutil-ammónium-fluorid és etil-bróm-acetát; iv) hidrogéngáz és szénhordozós palládium; v) kollidin és  $R_1$ -SO<sub>2</sub>-Cl, ahol  $R_1$  jelentése a fenti; vi) nátrium-hidroxid; vii) N<sup>ε</sup>-nitro-L-argininál-etil-ciklol-hidrokloridsó, N-hidroxi-benztriazol, 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-  
-karbodiimid-hidrokloridsó és N-metil-morfolin; viii) szénhordozós palládium, etanol, ecetsav és víz; ix) 3 n HCl; x) nátrium-acetát, majd HPLC tisztítás, ehhez 0,1% trifluor-ecetsav acetonitrilben és vízben.

Az 5. ábrán bemutatjuk egy találmány szerinti vegyület előállítási eljárását. Az ábrán Boc jelentése terc-butoxi-karbonil-védőcsoport; Cbz jelentése benzil-oxi-karbonil-védőcsoport és t-Bu jelentése terc-butil-védőcsoport. Az ábrán i)-x) jelentése a következő: i) lítium-alumínium-hidrid; ii) etanol és HCl; iii) hidrogéngáz és szénhordozós palládium, 1 n HCl; iv) nátrium-hidrid és terc-butil-bróm-acetát; v) hidrogéngáz és szénhordozós pallá-

dium; vi) nátrium-hidrogén-karbonát és allil-klór-hangyasavészter; vii) trifluor-ecetsav; viii) N-hidroxibenzotriazol, 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidrokloridsó és N-metil-morfolin; ix) hexafluor-foszforsav; x) nátrium-acetát, majd HPLC tisztítás, ehhez 0,1% trifluor-ecetsav acetonitrilben és vízben.

A 6. ábrán bemutatjuk a [3-[(benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetyl-L-arginal antikoaguláns hatását citrált humán plazmában az aktivált részleges tromboplastin idő (APTT) vizsgálat alkalmazásával. A kontroll rögzösödési idő (0 inhibitor) a humán plazma esetében 29 mp. A találmány szerinti vegyület koncentrációja, amely a kontroll rögzösödési idő kétszeresét váltja ki a humán plazmában 7,7  $\mu\text{mol}$ . Az adatok két egymástól különböző párhuzamos vizsgálat átlagértékeit jelentik.

A 7. ábrán bemutatjuk azon találmány szerinti vegyületek előállítását, amelyeknél X jelentése vegyértékkötés. Az ábrán i)-ix) jelentése a következő: i) hidrogéngáz és szénhordozós palládium; ii) di-terc-butyl-dikarbonát és nátrium-hidrogén-karbonát; iii) nátrium-hidrid és  $R_1$ -jodid; iv) nátrium-hidroxid; v) EDC, HOBT és N-metil-morfolin; vi) hidrogéngáz és szénhordozós palládium, etanol, ecetsav és víz; vii) 3 n sósav; viii) nátrium-acetát, majd HPLC tisztítás, ehhez 0,1% trifluor-ecetsav acetonitrilben és vízben.

A 8. ábrán bemutatjuk bizonyos találmány szerinti vegyületek előállítási eljárását. Az ábrán i)-vi) jelentése a következő: i) kálium-karbonát, dimetil-formamid és terc-butyl-bróm-acetát; ii) lítium-hidroxid és tetrahydrofuran; iii) trietil-amin, difenil-foszforil-azid, dioxán és hő (kb.  $^{\circ}\text{C}$ ), benzil-alkohol  $\Delta$ ; iv)

hidrogéngáz és szénhordozós palládium; v)  $R_1SO_2Cl$  és kollidin; vi) trifluor-ecetsav. Lásd a 91-96. példák.  $R_1$  jelentése a fenti.

A 9. ábrán bemutatjuk bizonyos találmány szerinti vegyületek, így a 3. ábra szerinti (18) vegyület előállítását. Az ábrán i-vi) jelentése a következő: i) tetra-n-butil--ammónium-fluorid, dimetoxi-etán és terc-butil-bróm-acetát; ii) lítium-hidroxid és tetrahidrofurán; iii) trietil-amin, difenil-foszforil-azid, dioxán és  $\Delta$ ; benzil-alkohol és  $\Delta$ ; iv) hidrogéngáz és szénhordozós palládium; v)  $R_1SO_2Cl$  és 4-metil-morfolin; vi) trifluor-ecetsav. Lásd például 102-107. példák.  $R_1$  és  $R_4$  jelentése a fentiekben megadott.

A 10. ábrán bemutatjuk bizonyos találmány szerinti vegyületek előállítását, így a 4. ábra szerinti (26) vegyület előállítását. Az ábrán i-v) jelentése a következő: i) kálium-karbonát,  $R_7X$  és dimetil-szulfoxid; ii) nátrium-hidrid és terc-butil-bróm-acetát; iii) hidrogéngáz és 10% palládium szénhordozón; iv)  $R_1SO_2Cl$  és 4-metil-morfolin; v) trifluor-ecetsav. Lásd például 108-111. példák.  $R_1$  és  $R_7$  jelentése azonos az (I) képletnél megadottakkal.

A 11. ábrán bemutatjuk bizonyos találmány szerinti vegyületek előállítását. Az ábrán i)-vii) jelentése a következő: i) 2 ekvivalens lítium-diizoproil-amid,  $R_xX$ , 50%-os kénsav; iii) trietil-amin, difenil-foszfoniil-azid, dioxán és  $\Delta$ ; benzil-alkohol és  $\Delta$ ; iv) nátrium-hidrid, dimetil-formamid és terc-butil-bróm-acetát; v) hidrogéngáz és szénhordozós palládium; vi)  $R_1SO_2Cl$  és kollidin; és vii) trifluor-ecetsav. Lásd például a 97-101. példákat.  $R_1$  jelentése azonos a fentiekben az (I) képletnél megadottakkal.  $R_x$  jelentése bármelyik  $R_4$  szubsztituens mínusz egy

szénatom, így például metilcsoport, ha  $R_1$  jelentése etilcsoport, és X jelentése halogénatom.

A 12. . ábrán bemutatjuk bizonyos találmány szerinti vegyületek előállítási eljárását. Az ábrán i-iv) jelentése a következő: i) lítium-hexametil-diszilazid, klór-trimetil-szilán, lítium-hexametil-diszilazid és benzaldehid; ii) lítium-hexametil-diszilazid és etil-bróm-acetát; iii) ecetsavanhidrid, 10% palládium szénhidrozón, hidrogéngáz; iv) lítium-hidroxid. Lásd például 114-116. példák.

A 13. ábrán bemutatjuk bizonyos találmány szerinti vegyületek előállítását. Az ábrán i)-ix) jelentése a következő: i) tiokarbamid és metanol, így 97%-os kihozattal nyerjük a (72) vegyületet (135. példa szerinti vegyület); ii) klórgáz, víz, így 90%-os kihozattal nyerjük a (73) vegyületet (136. példa szerinti vegyület); iii) lítium-bisz(trimetil-szilil)-amid, tetrahidrofurán és terc-butil-bróm-acetát, így 75%-os kihozattal nyerjük a (75) vegyületet (137. példa szerinti vegyület); iv) hidrogéngáz és szénhordozós palládium, így 98,5%-os kihozattal nyerjük a (76) vegyületet (138. példa szerinti vegyület); v) 4-metil-morfolin és acetonitril, így 65%-os kihozattal nyerjük a (78) vegyületet (139. példa szerinti vegyület); vi) trifluor-ecetsav és metilén-klorid, így kvantitatív kihozattal nyerjük a (79) vegyületet (140. példa szerinti vegyület); vii) N-hidroxi-benzotriazol, 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidrokloridsó (80) vegyület ( $N^8$ -nitro-L-argininál-etil-ciklol), 4-metil-morfolin szobahőmérsékleten, így 55%-os kihozattal nyerjük a (81) vegyületet (141. példa szerinti vegyület); viii) hidrogéngáz (1 atmoszféra), szénhordozós palládi-

um, etanol, ecetsav, így kvantitatív kihozattal nyerjük a (82) vegyületet (142. példa szerinti vegyület); ix) 6 n HCl szobahőmérsékleten, kb. 1 óra alatt 74%-os kihozattal nyerjük a (83) vegyületet (143. példa szerinti vegyület). Lásd még 135-143. példák.

## A találmány részletes ismertetése

### 1. Előnyös vegyületek

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

(a) X jelentése  $-S(O)_2-$ ,  $-N(R')$ - $S(O)_2-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-OC(=O)-$ ,  $-NH-C(=O)-$ ,  $-P(O)(R'')$ - általános képletű csoport vagy vegyértékkötés, a képletekben

R' jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 6-14 szénatomos aril- vagy 6-16 szénatomos aralkilcsoport, és

R'' jelentése NR', OR', R' vagy SR' képletű csoport, azzal a megkötéssel, hogy R'' jelentése nem NH, OH, H vagy SH csoport, és

(b) R<sub>1</sub> jelentése valamely következő csoport:

- (1) 1-12 szénatomos alkilcsoport,
- (2) 1-3 szénatomos alkilcsoport, amely 3-8 szénatomos ciklusos alkilcsoporttal szubsztituálva van, amely adott esetben a gyűrű szénatomon valamely következő csoporttal szubsztituálva van: hidroxil-, amino-, guanidino-, amidino- vagy 1-3 szénatomos alkoxil- vagy alkilcsoport,
- (3) 3-15 szénatomos ciklusos alkilcsoport, amely adott esetben a gyűrű szénatomon valamely következő

- csoporttal szubsztituálva van: hidroxil-, amino-, guanidino-, amidino- vagy 1-3 szénatomos alkoxil- vagy alkilcsoport,
- (4) 4-10-tagú heterociklusos alkil-csoport, amely a gyűrűben szén- és heteroatomot tartalmaz és a heteroatom oxigén-, nitrogén- és  $S(O)_i$ , ahol  $i$  értéke 0, 1 vagy 2, és amely csoport adott esetben a gyűrű szénatomon valamely következő csoporttal szubsztituálva van: hidroxil-, 1-3 szénatomos alkoxil- vagy alkil- vagy amino-, guanidino- vagy amidinocsoport,
- (5) 4-10 gyűrű-tagú heterociklusos csoport, amely a gyűrűben szén- és heteroatomokat tartalmaz és a heteroatom oxigén, nitrogén és  $S(O)_i$ , ahol  $i$  értéke 0, 1 vagy 2, beleértve a  $-N \text{---} V$  csoportot is, ahol  $-N \text{---} V$  jelentése 5-7 tagú heterociklusos csoport, amely a gyűrűben 3-6 szénatomot tartalmaz és  $V$  jelentése  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-S(=O)-$ ,  $-S(O)_2-$  vagy  $-S-$  és amely csoport adott esetben a gyűrű szénatomon valamely következő csoporttal szubsztituálva lehet: hidroxil-, 1-3 szénatomos alkoxil- vagy alkil-, amino-, guanidino- vagy amidinocsoport,
- (6) 2-6 szénatomos alkenilcsoport, amely adott esetben 3-8 szénatomos ciklusos alkilcsoporttal szubsztituálva lehet, amely csoport adott esetben a gyűrű szénatomon valamely következő csoporttal szubsztituálva lehet: hidroxil-, amino-, guanidino-,

- amidino- vagy 1-3 szénatomos alkoxil- vagy alkilcsoport,
- (7) 6-14 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben mono-, di- vagy triszubsztituált  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
- (8) 5-14 szénatomos heteroarilcsoport, amely a gyűrűben szén- és heteroatomokat tartalmaz és a heteroatom oxigén, nitrogén és/vagy  $S(O)_i$ , ahol  $i$  értéke 0, 1 vagy 2 és amely csoport adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituáltak  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
- (9) 7-15 szénatomos aralkilcsoport, amely adott esetben az alkil-láncon hidroxilcsoporttal vagy halogénatommal szubsztituálva van és adott esetben az arilgyűrűn mono-, di- vagy tri-szubsztituált  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
- (10) 6-11 szénatomos heteroaralkil-csoport, amely a gyűrűben szén- és heteroatomokat tartalmaz és a heteroatom oxigén, nitrogén  $S(O)_i$ , ahol  $i$  értéke 0, 1 vagy 2 és amely adott esetben az alkil láncon hidroxilcsoporttal vagy halogénatommal szubsztituálva van, és a gyűrűn adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituált  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
- (11) 8-16 szénatomos aralkenil-csoport, amely adott esetben az aril-gyűrűn mono-, di- vagy tri-szubsztituált  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,

- (12) 7-12 szénatomos heteroaralkenil-csoport, amely a gyűrűben szén- és heteroatomokat tartalmaz és a heteroatom oxigén-, nitrogén- és S(O)<sub>i</sub>, ahol i értéke 0, 1 vagy 2 és amely a gyűrűn adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituált Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> és/vagy Y<sub>3</sub> csoporttal,
- (13) (a) képletű csoport,
- (14) (b) képletű csoport,
- (15) (c) képletű csoport,
- (16) (d) képletű csoport
- (17) difluor-metil- vagy 1-12 szénatomos perfluor-alkil-csoport,
- (18) 6-14 szénatomos perfluor-aril-csoport,
- (19) 7-15 szénatomos perfluor-aralkil-csoport, és
- (20) hidrogénatom, és

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> és Y<sub>3</sub> jelentése

- (i) egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, ciano-, tetrazolil-, amino-, guanidino-, amidino-, metil-amino-, vagy metil-guanidino-csoport,  
 -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(OH)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)NHZ<sub>1</sub>,  
 -OC(O)NZ<sub>1</sub>Z<sub>2</sub>, -NHC(O)Z<sub>1</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>,  
 -NHC(O)NZ<sub>1</sub>, -NHC(O)NZ<sub>1</sub>Z<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>,  
 -C(O)NHZ<sub>1</sub>, -C(O)Z<sub>1</sub>, -P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -P(O)<sub>3</sub>(Z<sub>1</sub>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>3</sub>H,  
 -S(O)<sub>m</sub>Z<sub>1</sub>, -Z<sub>1</sub>, -OZ<sub>1</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHZ<sub>1</sub> és -NZ<sub>1</sub>Z<sub>2</sub> a képletekben m értéke 0, 1 vagy 2, és Z<sub>1</sub> és Z<sub>2</sub> jelentése egymástól függetlenül 1-12 szénatomos alkil-, 6-14 szénatomos aril-, 5-14 szénatomos heteroaril-csoport,

amely 1-9 szénatomot tartalmaz, 7-15 szénatomos aralkil-csoport vagy 6-11 szénatomos heteroaralkil-csoport, amely 3-9 szénatomot tartalmaz, vagy

- (ii)  $Y_1$  és  $Y_2$  jelentése együttesen  $-OC(Z_3)(Z_4)O-$  általános képletű csoport, ahol  $Z_3$  és  $Z_4$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-12 szénatomos alkil-, 6-14 szénatomos aril-, 5-14 szénatomos heteroaril-csoport, amely 1-9 szénatomot tartalmaz, 7-15 szénatomos aralkil-, 6-11 szénatomos heteroaralkil-csoport, amely 3-9 szénatomot tartalmaz,

azzal a megkötéssel, hogy ha X jelentése nem vegyértékkötés, akkor  $R_1$  jelentése hidrogénatomtól eltérő,

- (c)  $R_2$  jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, vagy 2-4 szénatomos alkenilcsoport,  
 (d)  $R_3$  jelentése (e), (f) vagy (g) képletű csoport, ahol W jelentése nitrogén- vagy szénatom,  
 (e) Het jelentése(h), (i) vagy (j) általános képletű csoport, amely képletekben

(1)  $R_4$  jelentése valamely következő csoport:

- (a)  $R_1$ ,  $-OR_1$ ,  $-NHR_1$ ,  $-S(O)_nR_1$  képletű csoport vagy halogénatom, a képletekben n értéke 0, 1 vagy 2 és  $R_1$  jelentése valamely fentiekben megadott csoport, azzal a megkötéssel, hogy  $R_4$  nem egy kámfor-származék vagy  $-N \begin{array}{c} \curvearrowright \\ V \end{array}$  heterociklusos csoport,  
 (b) 1-12 szénatomos alkilcsoport, amely  $Z_5$  csoporttal szubsztituálva van és  $Z_5$  jelentése hidroxics csoport, halogénatom,  $-C(O)OH$ ,

$-C(O)OR_8$ ,  $-S(O)_3OH$  vagy  $-S(O)_pR_8$  általános képletű csoport, ahol  $R_8$  jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, és  $p$  értéke 0, 1 vagy 2, és

- (c) 3-6 szénatomos alkenilcsoport;
- (2)  $R_5$  jelentése valamely következő csoport:
- (a) hidrogénatom,
  - (b) 1-10 szénatomos alkilcsoport,
  - (c) 1-3 szénatomos alkilcsoport, amely 3-8 szénatomos ciklusos alkilcsoporttal szubsztituálva van,
  - (d) 3-6 szénatomos ciklusos alkilcsoport,
  - (e) 4-6-tagú heterociklusos alkil-csoport, amely a gyűrűben szén- és heteroatomokat tartalmaz és a heteroatom oxigén-, nitrogén- és  $S(O)_i$ , ahol  $i$  értéke 0, 1 vagy 2,
  - (f) 4-6-tagú heterociklusos csoport, amely a gyűrűben szén- és heteroatomokat tartalmaz és a heteroatom oxigén, nitrogén és  $S(O)_i$ , ahol  $i$  értéke 0, 1 vagy 2, és amely a Het csoporthoz a gyűrű szénatomon keresztül kapcsolódik,
  - (g) 2-6 szénatomos alkenilcsoport, amely adott esetben 3-6 szénatomos ciklusos alkilcsoporttal szubsztituálva van,
  - (h) arilcsoport, amely adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituált  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
  - (i) 5-6-tagú heteroaril-csoport, amely a gyűrűben szén- és heteroatomokat tartalmaz, és a

- heteroatom oxigén, nitrogén és  $S(O)_i$ , ahol  $i$  értéke 0, 1 vagy 2 és amely adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituált  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
- (j) 7-10 szénatomos aralkilcsoport, amely adott esetben a gyűrűn mono-, di- vagy tri-szubsztituált  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
- (k) 6-9-tagú heteroaralkil-csoport, amely a gyűrűben szén- és heteroatomokat tartalmaz és a heteroatom oxigén, nitrogén és  $S(O)_i$ , ahol  $i$  értéke 0, 1 vagy 2 és amely adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituált a gyűrűn  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
- (l) 8 szénatomos aralkenilcsoport, amely adott esetben az arilgyűrűn mono-, di- vagy tri-szubsztituált  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
- (m) 7-8 szénatomos heteroaralkenil-csoport, amely a gyűrűben szén- és heteroatomokat tartalmaz és a heteroatom oxigén, nitrogén és  $S(O)_i$ , ahol  $i$  értéke 0, 1 vagy 2 és amely a gyűrűn adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituált  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
- (n) halogénatom,
- (o) difluor-metil- vagy 1-3 szénatomos perfluor-alkil-csoport,
- (p) perfluor-fenil-csoport,
- (q) 7-9 szénatomos perfluor-aralkil-csoport, és
- (r) 1-10 szénatomos alkoxics csoport;

- (3)  $R_6$  jelentése valamely következő csoport:
- (a)  $R_1$ ,  $-OR_1$ ,  $-NHR_1$ ,  $-S(O)_nR_1$  általános képletű csoport vagy halogénatom, a képletekben  $n$  értéke 0, 1 vagy 2 és  $R_1$  jelentése egymástól függetlenül valamely fentiekben megadott csoport, azzal a megkötéssel, hogy  $R_6$  jelentése nem kámfor-származék vagy  $-N \begin{array}{c} \curvearrowright \\ V \end{array}$  heterociklusos csoport, és
- (b) 1-12 szénatomos alkilcsoport, amely  $Z_6$  csoporttal szubsztituálva van ahol  $Z_6$  jelentése hidroxil-, halogén-,  $-OR_9$ ,  $-NHR_9$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR_9$ ,  $-S(O)_2OH$  és  $-S(O)_pR_9$  általános képletű csoport, ahol  $R_9$  jelentése 1-12 szénatomos alkil-, 6-10 szénatomos aril-, amely adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituált a gyűrűn  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal, 7-12 szénatomos aralkil-, amely adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituált a gyűrűn  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal, 1-9 szénatomos heteroaril-, amely a gyűrűben szén- és heteroatomokat tartalmaz és a heteroatom oxigén, nitrogén és  $-S(O)_p$ -, és amely csoport adott esetben a gyűrűn mono-, di- vagy tri-szubsztituált  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal, 2-10 szénatomos heteroaralkil-csoport, amely a gyűrűben szén- és heteroatomokat tartalmaz és a heteroatom oxigén, nitrogén és  $-S(O)_p$ -, és amely csoport a gyűrűn adott esetben mono-,

di- vagy tri-szubsztituált  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal, és

- (4)  $R_7$  jelentése egymástól függetlenül valamely  $R_5$  csoport, azzal a megkötéssel, hogy  $R_7$  nem halogéntom,

valamint a fenti vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Előnyös X csoportok a következők:  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{NH-S(O)}_2-$  és  $-\text{N(R')-S(O)}_2-$  csoport, különösen előnyös X csoport az  $-\text{SO}_2-$  csoport.

Előnyös  $R_1$  csoportok az alkil-, aralkil- és arilcsoportok. Előnyös  $R_1$  arilcsoport a szubsztituált vagy szubsztituálatlan fenil- vagy naftilcsoport. A szubsztituensek jelentése előnyösen metil-, metoxi-, fluor-, klór-, trifluor-metil- vagy  $-\text{OCF}_3-$  csoport. Előnyös szubsztitúció a meta- és orto-helyzetű szubsztitúció.

Különösen előnyös  $R_1$  csoport az aralkil-csoport. Még különösebben előnyös  $R_1$  csoport a szubsztituált vagy szubsztituálatlan benzil- és naftilcsoport. A ciklohexil- és ciklohexil-metil-csoportok szintén különösen előnyös  $R_1$  csoportok.

Az  $R_2$  csoport különösen előnyös jelentése a hidrogénatom.

Előnyös  $R_3$  csoport az (e) és (f) csoport.

Előnyösek a következő  $R_4$  csoportok:

- (i) hidrogénatom,
- (ii) adott esetben  $Z_5$  csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport, ahol  $Z_5$  jelentése valamely következő csoport: hidroxil-, halogén-,  $\text{C(O)OH}$ ,  $-\text{C(O)OR}_8$ ,  $-\text{S(O)}_3\text{OH}$  és  $\text{S(O)}_p\text{R}_8$  általános képletű csoport, ahol  $R_8$  jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport és  $p$  értéke 0, 1 vagy 2,

- (iii) 1-3 szénatomos alkilcsoport, amely 3-5 szénatomos ciklusos alkilcsoporttal szubsztituálva van,
- (iv) 3-6 szénatomos alkenilcsoport,
- (v) 3-5 szénatomos cikloalkilcsoport,
- (vi) 5-tagú heteroarilcsoport, és
- (vii) 6-tagú heteroaralkil-csoport.

Az  $R_5$  csoportok közül előnyös a hidrogén- vagy halogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil- és 1-4 szénatomos alkoxicssoport. Különösen előnyös  $R_5$  csoport a hidrogénatom.

Az  $R_6$  csoport jelentése előnyösen a következő:

- (i) hidrogénatom,
- (ii) adott esetben  $Z_6$  csoporttal szubsztituált 1-12 szénatomos alkilcsoport, ahol  $Z_6$  jelentése valamely következő csoport: hidroxil-, halogén-,  $-OR_9$ ,  $-NHR_9-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR_9$ ,  $-S(O)_2OH$  és  $-S(O)_pR_9$  általános képletű csoport, ahol  $R_9$  és  $p$  jelentése a fenti,

(iii) 1-3 szénatomos alkilcsoport, amely 6-8 szénatomos ciklusos alkilcsoporttal szubsztituálva van,

(iv) 2-6 szénatomos alkenilcsoport, amely adott esetben 3-8 szénatomos ciklusos alkilcsoporttal vagy 3-10 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva van,

(v) fentiek szerinti aralkil- vagy szubsztituált aralkilcsoport,

(vi) fentiek szerinti heteroaralkil- vagy szubsztituált aralkilcsoport,

(vii) 8-15 szénatomos aralkenil-csoport, amely adott esetben mono-, di- vagy triszubsztituált a gyűrűn  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,

(viii) fentiek szerinti heteroaralkenil- vagy szubsztituált heteroaralkenil-csoport.

Még előnyösebb  $R_6$  csoportok jelentése, ha  $R_4$  és  $R_5$  jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, valamely következő csoport: 8-13 szénatomos aralkilcsoport, -O-aralkil-, -NH-aralkil- és  $-S(O)_p$ -aralkil-csoport, ahol az aralkilcsoportok 7-12 szénatomosak. Az aralkilcsoport aril-része előnyösen szubsztituálatlan vagy szubsztituált fenil- vagy naftilcsoport. Az arilgyűrű előnyös szubsztituensei a metil-, metoxi-, fluor-, klór- vagy trifluor-metil-csoport. Különösen előnyös  $R_6$  csoport a fenil-etil-, fenil-propil-, hidrogénatom, ciklohexil-etil- és ciklohexil-propil-csoport.

Az  $R_7$  csoport jelentése előnyösen hidrogénatom, metil-, difluor-metil- vagy trifluor-metil-csoport, különösen előnyös a hidrogénatom.

A Het csoport jelentése előnyösen (h) vagy (i) általános képletű csoport.

Különösen előnyös Het csoport, ha  $R_5$  és  $R_6$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport, a (j) általános képletű csoport, ahol  $R_4$  jelentése valamely következő csoport: hidrogénatom, metil-, etil-, propenil-, allil-, péropil-, izopropil-, butil-, R-szek-butil-, S-szek-butil-, izobutil-, 1-pentil-, R-2-pentil-, S-2-pentil-, 3-pentil-, S-1-(2-metil)-butil-, R-2-(3-metil)-butil-, 1-(3-metil)-butil-, R-1-(2-metil)-butil-, cikloepntil-2-pirrolil-, 3-pirrolil-, 1-hexil-, S-2-hexil-, R-2-hexil-, R-3-hexil- és S-3-hexil-csoport. Különösen előnyös a fenti Het csoport, amelyben  $R_4$  jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

Egy különösen előnyös csoportját képezik az (I) általános képletű vegyületeknek azok, amelyek képletében X jelentése  $-S(O)_2-$  csoport,  $R_1$  jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan aril- vagy aralkilcsoport,  $R_3$  jelentése (e) képletű csoport és Het jelentése (h) általános képletű csoport.

Különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyek képletében  $R_1$  jelentése szubsztituálatlan vagy szubsztituált benzil- vagy fenilcsoport.

Példaképpen említjük a következő előnyös vegyületeket:

3-[(fenilszulfonil)-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal (90. példa, B vegyület),

3-[(2-naftilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal (90. példa),

3-[(1-naftilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal (90. példa)

3-(ciklohexil-amino-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil)-acetil-L-argininal (példa 90)

3-(fenil-amino-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil)-acetil-L-argininal,

3-[(fenoxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal,

3-[(ciklohexilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal,

3-[(ciklohexil-metilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal (példa 121H)-,

3-[(fenetilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal (121G. példa),

- 3-[(2-metoxi-karbonil-fenilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal,
- 3-[(3-metoxi-karbonil-fenilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal,
- 3-[(4-metoxi-karbonil-fenilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal,
- 3-[(2-trifluor-metil-fenilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal (90. példa),
- 3-[(3-trifluor-metil-fenilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal (90. példa),
- 3-[(4-trifluor-metil-fenilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal (90. példa),
- 3-[(2-metoxi-karbonil-benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal,
- 3-[(3-metoxi-karbonil-benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal,
- 3-[(4-metoxi-karbonil-benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal,
- 3-[(2-trifluor-metil-benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal (90. példa),
- 3-[(3-trifluor-metil-benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal (121L példa),
- 3-[(4-trifluor-metil-benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal,
- [3-[(benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetil-L-argininal (10. példa),

[3-[(benzilszulfonil)-amino]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetil-L-argininal (19. példa és 113. példa, C vegyület),  
 5-benzilszulfonil-amino-6-oxo-1,6-dihidro-1-pirimidinil-acetil-L-argininal (29b példa),  
 2-metil-5-benzilszulfonil-amino-6-oxo-1,6-dihidro-1-pirimidinil-acetil-L-argininal (40. példa 113 példa, D vegyület),  
 5-benzilszulfonil-amino-uracilil-acetil-L-argininal,  
 5-benzilszulfonil-amino-1-metil-uracilil-acetil-L-argininal (54. példa és 113. példa, vegyület E),  
 3-[(2-trifluor-metil-benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal,  
 [3-[(benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetil-3-[3-piperidil-(N-guanidino)]-alaninal, és  
 [3-[(benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetil-D,L-3-amidino-fenil-alaninal.

A találmány oltalmi körébe tartoznak a fenti (I) általános képletű vegyületek sói is. A sók a találmány értelmében szerves vagy szervetlen savakkal képzett sók. Gyakorlatban a sóformájú vagy bázis formájú vegyület azonosan alkalmazható. A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók mind szabad bázis, mind só formájában, mindkét forma a találmány oltalmi körébe tartozik. A sók savaddíciós sók, így például sósavval, hidrogén-bromiddal, ecetsavval, benzolszulfonsavval és más alkalmas savval alkotott addíciós sók.

## 2. Előnyös vegyületek előállítás

Az 1. ábrán bemutatjuk bizonyos találmány szerinti vegyületek előnyös előállítási eljárását. A (2) képletű N<sup>g</sup>-nitro-L-argininál-etil-ciklol-hidrokloridsót az (1) képletű R<sub>1</sub>-szulfonil-amino-heterociklusos vegyület terminális karboxilcsoportjával kapcsoljuk, így nyerjük a (3) képletű vegyületet. Egy különösen előnyös kapcsolószer az N-hidroxi-benzotriazol acetónitrilben 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidrokloridsóval. A (3) képletű vegyületet hidrogéngázzal szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogénezzük, így eltávolítjuk az N<sup>g</sup>-nitrocsoportot és nyerjük a (4) képletű vegyületet, ezt ezután erős savval kezeljük, majd HPLC-vel tisztítjuk trifluor-ecetsav oldat alkalmazásával, így nyerjük az (5) képletű argininált.

A találmány szerinti vegyületeket előállíthatjuk a 2-5. ábrán bemutatott reakcióvázlatok szerint is. Az 5-10. példákban részletesen ismertetjük a 2. ábra szerinti előnyös reakciót, a 20-29. példákban a 3. ábra szerinti előnyös reakciót, a 41-47. példákban a 4. ábra szerinti reakciót és az 55-63. példákban az 5. példa szerinti reakciót.

Ezeknél a reakcióknál a 2-5. ábrák szerinti (9), (18), (26) és (36) képletű intermediereket argininálhoz vagy argininál-utánzó csoporthoz kapcsoljuk, így nyerjük a találmány szerinti vegyületeket. Az 1-4. példákban részletesen ismertetjük az argininál-prekurzorok előállítását, amelyeket a 2-4. ábrák szerinti reakcióknál alkalmazunk. Az 55-57. példákban részletesen ismertetjük azon argininál prekurzorok előállítását, amelyeket akkor alkalmazunk, ha hidrogénezésre érzékeny csoportok van-

nak jelen. A 64-71. példákban bemutatjuk a 3-[3-piperidil-(N-guanidino)]-alaninalt a P1 helyzetben tartalmazó találmány szerinti vegyületek előállítását.

A kémiai kapcsolást előnyösen (például a 2. ábra szerinti (9)-(10) vegyületek vagy 3. ábra szerinti (18)-(19) vegyületek) úgy végezzük, hogy peptidkötést alakítunk ki a szokásos kapcsolószerekkel a szakterületen ismert módon (például Bodanszky N., Peptide Chemistry, 55-73, Springer-Verlag, New York (1988)). A kémiai kapcsolást végezhetjük egy lépéses vagy kétlépéses kapcsolással is. Az egy lépéses kapcsolásnál a két kapcsolandó vegyületet közvetlenül kapcsoljuk. Előnyös kapcsolószerek az egy lépéses kapcsoláshoz a DCC HOBt-vel, EDC HOBt, HBTU vagy TBTU vegyületekkel. A kétlépéses eljárásnál a C-terminális karboxicsoprot aktivált észtere vagy anhidridje az egyik kapcsoló partner, ezt a kapcsolás előtt alakítjuk ki, majd azután kapcsoljuk a másik reagenssel.

Például, mint az a 2. ábrából kitűnik, a (6) képletű vegyület piridingyűrűjének nitrogénatomját alkilezzük, így nyerjük a (7) képletű vegyületet, majd a nitrocsoprotot aminnal redukáljuk, majd ezt reagáltatjuk az  $R_1-S(O)_2-Cl$  képletű szulfonil-kloriddal, így nyerjük a (8) képletű vegyületet,  $R_1$  jelentése a fenti. A (8) képletű etilésztert vizes nátrium-hidroxidos kezeléssel metanolban távolítjuk el, így nyerjük a (9) képletű karbonsavat. Ezt a vegyületet kapcsoljuk az  $N^g$ -nitro-argininál-etil-ciklol-HCl sóhoz karbodiimiddal, így kapjuk a (10) képletű vegyületet. A 6-alkilezett piridilvegyületeket a 11-19. példák szerint állítjuk elő. A (10) képletű vegyületet hidrogéngázzal hidrogénezzük szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében, így nyerjük az

N<sup>g</sup>-nitrocsoport eltávolításával a (11) képletű vegyületet, majd ezt vizes savval hidrolizálva nyerjük a (12) képletű vegyületet.

A 3. ábrán bemutatjuk a találmány szerinti pirimidinl-  
-vegyületek előnyös előállítási reakcióját. A 21-29. példákban ismertetjük ezt a reakciót. A (14) képletű pirimidint allil-  
-bromiddal alkilezzük, majd az észtert nátrium-hidroxiddal metanolban hidrolizáljuk, így nyerjük a (15) képletű 1-allil-  
-pirimidont. Ezt a vegyületet ezután trietil-aminnal és difenil-  
-foszforil-aziddal kezeljük, így nyerjük az acil-azidot, amely a Curtius átrendeződésen megy keresztül. t-butanollal való reakció során képződik a BOC-védett 5-amino-pirimidon ((16) vegyület). Savas kezeléssel eltávolítjuk a BOC csoportot, az amint ezután alkilszulfonil-kloriddal reagáltatjuk, így nyerjük a (17) vegyületet, ezt ezután három lépésben oxidáljuk, így nyerjük a (18) vegyületet, amelyet az előzőekben ismertetett módon kapcsolunk.

A 9. ábrán egy másik előnyös előállítási eljárást mutatunk be a (18) képletű kiindulási vegyület előállítására. A (18) képletű vegyület ezen előállítási módját a 102-107. példákban ismertetjük.

A 4. ábrán a találmány szerinti uracilvegyületek előnyös előállítási módját ismertetjük. Ezt az eljárást részletesen a 41-54. példák mutatják be. Mint az a 4. ábrából kitűnik, a (22) képletű 5-nitrouracil-vegyületet 1,1,1,3,3,3-hexametil-  
-diszalizánnal és klór-dimetil-szilánnal reagáltatjuk, így nyerjük az 5-nitrouracil-(trimetil-szilil)-étert, amelyet ezután bróm-metil-  
-metiléterrel reagáltatunk a (23) képletű metoxi-metil-uracil előállítására. Ezt a vegyületet ezután etil-bróm-acetáttal reagáltatva

nyerjük a (24) képletű etil-uracilil-acetátot. A nitrocsoportot ezután amincsoporttá redukáljuk hidrogéngázzal szénhordozós palládium jelenlétében. A kapott amint 2,4,6-kollidinnel és  $R_1S(O)_2Cl$  vegyülettel reagáltatjuk, így nyerjük a (25) képletű amidot. Az etilésztert a (26) képletű savvá nátrium-hidroxiddal metanolban való kezeléssel alakítjuk át. A (26) képletű savat ezután az  $N^{\beta}$ -nitro--argininál-etil-ciklol-hidrokloridsóval kapcsoljuk (1-4. példa szerint előállított vegyület). A kapott (27) adduktumról ezután a védőcsoportokat eltávolítjuk hidrogéngázzal való kezeléssel szénhordozós palládium jelenlétében etanol, ecetsav és víz keverékében. A (18) vegyületet 3 n sósavval hidrolizáljuk, majd HPLC-vel tisztítjuk 0,1%-os trifluor-ecetsavat tartalmazó oldószerrel, így nyerjük a (29) argininált.

A 10. ábrán egy másik eljárást mutatunk be a (26) képletű 4. ábra szerinti kiindulási vegyület előállítására. A (26) vegyület ezen másik előállítási módszerét részletesen a 108-111. példák mutatják be.

Az 5. ábrán egy előnyös reakciót mutatunk be a találmány szerinti vegyületek előállítására, amelyek a P4 helyzetben hidrogénezésre érzékeny csoportot tartalmaznak. Ennél az eljárásnál az L-argininál rész védésére di-N-terc-butoxi-karbonil-védőcsoportot alkalmazunk. A vázlat szerint a hidrogénre érzékeny rész alkenil-karbamát. Ezt az eljárást az 55-63. példák mutatják be részletesen, ezekben hexafluor-foszforsavat alkalmazunk a BOC védőcsoport eltávolítására. Ez az általános módszer alkalmazható más egyéb hidrogénre érzékeny vegyületek előállítására is.

Mint azt az 58. példában leírjuk, a (33) képletű 3-nitro-2-hidroxi-piridint nátrium-hidriddel, majd terc-butyl-brómacetáttal kezeljük, így nyerjük a (34) vegyületet. A (34) vegyület nitrocsoportját aminná redukáljuk hidrogéngázzal szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében végzett kezeléssel. Az amint allil-klór-hangyasavészterrel kondenzáljuk nátrium-hidrogén-karbonát jelenlétében, így nyerjük a (35) vegyületet. A (35) vegyület terc-butyl-csoportját trifluor-ecetsavas kezeléssel távolítjuk el, így kapjuk a (36) vegyületet. Az alfa-N-terc-benziloxi-karbonil-omega,omega'-di-N-terc-butoxi-karbonil-arginint acetonitrilben oldjuk, majd hidroxibenzotriazol és 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-HCl sóval kezeljük, így nyerjük az alfa-N-benziloxi-karbonil-omega,omega'-di-N-terc-butoxi-karbonil-L-arginin-laktámot. A (30) laktámot megnyitjuk  $\text{LiAlH}_4$  tetrahidrofurános oldatával való kezeléssel  $-70^\circ$ -on, így nyerjük a (31) alfa-N-benziloxi-karbonil-omega,omega'-di-N-terc-butoxi-karbonil-L-argininált. Ezt az aldehidet dietil-acetál formában védjük etanollal és sósavval való kezeléssel. Az N-benziloxi-karbonil-védőcsoport eltávolítását hidrogéngázzal szénhordozós palládium jelenlétében való kezeléssel végezzük, így nyerjük a (32) képletű omega,omega'-di-N-terc-butoxi-karbonil-L-argininál-acetál-HCl-sót. Ezt a védett L-Argininál részt ezután kapcsolhatjuk a kívánt karbonsavhoz, mint az a 36. ábrából kitűnik. Ezt N-hidroxi-benzotriazol és 1-etil-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-HCl-sóval végzett kezeléssel végezzük. A dietil-acetált és a di-OC védőcsoportokat hexafluor-foszforsav acetonitriles oldatával való kezelésével

távolítjuk el 0°-on. A reakciót úgy állítjuk le, hogy a pH-t pH=4 értékre beállítjuk 2,5 mólos vizes nátrium-acetáttal. Preparatív HPLC-vel nyerjük a kívánt (38) szubsztituált L-argininál trifluor-acetát-sóját, a tisztításhoz 0,1% CF<sub>3</sub>COOH 10-40%-os vizes acetonitriles oldatát alkalmazzuk.

Bizonyos vegyületek előállításához, amelyek hidrogénezésre érzékeny csoportokat tartalmaznak, előnyös, ha a hidrogéngáz és szénhordozós palládiumkatalizátor alkalmazását elkerüljük. Egy másik előnyös módszer a találmány szerinti vegyületek előállítására, amelyek hidrogénre érzékeny csoportokat tartalmaznak, így például alkenil- vagy arilcsoportokat, amelyek halogén-atommal, ciano-, nitro- vagy S-Z<sub>1</sub> csoporttal vannak szubsztituálva, ha bór-trisz(trifluor-acetátot), B(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>3</sub> vegyületet alkalmazunk, így hasítjuk az arginincsoport N<sup>ε</sup>-nitrocsoportját. A reagens előállítását BBr<sub>3</sub> és CF<sub>3</sub>COOH reagáltatásával állítjuk elő diklór-metánban 0°-on. A reagens kereskedelmi forgalomban is beszerezhető. Általában az N<sup>ε</sup>-nitro-vegyületet bór-trisz(trifluor-acetáttal) kezelik trifluor-ecetsavban 0°-on (Fieser M. és Fieser L.F., Reagents for Organic Synthesis, 46, John Wiley & Sons, New York (1984); Pless J. és Bauer W. Angew. Chem. Internat. Ed. 12, 147 (1973)).

Egy előnyös reagens továbbá a nitrocsoport szelektív hasításához a titán-triklorid. Ez a reagens kereskedelmi forgalomban beszerezhető. Az N<sub>g</sub> nitrovegyületet titán-trikloriddal vizes etanolban kezeljük, amely ammónium-acetát puffert tartalmaz, majd a keveréket levegőn dimetil-szulfoxid hatásának tesszük ki

(Freidinger R.M., Hirschmann R. és Veber D.F. J. Org. Chem., 43, 4800 (1978)).

A 7. ábrán bemutatjuk az előnyös reakciót az olyan vegyületek előállítására, amelyek képletében X jelentése vegyértékkötés. Ezt a reakciót részletes a 83-88. példákban mutatjuk be.

Mint az a 7. ábrából kitűnik, a (7) piridon vegyület nitrocsoportját hidrogéngázzal redukáljuk szénhordozós palládium jelenlétében. A kapott amint ezután Boc csoporttal védjük, az így kapott, védett (39) vegyületet ezután nátrium-hidriddel kezeljük, majd  $R_1$ -jodiddal alkilezzük, ahol  $R_1$  jelentése a fentiekben megadott. Az etilésztert a (40) savvá nátrium-hidroxiddal való kezeléssel alakítjuk, ezt a savat ezután a 4. példa szerinti vegyülethez kapcsoljuk standard kapcsolási módszerrel, ehhez 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidrokloridsót 1-hidroxi-benzotriazol-monohidrátot és N-metil-morfolint alkalmazunk, így nyerjük a (41) vegyületet. Az  $N^{\beta}$ -nitrocsoportot katalitikus hidrogénezéssel távolítjuk el szénhordozós palládiumkatalizátoron, így kapjuk a (42) vegyületet. A Boc védőcsoport eltávolítását és az argininál felszabadítását sósavas kezeléssel végezzük, majd ezután nátrium-acetátos kezelést alkalmazunk. A HPLC tisztítást 0,1%-os trifluor-ecetsavval végezzük, így kapjuk a 7. ábra szerinti (43) végterméket.

A 8. ábrán egy másik reakciót mutatunk be a 16. példa szerinti intermedier előállítására. A 91-96. példákban egy másik szintetikus módozatot mutatunk be.

A 11. ábrán bemutatunk egy előnyös reakciót a 6-szubsztituált piridonok előállítására, ezeket részletesen a 97-101. példákban írjuk le.

A 12. ábrán egy előnyös reakciót mutatunk be a 4-(hidroxil-szubsztituált)-alkil- vagy aralkil-piridonok előállítására, ezeket részletesen a 113-115. példákban írjuk le.

A 13. ábrán bemutatunk egy előnyös reakciót egy találmány szerinti előnyös vegyület a [3-(2-fluor-benzilszulfonil)-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridin]-acetil-L-argininal előállítására, ezt részletesen 135-143. példában írjuk le. Az átlagos kihozatal a (83) vegyületre 19%.

A találmány oltalmi körébe tartozik a 3-nitro-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetát vegyületek a gyűrű 4-helyzetében való alkilezési eljárása is, ennél az eljárásnál

(a) a vegyületet egy cinksó és egy alkil-Grignard vegyület oldatával egyesítjük vízmentes körülmények között, így nyerjük a 3-nitro-2-oxo-4-alkil-1,2,3,4-dihidropiridil-acetát intermediert,

(b) ezt az intermediert egy oxidálószerrel érintkeztetjük, és

(c) kinyerjük 4-alkil-3-nitro-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetát terméket.

Ez a módszer egy hatásos eljárás az intermedier előállítására, amelyet a 6-tagú heterociklusos, a 4-helyzetben alkilcsoportot és a 3-helyzetben nitrocsoportot tartalmazó vegyületek előállítására alkalmazunk. Ilyen vegyületeket mutatunk be a 134. példában.

Az (a) lépésnél alkalmazott cinksó lehet cink-klorid, cink-bromid, vagy cink-jodid. Előnyösen cink-kloridot vagy cink-bromidot, különösen előnyösen cink-kloridot alkalmazunk.

Az alkil-Grignard reagenst fém magnézium és egy alkil-aril-bromid, -klorid vagy -jodid reagáltatásával állítjuk elő. A magnézium beépül a halogén és a szénkötés közé, így nyerjük a Grignard reagenst. E találmány szerinti megoldás szerint az (a) lépés szerinti alkil-Grignard vegyületet a kiindulási vegyület  $R_1$  csoportján szintetizáljuk. Az előnyös alkil-Grignard vegyület a 3-fenil-propil-magnézium-bromid.

Az (a) lépést úgy végzzük, hogy a vegyületet és a cinksót egyesítjük, majd hozzáadjuk az alkil-Grignard vegyületet vagy eljárhatunk úgy is, hogy a cinksót és a Grignard vegyületet egyesítjük, majd ehhez adagoljuk a kiindulási vegyületet. Az előnyös módszernél a vegyületet és a cinksót egyesítjük, majd ezután adagoljuk az alkil-Grignard vegyületet.

A (b) lépés szerinti oxidációnál oxidálószerként például oxigént, katalitikus reoxidált palládiumot, diklór-diciano-kinont, xilénekben a visszafolyatás hőmérsékletén vagy palládium-acetátot meleg THF-ben alkalmazunk. Az előnyös oxidálószer a palládium-acetát meleg THF-ben.

A 127-129. példákban leírjuk az előnyös módszereket 3-nitro-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetát alkilezésére a gyűrű 4-helyzetében, ennél a módszernél

(a) a vegyületet cink-kloriddal egyesítjük, majd hozzáadjuk az alkil-Grignard vegyületet vízmentes körülmények között, így nyerjük a 3-nitro-2-oxo-4-alkil-1,2,3,4-dihidropiridil-acetát intermediert,

(b) az intermediert palládium-acetáttal érintkeztetjük meleg THF-ben, és

(c) kinyerjük a 4-alkil-3-nitro-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetát terméket.

A 129. példa szerinti vegyület kiindulási vegyület, például a 134. példa szerinti vegyületek előállításánál.

Ennél az előnyös kiviteli formánál a 3-nitro-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetát vegyület t-butil[3-nitro-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetát és a 4-alkil-3-nitro-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetát termék pedig t-butil[3-nitro-2-oxo-4-(3-fenil-propil)-1,2-dihidropiridil]-acetát.

A találmány oltalmi körébe tartozik továbbá a 3-nitro-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetát vegyület alkilezése a 4-helyzetben, ennél az eljárásnál

(a) egy cinksó és egy alkil-Grignard vegyület oldatát érintkeztetjük vízmentes körülmények között, így nyerjük a 3-nitro-2-oxo-4-alkil-1,2,3,4-dihidropiridil-acetát intermediert,

(b) a kapott intermediert egy redukálószerrel érintkeztetjük, és

(c) kinyerjük a 4-alkil-3-nitro-2-oxo-1,2-piperidil-acetát terméket.

Ez az eljárás egy hatásos módszer az olyan vegyületek előállításánál alkalmazásra kerülő inermedierek előállítására, amelyek 6-tagú heterociklusos csoportot tartalmaznak, amelyeknél a 4-helyzetben alkil- és a 3-helyzetben aminocsoport van.

A fenti (a) lépésnél alkalmazott cinksó lehet cink-klorid, cink-bromid vagy cink-jodid, előnyösen cink-kloridot vagy cink-bromidot, különösen előnyösen cink-kloridot alkalmazunk.

Az (a) lépés szerinti alkil-Grignard vegyületet olyan kiindulási vegyületből szintetizáljuk, amely fentiek szerinti R<sub>1</sub> cso-

portot tartalmaz. Az előnyös alkil-Grignard vegyület a 3-fenil-propil-magnézium-bromid.

Az (a) lépést végezhetjük úgy, hogy a vegyületet és a cinksót egyesítjük, majd ezután adagoljuk az alkil-Grignard vegyületet, de eljárhatunk úgy is, hogy a cinksót és a Grignard vegyületet egyesítjük, majd ezután adagoljuk a vegyületet. Előnyösen először a vegyületet és a cinksót egyesítjük, majd ezután adagoljuk az alkil-Grignard vegyületet.

A (b) pont szerinti redukciós lépésnél redukálószerként előnyösen hidrogént alkalmazunk.

A találmány szerinti eljárás egy előnyös kiviteli formájánál 3-nitro-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetát vegyületet alkilezünk a gyűrű 4-helyzetében oly módon, hogy

(a) a vegyületet cink-kloriddal egyesítjük, majd hozzáadjuk vízmentes körülmények között az alkil-Grignard vegyületet, így nyerjük a 3-nitro-2-oxo-4-alkil-1,2,3,4-dihidropiridil-acetát intermediert,

(b) az intermediert hidrogénnel érintkeztetjük, és

(c) kinyerjük a 4-alkil-3-amino-2-oxo-1,2-piperidil-acetát terméket.

### **3. Előnyös vegyületek kiválasztása**

Az előnyös vegyületeket azon képességük alapján vizsgáljuk, hogy gátolják a következőket vagy ezek közül bizonyosakat: trombin, Xa faktor, plazmin, rekombináns szövet plazminogén aktivátor (rt-PA), aktivált protein C (aPC), kimotripszin és tripszin. Bizonyos előnyös vegyületeket azon az alapon különböztetünk meg, hogy képesek gátolni a trombint, míg lényegesen nem gátolják a következőket vagy ezek közül

némelyiket: Xa faktor, plazmin, t-PA, aPC, kimotripszin és tripszin. A trombinnal és más egyéb enzimmel kapcsolatban a kifejezés "lényegesen nem gátolják" azt jelenti, hogy az  $IC_{50}$  (vagy  $K_i$ ) érték a plazminra, t-PA-ra, aPC-re, kimotripszinre és tripszinre nézve egy adott vegyület esetén nagyobb vagy egyenlő, mint a trombinra meghatározott  $IC_{50}$  (vagy  $K_i$ ) érték.

A találmány szerinti vegyületeket egy pufferban oldjuk olyan mennyiségben, hogy a vizsgálati koncentráció 0-100  $\mu\text{mol}$  legyen. A vizsgálatoknál a trombin, Xa faktor, plazmin, t-PA, aPC, kimotripszin, és tripszin vizsgálatához egy kromogén szintetikus szubsztrátumot adagolunk az oldathoz, amely a vizsgálandó vegyületet és a kívánt enzimet tartalmazza és az enzim maradék katalitikus aktivitását spektrometrikusan határozzuk meg. A találmány szerinti vegyületek  $IC_{50}$  értékét az adott specifikus enzim által okozott szubsztrátum átalakulás sebességéből határozzuk meg. Hasonlóképpen, a találmány szerinti vegyületek  $K_i$  értékét, az adott specifikus enzim különböző koncentrációi által okozott szubsztrátum átalakulás sebességéből határozzuk meg. A  $K_i$  érték azon vegyület koncentráció, amely 50%-os mértékben gátolja a szubsztrátum átalakulás sebességét. Az A és B példákban bemutatjuk az in vitro vizsgálatokat, amelyeket a találmány szerinti vegyületek kiválasztásánál alkalmaztunk.

Bizonyos előnyös találmány szerinti vegyületek  $K_i$  értéke 0,001-200 nmól közötti érték a trombin vizsgálatnál. A különösen előnyös vegyületek  $K_i$  értéke 0,001-50 nmól közötti érték. Az egészen különösen előnyös vegyületek  $K_i$  értéke 0,001-10 nmól.

Bizonyos előnyös találmány szerinti vegyületek  $IC_{50}$  értéke, az Xa faktor, plazmin, t-PA, aPC, kimotripszin és tripszin esetén legalább 10-szeresen nagyobb, mint a trombinra meghatározott  $IC_{50}$  érték. A különösen előnyös vegyületek  $IC_{50}$  értéke az Xa faktor, plazmin, rt-PA, aPC, kimotripszin és tripszin esetén 20-100 000-szer nagyobb, mint a trombinra meghatározott  $IC_{50}$  érték. A még előnyösebb vegyületeknél az  $IC_{50}$  érték az Xa faktor, plazmin, rt-PA, aPC, kimotripszin és tripszin esetén 100-1 000 000-szor nagyobb, mint a trombinra meghatározott  $IC_{50}$  érték. Abban az esetben, ha a találmány szerinti vegyületek  $IC_{50}$  értéke az Xa faktor, plazmin, rt-PA, aPC, kimotripszin vagy tripszin enzimekkel kapcsolatban nagyobb, mint a vegyület vizsgált legmagasabb koncentrációja, az  $IC_{50}$  értékre a vegyület legmagasabb koncentrációját adjuk meg.

A B példában bemutatunk továbbá egy módszert azon találmány szerinti vegyületek meghatározására és kiválasztására, amelyek nagyobb mértékben gátolják az Xa faktor, plazmin, t-PA, aPC, kimotripszin és tripszin enzimeket mint a trombint és így ezen proteázok inhibitoraként alkalmazhatók.

#### **4. Gyógyszerkészítmények**

A találmány oltalmi körébe tartoznak a gyógyszerkészítmények, amelyek a találmány szerinti vegyületeket terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazzák gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval együtt.

A találmány szerinti vegyületek terápiásan hatásos mennyisége függ az adagolás módjától, a kezelt emlős fajtájától, az adott emlős bizonyos fizikai jellemzőitől. Ezen faktorok, valamint összefüggésük ismert a gyógyászati területen jártas szak-

ember számára. A gyógyszerek mennyiségét és az adagolás módját úgy lehet beállítani, hogy a kívánt optimális hatásosságot érjük el, de ez a mennyiség függ például a testtömegtől, az étrendtől, az egyidejűleg alkalmazott kezelésektől, valamint más egyéb, a szakember számára ismert körülménytől.

A találmány szerinti vegyületek terápiásan hatásos mennyisége széles határok között változhat és függ a kívánt hatástól és a terápiás indikációtól. Általában a dózis 0,01 mg/kg és 100 mg/kg, előnyösen 0,01 és 10 mg/kg közötti érték.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményeknél felhasználható gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagok a szakterületen ismertek és például a következő irodalmi helyen vannak ismertetve: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A.R. Gennaro szerk. 1985). Így például alkalmazhatunk steril sóoldatot vagy foszfáttal pufferolt sóoldatot fiziológiai pH értéknél. A készítmények tartalmazhatnak konzerválószereket, stabilizátorokat, színező- és ízanyagokat is. Így például konzerválószerként nátrium-benzoátot, szorbinsavat és p-hidroxi-benzoésav észetereket alkalmazhatunk. Továbbá, antioxidánsokat és szuszpendálószereket is alkalmazhatunk (lásd a fenti hivatkozást).

A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket kialakíthatjuk tabletták, kapszulák vagy elixírek formájában orális adagoláshoz, kúpok formájában rektális adagoláshoz, steril oldatok és szuszpenziók formájában injekció formájában történő adagoláshoz, stb. A dózist és az adagolást módját a optimális hatás eléréséhez alakítjuk, de ezek értéke számos faktortól, így például testtömegtől, étrendtől, egyidejűleg alkalmazott más kezeléstől,

valamint más egyéb, a szakember számára ismert faktortól is függ.

Ha az adagolást parenterálisan, így például intravénásan végezzük naponta, az injekciózható készítményt a szokásos formákban alakítjuk ki, így vagy folyékony oldatok vagy szuszpenziók formájában, szilárd formában, amely alkalmas a felhasználás előtt oldattá vagy szuszpenzióvá alakításra vagy emulzió formájában. Alkalmas excipiensek például a víz, sóoldat, dextróz, mannit, laktóz, lecitin, albumin, nátrium-glutamát, cisztein-hidroklorid vagy más hasonlók. Továbbá, kívánt esetben az injekciózható gyógyszerkészítmény tartalmazhat még kis mennyiségben nem toxikus kiegészítő anyagokat, így például nedvesítőszereket, pH-puffereket és más hasonlókat. Kívánt esetben abszorpciót fokozó készítményeket (például liposzómát) is kialakíthatunk.

### **5. Alkalmazás és módszerek**

A találmány szerint előállított és kiválasztott vegyületek hatásos trombin inhibitorok in vitro és in vivo. Így például ezek a vegyületek alkalmasak in vitro diagnosztikai reagensként a vérögösödésének megakadályozására és in vivo gyógyszer hatóanyagként emlősöknél trombózis megelőzésére, gátlására és/vagy gyengítésére, amely emlősöknél abnormálistól trombózisos tünetek várhatók.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók in vitro diagnosztikai szerként vérvételi csövekben rögzösödés, csomósodás megakadályozására. A csiszolatos vizsgálócsőben vákuum van, amelynek segítségével a véna punkcióval levett vért a csőbe lehet szivattyúzni a szakterületen ismert módon (Kasten B.L., Spe-

cimen Collection, Laboratory Test Handbook, 2. kiadás, Lexi-Comp Inc., Cleveland, 16-17 (szerk. Jacobs D.S. és mtársai, 1990). Az ilyen vákuum csövek mentesek lehetnek alvadásgátló adalékoktól, ebben az esetben ez alkalmas emlős szérumnak a vértől való elválasztására. Más esetben tartalmazhatnak alvadásgátló adalékokat (így például heparinsókat, EDTA sókat, citrátsókat vagy oxalátsókat), ilyen esetben alkalmasak az emlős plazma vértől való elválasztására. A találmány szerinti vegyületek hatásos trombin-gátlók és mint ilyenek, adagolhatók a vérgyűjtő csövekbe emlősöknél a levett vér alvadásának gátlására.

A találmány szerinti vegyületeket alkalmazhatjuk önmagukban vagy más találmány szerinti vegyületekkel vagy más egyéb alvadásgátlókkal kombinációban a vérgyűjtő csövekben. A csövekbe adagolt mennyiség olyan, hogy gátolja a csőben lévő, emlősöktől származó vér alvadását. A csövekbe a vegyületek adagolását végezhetjük bármilyen, a szakterületen ismert módszerrel, így például adagolhatjuk folyékony vagy szilárd készítmények formájában, vagy folyékony készítményként, amelyeket szilárd formává lifolizáltunk. A találmány szerinti vegyületeket a vérgyűjtő csövekbe olyan mennyiségben adagoljuk, hogy ha 2-10 ml emlősöktől származó vérrel kombináljuk, a vegyület koncentrációja elegendő legyen az alvadás gátlására. A kívánt koncentráció általában például 1-10 000 nmól közötti érték, előnyösen 10-1000 nmól közötti érték.

A találmány szerinti vegyületek alkalmasak hatóanyagként emlősöknél trombózis megelőzésére, gátlására és/vagy enyhítésére.

sére, amely emlősöknél az abnormális trombózis tünetei fennállnak.

Az abnormális trombózis tünetei a szakterületen jól ismertek és ezek érinthetik az emlősök artériás és vénás érrendszerét egyaránt. A koronáriás artériás érrendszerrel kapcsolatban az abnormális trombózist (trombusok képződését) az jellemzi, hogy meghatározott atheroszklerotikus plakkok összeomlanak és ez a fő kiváltó oka az akut myocardialis infarktusnak és az instabil anginának, továbbá jellemző az elzáró koronáriás trombus képződés, ami vagy trombolitikus terápiából vagy perkután transzluminális koronáriás angioplasztikából (PTCA) származik. A vénás érrendszerrel kapcsolatban az abnormális trombózis tüneteit olyan betegeknél észlelik, akik alsó végtagi nütéten vagy a hasi területen végzett műtéteken mennek keresztül és ezeknél gyakran alakul ki trombus képződés a vénás érrendszerben, ami csökkentett véráramot eredményez az érintett végtagokban és hajlamosít a tüdőembóliára. Az abnormális trombózist jellemzi továbbá a disszeminált intravaszkuláris koagulopátia, amely általában mindegyik vaszkuláris rendszerben előfordul szeptikus sokk alatt bizonyos virális fertőzéseknel és ráknál, továbbá jellemzők rá olyan tünetek, amelynél a koagulációs faktor és a szisztémás koaguláció gyors pusztulása következik be, ami az életveszélyes trombusok kialakulását eredményezi a mikro-érrendszer teljes egészében és ez szerteágazó szervkárosodáshoz vezet.

A találmány szerinti vegyületek és gyógyszerkészítmények alkalmazhatók emlősöknél az abnormális trombózis tüneteivel kapcsolatos állapotok kezelésére, ennél az emlősnek valamely

találmány szerinti vegyület vagy gyógyszerkészítmény terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

A találmány szerinti vegyületeket vagy gyógyszerkészítményeket *in vivo* adagoljuk emlősöknek, előnyösen embereknek. Az *in vivo* adagolásnál a vegyületeket vagy gyógyszerkészítményeket különböző módon adagolhatjuk, így orálisan, parenterálisan, intravénásan, szubkután, intramuszkulárisan, kolonálisan, rektálisan, nazálisan vagy intraperitoneálisan a különböző készítmény formák alkalmazásával. Az adagolást előnyösen parenterálisan, így intravénásan végezzük. Az adagolást végezhetjük azonban előnyösen még orálisan, így például tabletták, kapszulák vagy elixírek formájában naponta.

A találmány szerinti vegyületeket vagy gyógyszerkészítményeket adagolhatjuk önmagukban vagy egy másik találmány szerinti vegyülettel kombinációban vagy más terápiás vagy *in vivo* diagnosztikai szerrel kombinációban.

A gyógyászat területén jártas szakember számára nyilvánvaló, hogy a "terápiásan hatásos mennyiség" egy adott találmány szerinti vegyületre vagy gyógyszerkészítményre függ a beteg korától, tönegétől és különösen az alkalmazott vegyülettől, az adagolás módjától és a kívánt hatástól. Miután ezek a faktorok, valamint ezek összefüggése a mennyiség megállapítására a gyógyászati területen ismert, a mennyiség meghatározása a kívánt eredmény elérésére, a trombózis megakadályozásánál a szakterületen jártas szakember köteles tudásához tartozik. Általában a vegyületek vagy gyógyszerkészítmények adagolását alacsony dózissal kezdjük, majd a dózist addig emeljük, amíg a kívánt hatást a trombózis *in vivo* gátlásában elérjük és ezt a mennyisé-

get határozzuk meg mint terápiásan hatásos mennyiséget. A találmány szerinti vegyületek esetén önmagukban vagy gyógyszerkészítmény részeként ez a dózis általában kb. 0,01 mg/kg és 100 mg/kg testtömeg, előnyösen 0,01 és 10 mg/kg testtömeg közötti érték.

A találmány jobb megértése érdekében mutatjuk be a következő példákat. A példák azonban semmiképpen sem korlátozó jellegűek és minden változtatás most vagy a későbbiekben, amely a szakember tudásához tartozik, az oltalmi körbe esik.

### **1. példa**

#### **N-alfa-t-butoxi-karbonil-N<sup>ε</sup>-nitro-L-arginin-laktám**

#### **((1) képletű vegyület)**

2 g (6,3 mmól) N-alfa-t-butoxi-karbonil-N<sup>ε</sup>-nitroarginint feloldunk 100 ml tetrahidrofuránban 50°C-ra való melegítés közben. Az oldatot ezután hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, hozzáadunk 0,84 ml (6,9 mmól) N-metil-piperidint és a kapott oldatot jégfürdővel lehűtjük. Ezután 0,83 ml (6,3 mmól) izobutil-kloroformátot adagolunk és a keveréket 0°-on 6 órán át keverjük, majd a keverést 18 órán át folytatjuk, miközben a jéget a Dewar edényben hagyjuk felolvadni 1 éjszakán át. Az oldószert ezután vákuumban eltávolítjuk, a kapott nyers terméket 20%-os etil-acetát/diklór-metánban (10 ml) feloldjuk, falsh kromatográfiával tisztítjuk 3x5 cm méretű szilikagél oszlopon 20%-os etil-acetát/diklór-metán eluens alkalmazásával. 125 ml eluátumot gyűjtünk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így 1,39 g (74%) cím szerinti vegyületet nyerünk fehér hab formájában.  $R_f=0,44$  (szilikagél, 5% izopropanol diklór-metánban). Az izobutanol szennyezésként jelen van. A vegyületet még tovább

tisztítjuk diklór-metán/hexán vagy etanol/víz elegyből való átkristályosítással.

## **2. példa**

### **N-alfa-t-butoxi-karbonil-N<sup>g</sup>-nitro-L-argininál**

#### **((2) képletű vegyület)**

##### **(a) 1. eljárás**

3,8 ml (3,8 mmól) 1 mólos tetrahidrofurános LiAlH<sub>4</sub> oldatot keverés közben jégfürdőn lehütünk, hozzáadunk 0,43 ml (3,8 mmól) 5 ml tetrahidrofuránban oldott etil-acetátot cseppenként, majd az oldatot 30 percen át 0°-on keverjük, így nyerjük az LiAlH<sub>2</sub>(OEt)<sub>2</sub> vegyületet.

A kapott vegyület oldatához ezután keverés közben cseppenként 5 ml tetrahidrofuránban oldott 0,92 g (3,1 mmól) 1. példa szerinti vegyületet adagolunk. 30 perc elteltével a reakciót megállítjuk 1 n HCl/tetrahidrofurán (2 ml 1:1 arányú keverék) adagolásával. Ezután 20 ml 1 n sósavat adunk, az oldatot háromszor 20-20 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, 5 ml vízzel, 5 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és kétszer 5-5 ml sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így 0,94 g (100%) cím szerinti vegyületet nyerünk szürkésfehér, szilárd anyag formájában.

##### **(2) 2. eljárás**

A cím szerinti vegyületet egy másik módszerrel az alábbiak szerint állítjuk elő.

Egy 12 literes, négy-nyakú gömblombikot, amely egy keverő berendezéssel van ellátva, lánggal erőteljes nitrogénáramban megszáritunk, majd miután a lombik lehűlt, beadagolunk 120 g

(376 mmól) 1 ekvivalens N-alfa-t-butoxi-karbonil-N<sup>ε</sup>-nitro-L-arginint nitrogénatmoszférában, majd hozzáadunk 6 l vízmentes tetrahidrofuránt (Aldrich, biztonsági zár) egy kanülön keresztül. A lombikot ezután hőmérővel ellátjuk, a kapott szuszpenziót 50°-ra melegítjük egy égővel keverés közben, majd a reakciókeveréket 5°-ra lehűtjük jégfürdővel és tovább hűtjük -5°-ra jég/aceton fürdővel.

Azon idő alatt, míg az oldat eléri a -5°C hőmérsékletet, kimérünk 36,66 g (376 mól, 1 ekvivalens) N-metil-O-metil-hidroxi-amin-hidrokloridot és egy 500 ml-es lombikban 300 ml diklór-metánban szuszpendáljuk. A szuszpenziót nitrogénnel 5 percen át öblítjük, majd 0°-ra lehűtjük, hozzáadunk 46 ml N-metil-piperidint (1 ekvivalens) egy fecskendőn keresztül nitrogénatmoszférában. A keveréket ultrahanggal kezeljük a teljes oldódás/szabad bázis képződés elérésére, majd ismételten 0°-ra hűtjük jégfürdőn nitrogénatmoszférában. A szabad bázis így kapott oldatát később használjuk.

Ha a fenti arginin oldat hőmérséklete a -5°-ot elérte, hozzáadagolunk 45 ml N-metil-piperidint egy fecskendőn keresztül, majd 5 perccel később hozzáadunk ugyancsak egy fecskendőn keresztül 46 ml (0,95 ekvivalens) izobutil-formátot. A kapott oldatot 15 percen át -5°-on kezeljük, majd ezután a fentiek szerinti N-metil-O-metil-hidroxil-amin szabad bázis oldatot adagoljuk 15 perc alatt egy kanülön keresztül. A keverést -5°-on további 1,5 órán át folytatjuk, majd vékonyrétegkromatográfiát végzünk (szilikagél 1:10:90 ecetsav/metanol/diklór-metán), ez kimutatja, hogy a reakció teljesen végbement. A reakciókeveréket ezután még hidegen szűrjük, a sót 400 ml hideg

tetrahidrofuránnal átmoszuk, a szűrletet vákuumban betöményítjük egy forgó bepárló alkalmazásával, így egy sárga habot nyerünk.

A nyers intermediert ezután 300 ml diklór-metánban feloldjuk és egy szilikagél töltetű oszlopra adagoljuk (70-230 mesh, 7x50 cm). Az oszlopot először 2 l diklór-metánnal, majd 2 l 2%-os metanol/diklór-metán oldattal eluáljuk. Ezt követően az eluálást 5% metanol/diklór-metánnal folytatjuk addig, amíg az összes terméket eluáljuk (az eluátumot UV aktivitással ellenőrizzük és öt 1 literes frakciót gyűjtünk, mire az UV aktivitás látható). A tiszta terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, vákuumban betöményítjük és 1 éjszakán át leszivatjuk, így 120,1 g (88%) N-alfa-t-butoxi-karbonil-N<sup>ε</sup>-nitro-L-arginin-(N-metil, N-metoxi-amid)-ot nyerünk világossárga hab formájában. Ezt a habot 300 ml diklór-metánban és 300 ml toluolban oldjuk, az illékony részeket vákuumban eltávolítjuk, így a maradék vizet vagy metanolt is eltávolítjuk.

120,1 g (331,4 mmól) N-alfa-t-butoxi-karbonil-N<sup>ε</sup>-nitro-L-arginin-(N-metil, N-metoxi-amid)-ot feloldunk 2,8 l vízmentes tetrahidrofuránban (Aldrich biztonsági záras) és egy 5 literes, négy-nyakú gömblombikba adagoljuk, ami egy mechanikus keverővel és egy alacsony hőmérséklet mérésére alkalmas hőmérővel van ellátva. Az oldatot -70°-ra lehűtjük szárazjég/aceton fürdővel és hozzáadunk közvetlen kanülön történő átvezetéssel 300 ml 1 mólos LiAlH<sub>4</sub>/tetrahidrofurán oldatot. Ezután további 50 ml 1 mólos LiAlH<sub>4</sub>/tetrahidrofurán oldatot adagolunk egy fecskendőn keresztül (összesen 331 ml). Az adagolás alatt a reakció hőmérsékletét -60° alatt tartjuk. A keveréket 0,5 órán át

-70°-on keverjük, majd a hűtőfürdőt eltávolítjuk, a keveréket hagyjuk lassan 0°-ra melegedni (kb. 2,5 óra). -30°C és -20°C között egy sűrű iszapot nyerünk. Ha a reakció a 0°-ot elérte, kis mennyiségű alikvot részt eltávolítunk és etil-acetát/2 mól kálium-biszulfát között megosztjuk. A szerves fázist vékonyrétegekromatográfiával analizáljuk (szilikagél, etil-acetát).

Ha úgy ítéljük meg, hogy a reakció befejeződött, a keveréket -70°-ra lehűtjük és hozzáadunk egy csepegtető tölcseren keresztül 503 ml 2 mólos kálium-biszulfátot olyan lassan, hogy a keverék hőmérsékletét -30° alatt tartjuk. A hűtőfürdőt eltávolítjuk, a keveréket hagyjuk 0°-ra melegedni kb. 2 óra alatt, miközben fehér csapadék válik ki, ezt leszűrjük. A szilárd anyagot 500 ml hideg tetrahidrofuránnal mossuk, a szűrletet vákuumban forgó bepárlóban betöményítjük addig, amíg a tetrahidrofurán túlnyomó részét eltávolítjuk, a visszamaradó fehér iszap túlnyomó részben vizes. A nyers terméket 1,5 l etil-acetátban oldjuk, 0,2 mólos sósavval mossuk (2x200 ml), a sósavas extraktumot vissza extraháljuk 400 ml etil-acetáttal, a szerves fázisokat egyesítjük és telített nátrium-hidrogén-karbonáttal (2x200 ml) extraháljuk. A hidrogén-karbonát extraktumokat szintén vissza extraháljuk 400 ml etil-acetáttal. A szerves fázisokat egyesítjük, 200 ml sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldatot szűrjük, vákuumban forgó bepárlóban betöményítjük, 1 éjszakán át szivatjuk, így 89 g fehér, szilárd anyagot nyerünk, ez a nyers cím szerinti vegyület. A terméket szilikagélen kromatografáljuk és 0→10% metanol/diklór-metán gradienssel eluáljuk. A nyers frakciókat egyesítjük, betöményít-

jük, így 75 g (74%), cím szerinti vegyületet nyerünk fehér, szilárd anyag formájában.

### 3. példa

#### **N-alfa-t-butoxi-karbonil-N<sup>g</sup>-nitro-L-argininál-etil-ciklol ((3) képletű vegyület)**

41,6 g(0,137 mmól) 2. példa szerinti vegyületet feloldunk 200 ml etanolban és hozzáadunk 1 ml koncentrált sósavat. A reakció lefutását TLC-vel követjük (szilikagél, 10% metanol/diklór-metán), a reakció befejeződésével az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A nyers terméket flash kromatográfiával tisztítjuk (szilikagél 230-400 mesh, 0-10% etil-acetát/diklór-metán). A frakciókat egyesítjük, így 36,88 g (81%) cím szerinti vegyületet nyerünk halványsárga hab formájában.  $R_f=0,62$ , (szilikagél , 5% metanol/diklór-metán).

### 4. példa

#### **N<sup>g</sup>-Nitro-L-argininál-etil-ciklol-hidrokloridsó ((4) képletű vegyület)**

35 g 3. példa szerinti vegyületet feloldunk 500 ml vízmentes etanolban és 0°-on lassan hozzáadunk 500 ml sósavval telített vízmentes etanolt. A kapott keveréket hagyjuk 25°-ra felmelegedni, majd vékonyrétegkromatográfiával ellenőrizzük. Az erősen poláros termék megjelenése a kívánt vegyület. A sósav túlnyomó részét száraz nitrogénáramban eltávolítjuk és a visszamaradó szerves oldószert vákuumban eltávolítjuk. Így 33 g cím szerinti vegyületet nyerünk sárgásfehér szilárd anyag formájában, ezt további tisztítás nélkül alkalmazzuk.

### 5. példa

#### **(3-Nitro-2-oxo-1,2-dihidropiridil)-acetát**

**((5) képletű vegyület)**

4,08 g (0,1 mól) nátrium-hidridet 60%-os ásványi olajas diszperzió formájában 10-10 ml hexánnal háromszor átmosunk és 50 ml dimetil-formamidban szuszpendáljuk. A szuszpenziót ezután keverés közben jégfürdőn lehűtjük, majd hozzáadunk 13 g (0,093 mól) 3-nitro-2-hidroxi-piridint jégfürdővel való hűtés közben kis részletekben 45 perc alatt. Miután az adagolást befejeztük, a keveréket 0°-on 10 percig keverjük, majd a keverést szobahőmérsékleten 30 percen át folytatjuk. A keveréket ezután jégfürdővel visszahűtjük, hozzáadunk 0,75 ml (0,097 mól) bróm-acetátot, majd a keveréket 0°-on 1 órán át, majd szobahőmérsékleten 1,5 órán át keverjük. A keveréket ezután 200 ml etil-acetát és 200 ml víz között megosztjuk, a vizes fázist háromszor 200-200 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, négyszer 100-100 ml vízzel, majd sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (0-20% etil-acetát/diklór-metán), így 15,7 g (75%) cím szerinti vegyületet nyerünk sárga szilárd anyag formájában.  $R_f=0,30$  (szilikagél, 20% etil-acetát/diklór-metán).

**6. példa**

**Etil-(3-[(benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil)-acetát**

**((6) képletű vegyület)**

44,5 g (0,197 mól) 5. példa szerinti vegyületet feloldunk 200 ml metanolban és keverés közben hidrogénezzük 16 órán át 2,25 g (10%) Pd/C katalizátoron ballon nyomás alatt. Ezután a

keveréket celliten átszűrjük egy 600 ml-es frittelt tölcsérrel (5 cm mély) és a mosáshoz etil-acetátot alkalmazunk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, 200 ml etil-acetáttal és 200 ml toluollal hígítjuk, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így 40 g (0,204 mól) nyers etil-(3-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil)-acetátot nyerünk, a kihozatal kvantitatív.

40 g (0,204 mól) etil-(3-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil)-acetátot és 54 ml (0,408 mól) 2,4,6-kollidint felkoldunk 200 ml tetrahidrofuránban jégfürdővel lehűtjük, a kapott oldathoz 200 ml tetrahidrofuránban oldott 38,9 g (0,204 mól) benzolszulfonil-kloridot adunk 50 perc alatt. Az adagolás befejezése után az oldatot 30 percen át 0°-on keverjük, majd 1,2 l etil-acetáttal hígítjuk, 1 n sósavval mossuk, amíg a vizes réteg pH-ja 1 lesz, majd ezután 50 ml vízzel, 100 ml telített nátrium-hidrogén-karbonáttal és kétszer 50-50 ml sóoldattal folytatjuk a mosást. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot kloroformból átkristályosítjuk, így 39 g cím szerinti vegyületet nyerünk. Az anyalúghoz szilikagét adunk, az oldatot keverjük, majd szinterelt üvegszűrőn szűrjük, 50%-os etil-acetát/diklór-metánnal mossuk, az oldószert a szűrletből eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot kloroformból átkristályosítjuk, így további 13 g cím szerinti vegyületet nyerünk. Ily módon összesen 52 g cím szerinti vegyületet nyerünk, kihozatal 75%, barnászínű szilárd anyag formájában.  $R_f=0,32$  (szilikagél, 20% etil-acetát/diklór-metán); o.p.: 48-29°C.

**7. példa**

**[3-[(Benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-  
-ecetsav**

**((7) képletű vegyület)**

50,89 g (0,145 mól) 6. példa szerinti vegyületet 500 ml metanolban szuszpendálunk, lehűtjük 0°-ra, hozzáadunk 327 ml 1 n NaOH-t 10 perc alatt, majd miután az adagolást befejeztük, az oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni kb. 1,5 óra alatt. Az oldat NaOH adagolására homogénné válik. A reakció során csapadék képződik. Az oldószer mennyiségét vákuumban csökkentjük, a visszamaradó anyagot 400 ml vízzel hígítjuk, majd kétszer 150-150 ml etil-acetáttal mossuk. A vizes fázist 2 n sósavval pH=1 értékig megsavanyítjuk, háromszor 200-200 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves extraktumokat egyesítjük, vízzel, majd kétszer sóoldattal mossuk. A termék kikristályosodik. Két egyesített párhuzamos adagból összesen 44,54 g (95%) cím szerinti vegyületet nyerünk szürkésfehér kristályok formájában.  $R_f=0,17$  (szilikagél, 1% ecetsav, 10% metanol/diklór-mnetán), o.p.: 186-187°C.

**8. példa**

**[3-[(Benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-  
-acetil-N<sup>g</sup>-nitro-L-argininál-etil-ciklol**

**((8) képletű vegyület)**

23,3 g (77 mmól) 7. példa szerinti vegyületet, 24,76 g (92 mmól) 4. példa szerinti vegyületet (N<sup>g</sup>-nitrol-L-argininál-etil-ciklol-hidrokloridsó) és 11,79 g (77 mól) N-hidroxi-benztriazolt 400 ml acetonitrilben tartalmazó szuszpenziót lehűtünk 0°-ra és hozzáadunk keverés közben 17,76 g (92 mmól)

1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidrokloridsót (EDC). 30 perc elteltével az oldat közel homogén. Ekkor 25,4 ml (231 mmól) N-metil-morfolint csepegtetünk hozzá, majd miután az adagolást befejeztük, a keveréket szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot 600 ml diklór-metánban oldjuk, 50-50 ml 2 n sósavval (pH=1-ig), vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonáttal, majd sóoldattal mossuk, az extraktumot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A kapott nyers terméket három részletben 600 ml-es frittelt tölcsérben mint oszlopban szilikagélen tisztítjuk (7 cm-es vastagság), így 29,4 g (74%) cím szerinti vegyületet nyerünk. Az analitikai HPLC eredménye:  $t_R=1,28$  perc (20-60%  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 25 ml Vydac C-18 oszlop).  $R_f=0,28$  (szilikagél, 5% etanol/diklór-metán).

### 9. példa

#### **[3-[(Benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]- -acetyl-L-argininál-etil-ciklol-acetátsó**

#### **((9) képletű vegyület)**

5,60 g (11 mmól) 8. példa szerinti vegyületet etanol/ecetsav/víz elegyben (4:1:1, 60 ml) 1,80 g 10%-os szénhordozós palládiumkatalizátor felett hidrogénezünk 4 órán át 20 psi nyomáson. Az oldathoz ezután cellitet adunk, 0,2 mikronos szűrőn átszűrjük, a szilárd anyagot etanol/ecetsav/víz eleggyel mossuk (4:1:1, 60 ml). A szűrlethez 1,80 g 10%-os szénhordozós palládiumot adunk és az oldatot 20-25 psi nyomáson 40 órán át hidrogénezük. Ezután cellitet adagolunk, az oldatot 0,2 mikronos szűrőn szűrjük, és a szilárd anyagot 200 ml vízzel átmoszuk.

Az oldószer mennyiségét 200 ml-re csökkentjük vákuumban, majd 50 ml etil-acetáttal mossuk. Az oldószert a vizes rétegből eltávolítjuk, így a vizes fázist liofilizáljuk, amikor is 4,88 g (85%) cím szerinti vegyületet nyerünk. Analitikai HPLC:  $t_R=9,5$  perc (20-60%  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 25 mm Vyadc C-18 oszlop).

#### **10. példa**

**[3-[(Benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-  
-acetyl-L-argininál-trifluor-acetátsó**

**((10) képletű vegyület)**

4,88 g (9,2 mmól) 9. példa szerinti vegyületet 100 ml 3 n sósavban szuszpendálunk, majd 3 órás kezelés után hozzáadunk 2,5 mól vizes nátrium-acetátot, így a pH-t 3,5-4 közötti értékre beállítjuk, majd a keveréket szűrjük 2 mikronos szűrőn. A szűrletet két részletben preparatív HPLC-vel tisztítjuk (Waters PrePak töltet, Delta-Pak C18, 300 angström oszlop, 0-40% acetonitril/víz, 0,1% trifluor-ecetsav tartalommal). A tiszta frakciókat egyesítjük, így 2,05 g (40%) cím szerinti vegyületet nyerünk. Gyors atombombázásos tömegspektrometriával igazoljuk az elméleti 463 értékű molekulatömeget.

#### **11. példa**

**6-Metil-pirid-2-on-3-karbonitril**

**((11) képletű vegyület)**

46,5 g (860 mmól) nátrium-metoxidot elkeverünk 950 ml éterrel, jégfürdőn lehűtjük és hozzáadunk 86,5 g (800 mmól) acetonból és 59,6 g (800 mmól) etil-formátból álló keveréket 1 óra alatt cseppenként. Miután az adagolást befejeztük, a hűtőfürdőt eltávolítjuk, a keveréket szobahőmérsékleten 1 óra át mossuk, majd az illékony anyagot ledesztilláljuk, az olajfürdő

hőmérséklete maximálisan 60°C. A visszamaradó szilárd anyaghoz 67 g (800 mmól) ciano-acetamidot adagolunk 400 ml vízben, majd 140 mól piperidin-acetátot adagolunk (ezt úgy állítjuk elő, hogy piperidint adunk 8 ml ecetsavból és 20 ml vízből álló oldathoz addig, amíg a pH értéke pH=7 értéket meghaladja). A lombikra ezután egy visszafolyó hűtőt szerelünk és a keveréket 2 órán át visszafolytatás közben melegítjük. A keveréket ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, pH=5-ig megsavanyítjuk ecetsavval, majd 1 éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd ezt követően a keveréket 45 percen át jégfürdőn hűtjük. A kapott sárga, szilárd terméket szűrjük, jeges vízzel négyszer átmoszuk, majd vákuumban 80°-on 1 éjszakán át szárítjuk. Az anyagot ezután 50tf%-os etanolból átkristályosítjuk, így nyerjük a cím szerinti vegyületet sárga, szilárd anyag formájában, mennyisége 52,6 g (49%).  $R_f=0,29$  (szilikagél: 95:5, kloroform/metanol). Gyors atombombázásos tömegspektrometriával igazoljuk az elméleti, 134 értékű molekulatömeget.

## **12. példa**

### **6-Metil-pirid-2-on-3-karbonsav**

#### **((12) képletű vegyület)**

16,9 g 11. példa szerinti vegyületet 63 ml 20 t%-os NaOH-ban szuszpendálunk, majd 140-140°C hőmérsékleten 1 éjszakán át melegítjük egy lezárt edényben. A keveréket ezután lehűtjük, koncentrált sósavval kb. pH=8 értékig megsavanyítjuk, majd háromszor diklór-metánnal extraháljuk. A vizes fázist megsavanyítjuk, így egy sárga, szilárd anyag válik ki, ezt szűrjük, vízzel mossuk, 1 éjszakán át vákuumban kb. 80°-on szárítjuk. Így 15,68 g (81%) száraz cím szerinti vegyületet nyerünk,

ezt nem szükséges már tisztítani. Gyors atombombázásos tömegspektrometriával igazoljuk az elméleti, 153 értékű molekulatömeget.

**13. példa**

**3-Benzil-karbonil-amino-6-metil-pirid-2-on**

**((13) képletű vegyület)**

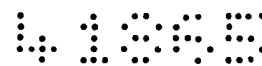
11,8 g (0,077 mól) 12. példa szerinti vegyületet 260 ml dioxánban szuszpendálunk, hozzáadunk 11,3 ml (0,081 mól) trietil-amint cseppenként gyors keverés közben, majd 16,7 ml (0,077 mól) difenil-foszforszulfon-azidot. A kapott szuszpenziót visszafolyatás közben 4 órán át melegítjük, előfűtött 120°C hőmérsékletű olajfürdőn. Ezután 24,1 ml (0,23 mól) benzil-alkoholt adagolunk és 1 éjszakán át keverjük, majd lehűtjük és betöményítjük. A visszamaradó anyagot 600 ml vízben szuszpendáljuk, szűrjük, a szűrőleplenyt 10%-os sósavval kétszer, majd telített nátrium-karbonáttal, majd sóoldattal mossuk. A nyers terméket kromatografáljuk 20-30% etil-acetát/kloroform eleggyel, így nyerjük a cím szerinti vegyületet.

**14. példa**

**Etil-(3-benzil-oxi-karbonil-amino-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1-piridil)-acetát**

**((14) képletű vegyület)**

1,80 g (7 mmól) 13. példa szerinti vegyületet 50 ml vízmentes dimetil-formamidban szuszpendált 0,33 g (8,4 mmól) nátrium-hidridhez adagolunk keverés közben, majd 45 perc elteltével 1,43 g (6,7 mmól) etil-jód-acetátot adagolunk, a keveréket 1 éjszakán át keverjük, majd 300 ml 10%-os sósavval hígítjuk, és háromszor 150-150 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szer-



ves fázist kétszer sóoldattal mossuk, szárítjuk és betöményítjük. Ily módon sárga színű viaszos szilárd anyagot nyerünk, ezt kromatografáljuk (3% etil-acetát/diklór-metán), így 1,28 g (53%) cím szerinti vegyületet nyerünk.  $R_f=0,52$  (szilikagél 5:95=metanol-metán). Gyors atombombázásos tömegspektrometriával igazoljuk az elméleti, 344 értékű molekulatömeget.

### **15. példa**

**Etil-[3-[(benzilszulfonil)-amino]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetát**

**((15) képletű vegyület)**

2,5 g 14. példa szerinti vegyületet 25 ml etanolban feloldunk és keverés közben 0,25 g 10% Pd/C katalizátor felett 5 órán át ballon nyomáson hidrogénezzük. Ezután az anyaghoz cellitet adunk, majd celliten szűrjük és etil-acetáttal mossuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot 20 ml etil-acetáttal és 20 ml toluollal hígítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így nyerjük a nyers etil-(3-amino-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridil)-acetátot.

0,55 g (2,6 mmól) etil-(3-amino-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridil)-acetátot és 1,2 ml (5,2 mmól) 2,4,6-kollidint feloldunk 10 ml tetrahidrofuránban, keverés közben jégfürdőn lehűtjük és hozzáadunk 15 perc alatt 10 ml tetrahidrofuránban oldott 0,5 g (2,6 mmól) benzilszulfonil-kloridot. Miután az adagolást befejeztük, az oldatot további 30 percen át 0°-on keverjük, majd 100 ml etil-acetáttal hígítjuk, 1 n sósavval mossuk (amíg a vizes réteg pH=1 értékű lesz), majd 10 ml vízzel, 10 ml telített nátrium-hidrogén-karbonáttal, majd kétszer 10-10 ml só-

oldattal folytatjuk a mosást. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószert elpárologtatjuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (0:100-20:80 etil-acetát:diklór-metán), így nyerjük a cím szerinti vegyületet.

**16. példa**

**[3-[(Benzilszulfonil)-amino]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-ecetsav**

**((16) képletű vegyület)**

A 7. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet a 15. példa szerinti vegyületből. Egy másik módszert ismertetünk a cím szerinti vegyületet előállítására a 91-96. példákban.

**17. példa**

**[3-[(Benzilszulfonil)-amino]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetil-N<sup>g</sup>-nitro-L-argininál-etil-ciklol**

**((17) képletű vegyület)**

A 8. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet a 16. példa szerinti vegyületből.

**18. példa**

**[3-[(Benzilszulfonil)-amino]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetil-L-argininál-etil-ciklol-acetátsó**

**((18) képletű vegyület)**

A 9. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet a 17. példa szerinti vegyületből.

**19. példa**

**[3-[(Benzilszulfonil)-amino]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetil-L-argininál-trifluor-acetátsó**

**((19) képletű vegyület)**

A 10. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet a 18. példa szerinti vegyületből. A cím szerinti vegyületet előállítására egy másik módszert ismertetünk a 113. példában (C vegyület).

**20. példa**

**Etil-pirimidinn-6(1H)-on-5-karboxilát**

**((20) képletű vegyület)**

10,1 ml (50 mmól) dietil-etoxi-metilén-malonátot és 10,4 g (100 mmól) formamidin-acetátot 10 ml etanolban 24 órán át visszafolyatás közben melegítünk, majd a keveréket hagyjuk 1 éjszaka alatt szobahőmérsékletre lehűlni és 30 ml etil-acetátban és 20 ml 1 n sósavban szuszpendáljuk. A kapott szuszpenziót szűrjük, a szűrőlepenyt 1 n sósavval, majd vízzel, majd etil-acetáttal mossuk, levegőn szárítjuk, így nyerjük a cím szerinti vegyületet szilárd anyag formájában, mennyisége 3,33 g (40%).  $R_f=0,21$  (szilikagél, 10% metanol/diklór-metán); o.p.: 187-188°C.

**21. példa**

**Etil-1-allil-pirimidinn-6(1H)-on-5-karboxilát**

**((21) képletű vegyület)**

4,3 g (26 mmól) 20. példa szerinti vegyületet adagolunk keverés közben 50 ml vízmentes dimetil-formamidban szuszpendált 1,13 g (28 mmól) nátrium-hidridhez. 45 perc letelte után 2,21 ml (26 mmól) allil-bromidot adagolunk, a kapott keveréket 1 éjszakán át keverjük, majd 300 ml 10%-os sósavval hígítjuk és háromszor 150-150 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist kétszer sóoldattal mossuk, majd szárítjuk, a visszamaradó anya-

got szilikagélen kromatografáljuk (0-10% izopropanol/diklór-metán), így nyerjük a cím szerinti vegyületet.

**22. példa**

**1-Allil-pirimidinn-6(1H)-on-5-karbonsav**

**((22) képletű vegyület)**

5 g (0,024 mól) 21. példa szerinti vegyületet 25 ml metanolban szuszpendálunk, jégfürdőn lehűtjük és cseppenként gyors keverés közben hozzáadunk 29 ml (0,029 mól) 1 n NaOH oldatot. 16 óra elteltével az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot 50 ml vízzel hígítjuk, kétszer 15-15 ml etil-acetáttal mossuk, a vizes fázist 2 n sósavval pH=1 értékig megsavanyítjuk, háromszor 50-50 ml etil-aceáttal extraháljuk, a szerves extraktumokat egyesítjük vízzel, kétszer sóoldattal mossuk, majd az oldószert elpárologtatjuk, így nyerjük a cím szerinti vegyületet.

**23. példa**

**1-Allil-5-t-butil-oxi-karbonil-amino-6-oxo-1-**

**-pirimidinn-6(1H)-on**

**((23) képletű vegyület)**

10 g (0,056 mól) 22. példa szerinti vegyületet 260 ml dioxánban szuszpendálunk, hozzáadunk 8,1 ml (0,058 mól) trietil-amint cseppenként gyors keverés közben, majd ezt követően 12 ml (0,077 mól) difenil-foszforil-azidot adagolunk. A kapott szuszpenziót 4 órán át visszafolyatás közben melegítjük 120°C hőmérsékletre fűtött olajfürdővel. Ezután 12,3 g, (0,077 mól) terc-butanolt adagolunk, a keveréket visszafolyatás közben 1 éjszakán át keverjük, majd lehűtjük és betöményítjük. A visszamaradó anyagot 600 ml vízben szuszpendáljuk, majd szűrjük,

a szűrőlepenyt 1 n sósavval kétszer, majd telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és sóoldattal mossuk. A nyers terméket kromatografáljuk (0→50% etil-acetát/diklór-metán), így nyerjük a cím szerinti vegyületet.

**24. példa**

**1-Allil-5-amino-6-oxo-1-pirimidinn-6(1H)-on-trifluor-acetátsó**

**((24) képletű vegyület)**

5 g 23. példa szerinti vegyületet 50 ml 50%-os trifluor-ecetsavval kezelünk 35 percen át, majd az oldatot cseppenként keverés közben 500 ml dietil-éterhez adagoljuk. A kapott csapadékot szűrjük, dietil-éterrel mossuk, a poranyagot vákuumban szárítjuk, így nyerjük a cím szerinti vegyületet.

**25. példa**

**1-Allil-5-benzilszulfonil-amino-6-oxo-1-pirimidinn-6(1H)-on**

**((25) képletű vegyület)**

A 24. példa szerinti vegyületből felszabadítjuk a szabad bázist úgy, hogy 5 g (18,9 mmól) vegyületet 1 mólos kálium-karbonátban oldunk. A szabad bázist ezután diklór-metánnal extraháljuk, majd szárítjuk és betöményítjük, így nyerjük a 1-allil-5-amino-6-oxo-1-pirimid-6(1H)-ont.

A fentiek szerint kapott anyagot és 8,3 ml (38 mmól) 2,4,6-kollidint feloldjuk 25 ml tetrahydrofuranban, jégfürdővel lehűtjük, majd hozzáadunk 15 perc alatt 25 ml tetrahydrofuranban oldott 3,59 g (18,9 mmól) benzilszulfonil-kloridot. Miután az adagolást befejeztük, az oldatot 1 órán át 0°-on keverjük, majd 200 ml etil-acetáttal hígítjuk, 1 n sósavval mossuk (amíg a vizes

réteg pH=1 értékű lesz), majd még 25 ml vízzel, 25 ml nátrium-hidrogén-karbonáttal és kétszer 25-25 ml sóoldattal folytatjuk a mosást. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így nyerjük a cím szerinti vegyületet.

**26. példa**

**5-Benzilszulfonil-amino-6-oxo-1,6-dihidro-1-pirimidinil-acetaldehid**

**((26) képletű vegyület)**

45 g (16,4 mmól) 25. példa szerinti vegyületet feloldunk 50 ml tetrahydrofuranban és 7 ml vízben és hozzáadunk 3,2 g (16,4 mmól) N-metil-morfolin-N-oxidot és 1 ml ozmium-tetroxidot 4%-os vizes oldat formájában, ez 0,16 mmól. A keveréket ezután 18 órán át keverjük, majd hozzáadunk 0,47 g (2,8 mmól) N-metil-morfolin-N-oxidot, a keveréket 4 órán át keverjük, majd 2,5 ml telített vizes nátrium-tioszulfátot és 7 g diatómaföldet adagolunk és a kapott keveréket 30 percen át keverjük. Az anyagot ezután szűrjük, csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó olajos anyagot 60 ml etanolban oldjuk, majd hozzáadunk 7 g (33 mmól) 10 ml vízben oldott nátrium-perjodátot. A maradékot etil-acetátban oldjuk, az oldatot vízzel mossuk, szárítjuk, betöményítjük, így nyerjük a cím szerinti vegyületet.

**27. példa**

**5-Benzilszulfonil-amino-6-oxo-1,6-dihidro-1-pirimidinil-ecetsav**

**((27) képletű vegyület)**

5 g (15,6 mmól) 26. példa szerinti vegyületet feloldunk 40 ml terc-butanolban és 33 ml 2-metil-2-buténban és hozzáadunk

40 ml vízben oldott 13 g (14 mmól) nátrium-kloritot és 15,1 g (109 mmól) nátrium-hdihidrogén-foszfát-monohidrátot. A keveréket ezután 3 órán át keverjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyagot etil-acetáttal hígítjuk és 1 n nátrium-hidroxiddal extraháljuk. A vizes fázist pH=1 értékig 1n sósavval megsavanyítjuk, majd kétszer diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat szárítjuk, betöményítjük, így nyerjük a cím szerinti vegyületet.

**28. példa**

**5-Benzilszulfonil-amino-6-oxo-1,6-dihidro-1-  
-pirimidinil—acetyl-N<sup>g</sup>-nitro-L-argininál-etil-ciklol  
(28) képletű vegyület)**

A 8. példában leírtak szerint állítjuk elő a cím szerinti vegyületet a 27. példa szerinti vegyületből.

**29a. példa**

**5-Benzilszulfonil-amino-6-oxo-1,6-dihidro-1-  
-pirimidinil—acetyl-L-argininál-etil-ciklol-acetátsó  
(29a) képletű vegyület)**

A 9. példában leírtak szerint állítjuk elő a cím szerinti vegyületet a 28. példa szerinti vegyületből.

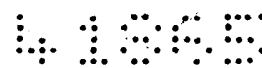
**29b. példa**

**5-Benzilszulfonil-amino-6-oxo-1,6-dihidro-1-  
-pirimidinil—acetyl-L-argininál-trifluor-acetátsó  
(29b) képletű vegyület)**

A 10. példában leírtak szerint állítjuk elő a cím szerinti vegyületet a 29a. példa szerinti vegyületből.

**30. példa**

**2-Metil-pirimidinn-6(1H)-on-5-karboxilát**



**((30) képletű vegyület)**

37,16 g (0,39 mól) acetamidin-hidrokloridot nátrium-etoxid etanos oldatában (73 ml, 21%, 0,2 mól) keverjük 5 percig, majd hozzáadunk 31,5 ml (0,15 mól) dietil-etoxi-metilén-malonátot és a keveréket 5 órán át visszafolyatás közben melegítjük. A keveréket ezután hagyjuk szobahőmérsékletre 1 éjszaka alatt lehűlni, 100 ml diklór-metánnal hígítjuk, majd az oldatot szűrjük, a szilárd szűrőlepenyt diklór-metánnal mossuk, a szűrletet betöményítjük csökkentett nyomáson és a visszamaradó anyagot 150 ml diklór-metánban és 30 ml 2 n sósavban oldjuk. A vizes fázis pH-ja 1. A szerves fázist vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonáttal, majd sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot 50 ml forró diklór-metánban oldjuk, majd hozzáadunk 50 ml etil-acetátot, amikor a termék kicsapódik. Az oldatot 5 percen át forraljuk, majd szobahőmérsékletre lehűtjük, és hozzáadunk 50 ml hexánt. A kapott kristályos anyagot szűrjük, 20 ml etil-acetáttal, majd 50 ml hexánnal mossuk, így 7,22 g (27%) cím szerinti vegyületet nyerünk szürkésfehér kristályok formájában.  $R_f=0,27$  (szilikagél, 10% izopropanol/diklór-metán). A cím szerinti vegyületet előállíthatjuk még a 102. példában leírtak szerint is.

**31. példa**

**Etil-1-allil-2-metil-pirimidinn-6(1H)-on-5-karboxilát**

**((31) képletű vegyület)**

A 21. példában leírtak szerint állítjuk elő a cím szerinti vegyületet a 30. példa szerinti vegyületből.

**32. példa**

**1-Allil-2-metil-pirimidinn-6(1H)-on-5-karbonsav**

**((32) képletű vegyület)**

A 22. példában leírtak szerint állítjuk elő a cím szerinti vegyületet a 31. példa szerinti vegyületből.

**33. példa**

**1-Allil-2-metil-5-t-butil-karbonil-amino-6-oxo-1-pirimidinn-6(1H)-on**

**((33) képletű vegyület)**

A 23. példában leírtak szerint állítjuk elő a cím szerinti vegyületet a 32. példa szerinti vegyületből.

**34. példa**

**1-Allil-2-metil-5-amino-6-oxo-1-pirimidin-6(1H)-on—trifluor-acetátsó**

**((34) képletű vegyület)**

A 24. példában leírtak szerint állítjuk elő a cím szerinti vegyületet a 33. példa szerinti vegyületből.

**35. példa**

**1-Allil-2-metil-5-t-benzilszulfonil-amino-6-oxo-1-pirimidin-6(1H)-on**

**((35) képletű vegyület)**

A 25. példában leírtak szerint állítjuk elő a cím szerinti vegyületet a 34. példa szerinti vegyületből.

**36. példa**

**5-Benzilszulfonil-amino-6-oxo-1,6-dihidro-1-pirimidinil-acetaldehid**

**((36) képletű vegyület)**

A 26. példában leírtak szerint állítjuk elő a cím szerinti vegyületet a 35. példa szerinti vegyületből.

**37. példa**

**5-Benzilszulfonil-amino-6-oxo-1,6-dihidro-1-pirimidinil-  
-ecetsav**

**((37) képletű vegyület)**

A 27. példában leírtak szerint állítjuk elő a cím szerinti vegyületet a 36. példa szerinti vegyületből. A cím szerinti vegyületet előállíthatjuk még a 102-107. példákban leírt eljárással is.

**38. példa**

**2-Metil-5-benzilszulfonil-amino-6-oxo-1,6-dihidro-  
-1-pirimidinil-acetil-N<sup>g</sup>-nitro-L-argininál-etil-ciklol**

**((38) képletű vegyület)**

A 8. példában leírtak szerint állítjuk elő a cím szerinti vegyületet a 37. példa szerinti vegyületből.

**39. példa**

**2-Metil-5-benzilszulfonil-amino-6-oxo-1,6-dihidro-  
-1-pirimidinil-acetil-L-argininál-etil-ciklol-acetátsó**

**((39) képletű vegyület)**

A 9. példában leírtak szerint állítjuk elő a cím szerinti vegyületet a 38. példa szerinti vegyületből.

**40. példa**

**2-Metil-5-benzilszulfonil-amino-6-oxo-1,6-dihidro-1-  
-pirimidinil-acetil-L-argininál-trifluor-acetátsó**

**((40) képletű vegyület)**

A 10. példában leírtak szerint állítjuk elő a cím szerinti vegyületet a 39. példa szerinti vegyületből. A cím szerinti vegyületet előállíthatjuk még a 113. példában leírt módon is (D vegyület).

**41. példa**

**5-Nitro-1-metoxi-metil-uracil**

**((41) képletű vegyület)**

10 g (64 mmól) 5-nitrouracilt 40 ml (190 mmól) 1,1,1-3,3,3-hexametil-diszilazánt és 4 ml (32 mmól) klór-trimetil-szilánt visszafolyatás közben 24 órán át melegítünk, majd a kapott oldatot csökkentett nyomáson betöményítjük, így nyerjük a 5-nitrouracil-bisz(trimetil-szilil)-étert. 10 g (24 mmól) 5-nitrouracil-bisz(trimetil-szilil)-étert 50 ml dimetil-formamidot és 5,9 ml (73 mmól) bróm-metil-metil-étert 80°-on olajfürdőn 24 órán át melegítünk, majd hozzáadunk 500 ml jeges vizet és a kapott keveréket 30 percen át keverjük. Ezután háromszor diklór-metánnal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson betöményítjük, így nyerjük a cím szerinti vegyületet.

**42. példa**

**5-Etil-nitro-1-metoxi-metil-3-uracil-acetát**

**((42) képletű vegyület)**

10 g (50 mmól) 41. példa szerinti vegyületet feloldunk 120 ml 1 mólos tetrahydrofurános tetrabutil-ammónium-fluorid oldatban, hozzáadunk 8,3 ml (75 mmól) etil-bróm-acetátot és a keveréket szobahőmérsékleten keverjük, majd betöményítjük, diklór-metán és víz között megosztjuk, a vizes fázist diklór-metánnal extraháljuk, a szerves extraktumokat egyesítjük, vízzel, sóoldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítva nyerjük a cím szerinti vegyületet.

**43. példa**

**Etil-5-benzilszulfonil-amino-1-metoxi-metil-  
-3-uracil-acetát**

**((43) képletű vegyület)**

10 g (35 mmól) 42. példa szerinti vegyületet 100 ml etanolban 1 g 10%-os Pd/C jelenlétében 8 órán át ballonnyomáson hidrogénezünk, majd cellitet adunk hozzá, a keveréket cellitágyon szűrjük és etil-acetáttal mossuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így nyerjük a nyers etil-5-amino-1-metoxi-metil-uracil-acetátot.

8 g (31 mmól) etil-5-amino-1-metoxi-metil-uracil-acetátot és 13,7 ml (62 mmól) 2,4,6-kollidint feloldunk 50 ml tetrahidrofuránban, keverés közben jégfürdőn lehűtjük, hozzáadunk 50 ml tetrahidrofuránban oldott 5,93 g (31 mmól) benzilszulfonil-kloridot 30 perc alatt. Miután az adagolást befejeztük, az oldatot 1 órán át 0-on, majd szobahőmérsékleten keverjük, etil-acetáttal hígítjuk, 1 n sósavval mossuk (amíg a vizes réteg pH-ja az 1 értéket eléri), majd a mosást vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonáttal, majd sóoldattal folytatjuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószert eltávolítjuk, így nyerjük a cím szerinti vegyületet.

**44. példa**

**5-Benzilszulfonil-amino-1-metoxi-metil-3-uracilil-ecetsav**

**((44) képletű vegyület)**

10 g (24 mmól) 43. példa szerinti vegyületet 50 ml metanolban szuszpendálunk, 0°-ra lehűtjük, hozzáadunk 49 ml 1 n NaOH oldatot 10 perc alatt, majd miután az adagolást befejeztük, az oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni 1,5 óra

alatt. Az oldószert ezután csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot vízzel hígítjuk, etil-acetáttal kétszer mossuk, a vizes fázist 2 n sósavval pH=1 értékig megsavanyítjuk, majd etil-acetáttal háromszor extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízzel, majd sóoldattal kétszer mossuk, az oldószert eltávolítjuk, így nyerjük a cím szerinti vegyületet.

**45. példa**

**5-Benzilszulfonil-amino-1-metoxi-metil-3-uracil-il-  
-acetyl-N<sup>g</sup>-nitro-L-argininál-etil-ciklol**

**((45) képletű vegyület)**

10 g (26 mmól) 44. példa szerinti vegyületet 8,38 g (31 mmól) N<sup>g</sup>-nitro-L-argininál-etil-ciklol-hidrokloridsót és 4 g (26 mmól) N-hidroxi-benzotriazol 200 ml acetonitrilben szuszpendálunk, lehütjük 0°-ra, hozzáadunk 6 g (31 mmól) 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidrokloridsót cseppenként. Miután az adagolást befejeztük, a keveréket szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot diklór-metánban oldjuk, 2 n sósavval mossuk (pH=1 értékig), majd vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonáttal és sóoldattal folytatjuk a mosást. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a nyers terméket szilikagélen kromatografáljuk, így nyerjük a cím szerinti vegyületet.

**46. példa**

**5-Benzilszulfonil-amino-1-metoxi-metil-3-uracil-acetyl-  
-L-argininál-etil-ciklol-acetátsó**

**((46) képletű vegyület)**

1 g 45. példa szerinti vegyületet 10 ml etanol/ecetsav/víz elegyben (4/1/1) hidrogénezünk 0,3 g 10%-os Pd/C katalizátoron 4 órán át 20 psi nyomáson. Ezután cellitet adagolunk, az oldatot 0,2 mikronos szűrőn szűrjük és a szilárd anyagot 10 ml etanol/ecetsav/víz eleggyel mossuk (4/1/1). A szűrlethez ezután 0,3 g 10%-os Pd/C katalizátort adunk és az oldatot 20-25 psi nyomáson addig hidrogénezzük, amíg kiindulási anyag már nem mutatható ki analitikai HPLC-vel. Az anyaghoz ezután cellitet adunk, a keveréket 0,2 mikronos szűrőn átszűrjük és a szilárd anyagot vízzel mossuk. Az oldószert 80 ml térfogatra betöményítjük csökkentett nyomáson, majd etil-acetáttal mossuk, az oldószert a vizes fázisból eltávolítjuk és a visszamaradó anyagot liofilizáljuk, így nyerjük a cím szerinti vegyületet.

#### **47. példa**

##### **5-Benzilszulfonil-amino-3-uracil-acetil-L-argininál-trifluor-acetátsó**

##### **((47) képletű vegyület)**

1 g 46. példa szerinti vegyületet feloldunk 20 ml 3 n sósavban, majd 3 óra elteltével a keverékhez vizes nátrium-acetátot adagolunk (pH=3,5-ig), majd 2 mikronos szűrőn átszűrjük. A szűrletet preparatív HPLC-vel tisztítjuk (5x25 cm Vydac C-18 oszlop, 0-20% acetonitril/víz, 0,1% trifluor-cetesav tartalommal), a tiszta frakciókat (analitikai HPLC-vel analizálva) egyesítjük, így nyerjük a cím szerinti vegyületet.

#### **48. példa**

##### **5-Nitro-1-metil-uracil**

**((48) képletű vegyület)**

10 g (64 mmól) 5-nitrouracilt 40 ml (190 mmól) 1,1,1-3,3,3-hexametil-diszilazánt és 4 ml (39 mmól) klór-terimetil-szilánt 24 órán át visszafolyatás közben melegítünk, majd az oldatot csökkentett nyomáson betöményítjük, így nyerjük a 5-nitrouracil-bisz(trimetil-szilil)-étert. 10 g (24 mmól) 5-nitrouracil-bisz(trimetil-szilil)-étert, 50 ml dimetil-formamidot és 3 ml (49 mmól) jód-metánt 80°-on melegítünk 24 órán át olajfürdőn, majd jeges vizet adunk hozzá, a keveréket 30 percen át keverjük, majd háromszor diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, csökkentett nyomáson betöményítjük, így nyerjük a cím szerinti vegyületet. A cím szerinti vegyületet másképpen a 108. példában leírt módon is előállíthatjuk.

**49. példa**

**Etil-5-nitro-1-metil-3-uracil-acetát**

**((49) képletű vegyület)**

A cím szerinti vegyületet a 42. példában leírtak szerint állítjuk elő a 48. példa szerinti vegyületből kiindulva.

**50. példa**

**Etil-5-benzilszulfonil-amino-1-metil-3-uracil-acetát**

**((50) képletű vegyület)**

A cím szerinti vegyületet a 43. példában leírtak szerint állítjuk elő a 49. példa szerinti vegyületből kiindulva.

**51. példa**

**5-Benzilszulfonil-amino-1-metil-3-uracil-ecetsav**

**((51) képletű vegyület)**

A cím szerinti vegyületet a 44. példában leírtak szerint állítjuk elő az 50. példa szerinti vegyületből kiindulva. A vegyületet előállíthatjuk még a 111. példában leírt eljárással is.

**52. példa**

**5-Benzilszulfonil-amino-1-metil-3-uracil-acetil-  
-N<sup>g</sup>-nitro-L-argininál-etil-ciklol**

**((52) képletű vegyület)**

A cím szerinti vegyületet a 45. példában leírtak szerint állítjuk elő az 51. példa szerinti vegyületből kiindulva.

**53. példa**

**5-Benzilszulfonil-amino-1-metil-3-uracil-acetil-  
-L-argininál-etil-ciklol-acetátsó**

**((53) képletű vegyület)**

A cím szerinti vegyületet a 46. példában leírtak szerint állítjuk elő az 52. példa szerinti vegyületből kiindulva.

**54. példa**

**5-Benzilszulfonil-amino-1-metil-3-uracil-acetil-  
-L-argininál-trifluor-acetátsó**

**((54) képletű vegyület)**

A cím szerinti vegyületet a 47. példában leírtak szerint állítjuk elő az 53. példa szerinti vegyületből kiindulva. A vegyületet előállíthatjuk még a 113. példában leírt eljárással is (E vegyület).

**55. példa**

**Alfa-N-benzil-oxi-karbonil-omega,omega'-di-N-  
-t-butoxi-karbonil-L-arginin-laktám**

**((55) képletű vegyület)**

2,10 g (4,1 mmól) alfa-N-t-benzil-oxi-karbonil-  
-omega-omega'-di-N-t-butoxi-karbonil-arginint feloldunk 25 ml  
acetonitrilben, majd hozzáadunk egymást követően 0,63 g (4,1  
mmól) hidroxibenzotriazol és 0,79 g (10,1 mmól) 1-etil-  
-3-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidrokloridsót. Miután  
az adagolást befejeztük, az anyagot 1 órán át keverjük, majd az  
oldószert eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot 50 ml  
etil-acetátban oldjuk, vízzel, telített nátrium-hidrogén-  
-karbonáttal, majd sóoldattal mossuk és vízmentes magnézium-  
-szulfáton szárítjuk, majd szűrjük. Az oldószert vákuumban el-  
távolítjuk, így 1,90 g (94%) cím szerinti vegyületet nyerünk,  
 $R_f=0,37$  (10% etil-acetát/diklór-metán).

#### **56. példa**

#### **Alfa-N-benzil-oxi-karbonil-omega,omega'-di-N- -t-butoxi-karbonil-L-argininál**

#### **((56) képletű vegyület)**

33,69 g (69 mmól) 55. példa szerinti vegyületet feloldunk  
350 ml tetrahydrofuranban, lehűtjük  $-70^{\circ}$ -ra, hozzáadunk csep-  
penként 69 ml 1 mólos tetrahydrofurános lítium-alumínium-hidrid  
oldatot, miközben a hőmérsékletet  $-60^{\circ}\text{C}$  alatt tartjuk. Ezután a  
keveréket  $-60-65^{\circ}\text{C}$  közötti hőmérsékleten 30 percen át kever-  
jük, majd lehűtjük  $-70^{\circ}$ -ra. Ezután 92 ml 2,5 mólos káli-  
um-biszulfátot adagolunk cseppenként a feleslegben lévő líti-  
um-alumínium-hidrid semlegesítésére. Az oldatot ezután hagyjuk  
 $0^{\circ}$ -ra melegedni, a keveréket cellitén szűrjük, etil-acetáttal mos-  
suk, a szűrletet hideg, 1 n sósavval (75 ml), jeges vízzel (50 ml)  
hideg telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal (50 ml) és hi-  
deg sóoldattal (50) mossuk. Az extraktumot 200 ml

diklór-metánnal hígítjuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így 28,23 g (83%) cím szerinti vegyületet nyerünk.  $R_f=0,37$  (5% izopropanol/diklór-metán).

**57. példa**

**Omega,omega'-di-N-t-butoxi-karbonil-L-argininál-  
-dietil-acetál HCl só**

**((57) képletű vegyület)**

300 mg (0,61 mmól) 56. példa szerinti vegyületet feloldunk 3 ml etanolban és hozzáadunk 51  $\mu$ l koncentrált sósavat. A keveréket 1 éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd hozzáadunk 30 mg (10%) Pd/C-t és 4 órán át hidrogénezzük. TLC-vel kimutatjuk, hogy a reakció teljesen végbement. Ezután cellitet adagolunk, a keveréket szűrjük, az oldatot vízzel 50 ml térfogatra hígítjuk. A cím szerinti vegyületet fagyasztva szárítjuk, ez sárga, szilárd anyag, mennyisége 190 mg (73%).  $R_f=0,26$  (10% metanol/diklór-metán).

**58. példa**

**t-Butil-(3-nitro-2-oxo-1,2-dihidropiridil)-acetát**

**((58) képletű vegyület)**

1,57 g (0,039 mól) nátrium-hidridet (60%-os ásványi olajas diszperzió) hexánnal háromszor átmosunk (10-10 ml), majd 25 ml dimetil-formamidban szuszpendáljuk, a szuszpenziót keverés közben jégfürdőn lehűtjük, majd hozzáadunk kis részletekben 25 perc alatt 5 g (0,036 mól) 3-nitro-2-hidroxi-piridint. Az adagolás befejezése után a keveréket 0°-on 10 percig, majd szobahőmérsékleten 30 percig keverjük. A keveréket ezután ismételten jégfürdőn lehűtjük, hozzáadunk 5,25 ml (0,036 mól) terc-butil-

-bróm-acetátot, 0°-on 1 órán át, majd szobahőmérsékleten 1,5 órán át keverjük. Ezután hozzáadunk 80 ml etil-acetátot és 80 g jeget, a vizes fázist háromszor 200-200 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves extraktumokat egyesítjük, négyszer 100-100 ml vízzel, majd 100 ml sóoldattal mossuk és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (20% etil-acetát/diklór-metán). A tiszta frakciókat egyesítjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így 6,77 g (75%) cím szerinti vegyületet nyerünk sárga, szilárd anyag formájában.  $R_f=0,30$  (szilikagél, 20% etil-acetát diklór-metánban).

**59. példa**

**t-Butil-(3-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil)-acetát**

**((59) képletű vegyület)**

2 g (7,9 mmól) 58. példa szerinti vegyületet feloldunk 50 ml etanolban és 0,23 g 10% Pd/C felett 3 órán át ballon nyomáson hidrogénezzük. Ezután cellitet adagolunk hozzá, a keveréket a cellitágyon szűrjük, metanol/etil-acetáttal mossuk, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így 1,9 g cím szerinti vegyületet nyerünk kvantitatív kihozattal.  $R_f=0,56$  (szilikagél, 10% metanol/diklór-metán).

**60. példa**

**Etil-3-[(allil-oxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetát**

**((60) képletű vegyület)**

1,7 g (7,8 mmól) 59. példa szerinti vegyületet feloldunk 30 ml 50%-os vizes dioxánban, lehűtjük 0°-ra, hozzáadunk 2 g (24 mmól) nátrium-hidrogén-karbonátot egy adagban, majd 5 percig

keverjük és ezután cseppenként 5 perc alatt hozzáadunk 1,67 g (16 mmól) allil-klór-hangyasavésztert. A keveréket 30 percig keverjük, majd az oldószer elpárologtatásával a térfogatot 10 ml-re csökkentjük és a visszamaradó anyagot 50 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. Így nyerjük a cím szerinti vegyületet.

**61. példa**

**3-[(Allil-oxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-ecetsav**

**((61) képletű vegyület)**

1 g 60. példa szerinti vegyületet 10 ml 50%-os trifluor-ecetsav/diklór-metán eleggyel kezelünk 1 órán át 0°-on, majd 3 órán át szobahőmérsékleten. Az oldatot ezután 50 ml toluollal hígítjuk, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így nyerjük a cím szerinti vegyületet.

**62. példa**

**3-[(Allil-oxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-omega,omega'-di-N-t-butoxi-karbonil-L-argininál-dietil-acetát**

**((62) képletű vegyület)**

500 mg (1,98 mmól) 57. példa szerinti vegyületet, 1,12 g 61. példa szerinti vegyületet és 300 mg (1,98 mmól) N-hidroxibenzotriazol szuszpendálunk, lehűtjük 0°-ra és keverés közben hozzáadunk 475 mg (2,38 mmól) 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidrokloridsót. Ezután hozzácepegtetünk 0,65 ml (5,9 mmól) N-metil-morfolint, majd miután a keverést befejeztük, a keveréket szobahőmérsékleten 1 éjszakán át ke-

verjük. Az oldószert ezután csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot etil-acetátban oldjuk, 1 n sósavval (pH=1-ig) vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonáttal, majd sóoldattal mossuk, az extraktumot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Így nyerjük a cím szerinti vegyületet.

**63. példa**

**3-[(Allil-oxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-  
-acetyl-L-argininál-trifluor-acetátsó**

**((63) képletű vegyület)**

1 g 62. példa szerinti vegyületet 20 ml 50%-os vizes acetonitrilben szuszpendálunk, jégfürdőn lehütjük, hozzáadunk lassan 10 ml 60 t%-os hexafluor-foszforsavat és a hűtőfürdőt eltávolítjuk. 30 perc elteltével a keveréket ismét jégfürdővel lehütjük és hozzáadunk 2,5 mólos vizes nátrium-acetátot pH=4-ig, majd a keveréket 2 mikronos szűrőn szűrjük. A szűrletet preparatív HPLC-vel tisztítjuk. A frakciókat tisztaságra analitikai HPLC-vel vizsgáljuk (0,1%-os trifluor-ecetsav/10-40% vizes acetonitril), a tiszta frakciókat egyesítjük, az acetonitrilt csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a visszamaradó anyagot liofilizáljuk. Így nyerjük a cím szerinti vegyületet.

**64. példa**

**N-(t-butoxi-karbonil)-3-(3-piridil)-L-alanin-metilészter  
((64) képletű vegyület)**

5 g (18,8 mmól) N-(t-butoxi-karbonil)-3-(3-piridil)-alanint feloldunk 100 ml metanolban, hozzáadunk 66 ml (132 mmól) 2 mólos diklór-metános oldat formájában tionil-kloridot, a kapott oldatot 1 éjszakán át környezeti hőmérsékleten keverjük, majd a

metanolt csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó minimális tréfogatú anyaghoz 100 ml etil-acetátot adunk, a kapott fehér csapadékot egy frittelt tölcsérben elválasztjuk. Az elválasztott csapadékot feloldjuk 40 ml-ből álló tetrahydrofuran/víz elegyben, majd hozzáadunk 4,8 g (21,99 mmól) di-terc-butyl-hidrogén-karbonátot és 1,95 g (18,4 mmól) nátrium-karbonátot. Az anyagot 12 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük, majd 40 ml etil-acetáttal hígítjuk és 25 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, vákuumban betöményítjük, így nyerjük a nyers terméket. Ezt az anyagot flash kromatográfiával tisztítjuk (230-400 mesh szilikagél, 8x52 cm-es oszlop, 10/90=etil-acetát/hexán, majd 60/40=etil-acetát/hexán). Így 4 g (74%) cím szerinti vegyületet nyerünk olaj formájában. Vékonyrétegkromatográfiával  $R_f=0,68$  (szilikagél, etil-acetát).

### 65. példa

#### **N-(t-Butoxi-karbonil)-3-(3-piperidil)-L-alanin- -metilészter-acetátsó**

#### **((65) képletű vegyület)**

5 g (17,8 mmól) 64. példa szerinti vegyületet feloldunk 24 ml etanolban, 6 ml ecetsavban és 6 ml vízben és 500 mg platina-oxid jelenlétében 45 psi nyomáson 3 órán át hidrogénezzük. A katalizátort ezután leszűrjük, a szűrletet vákuumban betöményítjük, és a visszamaradó 6,89 g olajos anyagot alkalmazzuk a következő lépésnél (66. példa) további tisztítás nélkül. A vékonyrétegkromatográfiával két foltot mutatunk ki, ez megfelel a két diasztereomernek, ezek  $R_f$  értéke 0,16, illetve 0,26 (szilikagél, 4/1/1=n-butanol/ecetsav/víz).

**66. példa**

**N-(t-Butoxi-karbonil)-3-[3-piperidil-(N-guanidino)-(bisz-  
-benzil-oxi-karbonil))]-L-alanin-metilészter**

**((66) képletű vegyület)**

6,89 g (19,9 mmól) 65. példa szerinti vegyületet feloldunk 80 ml tetrahidrofuránban, hozzáadunk 7,13 g (19,9 mmól) S-metil-izokarbamid-bisz-benziloxi-karbonilklt, majd 4,37 ml N-metil-morfolint és a keveréket környezeti hőmérsékleten 18 órán át keverjük. A keveréket ezután csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyagot 100 ml etil-acetátban oldjuk és 50-50 ml 1 n nátrium-biszulfáttal és telített nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a visszamaradó nyers, cím szerinti vegyületet flash kromatográfiával tisztítjuk (szilikagél 230-400 mesh, 8x52 cm-es oszlop, 1/9=etil-acetát/hexán, kétszeres oszloptérfogatban, majd 1/1=etil-acetát/hexán). Így 2,785 g cím szerinti vegyületet nyerünk a két diasztereomer keveréke formájában. A vékonyrétegekromatográfiával két foltot mutatunk ki, ezek  $R_f$  értéke 0,57, illetve 0,62 (szilikagél, 1/1 etil-acetát/hexán).

**67. példa**

**N-(t-Butoxi-karbonil)-3-[3-piperidil-(N-guanidino)-(bisz-  
-benzil-oxi-karbonil))]-L-alaninol**

**((67) képletű vegyület)**

2,23 g (3,7 mmól) 66. példa szerinti vegyületet feloldunk 8 ml vízmentes etanolban és 4 ml vízmentes tetrahidrofuránban és keverés közben hozzáadunk 844 mg (5,6 mmól) kalcium-kloridot és 575 mg (15,2 mmól) nátrium-bór-hidridet. Az anya-

got 12 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük, majd betöményítjük vákuumban és a visszamaradó anyagot etil-acetát és 1 n nátrium-biszulfát között (10-10 ml) megosztjuk. A két réteget elválasztjuk, a szerves fázist kétszer 1 n nátrium-biszulfáttal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, vákuumban betöményítjük. A visszamaradó anyagot flash kromatográfiával tisztítjuk (szilikagél, 230-400 mesh, 5,5x45 cm-es oszlop, etil-acetát), így 1,3 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér hab formájában. Vékonyrétegkromatográfiával két foltot nyerünk, ez megfelel a két diasztereomernek, ezek  $R_f$  értéke 0,18, illetve 0,27 (szilikagél 1/1, etil-acetát/hexán).

**68. példa**

**3-[3-Piperidil-(N-guanidino)-(bisz-benzil-oxi-  
-karbonil))]-L-alaninol-hidrokloridsó**

**((68) képletű vegyület)**

290 mg (0,57 mmól) 67. példa szerinti vegyületet 2 ml 2,5 n vízmentes sósav/etil-acetát oldattal szobahőmérsékleten 1 órán át kezelünk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így egy ragacsos, fehér szilárd anyagot nyerünk, mennyisége 260 mg. Ezt az anyagot további tisztítás nélkül alkalmazzuk a következő lépésnél (20. példa). Az  $^1\text{H}$  NMR spektrum ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) terc-butoxi-karbonil protonokat nem mutat 1,4 ppm-nél.

**69. példa**

**[3-[(Benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-  
-acetil-3-[3-piperidil-(N-guanidino)-(bisz-benzil-oxi-  
-karbonil))]-alaninol**

**((69) képletű vegyület)**

266 mg (0,45 mmól) 68. példa szerinti vegyületet szuszpendálunk 7 ml acetonitrilben és egymást követően hozzáadunk 145 mg (0,41 mmól) 7. példa szerinti [3-[(benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-ecetsavat, 86 mg (0,45 mmól) 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidrokloridsót, 72 mg (0,47 mmól) 1-hidroxi-benzotriazol-hidrátot és 2,44 mmól (417  $\mu$ l) diizopropil-etil-amint. A kapott oldatot környezeti hőmérsékleten 12 órán át keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot 15 ml etil-acetátban mossuk, kétszer 10-10 ml 1 n nátrium-biszulfáttal, telített nátrium-hidrogén-karbonáttal és telített nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, majd betöményítjük, így nyerjük nyíers terméként a cím szerinti vegyületet.

**70. példa**

**[3-[(Benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetil-3-[3-piperidil-(N-guanidino)]-alaninol-acetátsó ((70) képletű vegyület)**

123 mg (0,16 mmól) 69. példa szerinti vegyületet katalitikusan hidrogénezünk 2 ml metanolban, 2 ml ecetsavban és 2 ml vízben 20 mg Pd/C katalizátor jelenlétében 40 psi nyomáson 4 órán át. Így nyerjük a cím szerinti vegyületet.

**71. példa**

**[3-[(Benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetil-3-[3-piperidil-(N-guanidino)]-alaninol ((71) képletű vegyület)**

107 mg (0,19 mmól) 70. példa szerinti vegyületet feloldunk 2-2 ml dimetil-szulfoxidban és toluolban, lehűtjük és hozzá-

adunk 78 µl (0,94 mmól) diklór-ecetsavat, majd 0,36 g (1,9 mmól) 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidrokloridsót 1 perccel később. A kapott anyagot 5 percig 0°-on, majd 85 percig környezeti hőmérsékleten keverjük, majd hozzáadunk 30 ml vizet, a vizes fázist kétszer 15-15 ml dietil-éterrel extraháljuk, 60 ml vízzel hígítjuk és HPLC-vel fordgyanta, 10 fordított fázisú oszlopon (C-18 mikronos gélrészecske, 30 Å pórusméret) tisztítjuk. Az oszlopot a víz/acetonitril gradienssel (10%-30% acetonitril, 0,1% 0,1% trifluor-ecetesavat tartalommal) eluáljuk. A cím szerinti vegyület mindegyik diasztereomerjét izoláljuk.

#### **72. példa**

#### **Szemikarbazid-4-il-difenil-metán-trifluor-acetátsó**

#### **((72) képletű vegyület)**

16,2 g (0,10 mól) karbonil-diimidazolt feloldunk 225 ml dimetil-formamidban szobahőmérsékleten és nitrogénatmoszférában keverjük. Ezután hozzáadunk 13,2 g (0,100 mól) terc-butil-karbazátot 225 ml dimetil-formamidban oldva csep-penként 30 perc alatt, majd ezt követően 30 perc alatt 18,3 g (0,10 mól) difenil-metil-amint adagolunk. A keveréket szobahő-mérsékleten nitrogénatmoszférában 1 órán át keverjük, majd 10 ml vizet adunk és a keveréket 150 ml térfogatra betöményítjük vákuumban. A visszamaradó oldatot 500 ml vízbe öntjük, 400 ml etil-acetáttal extraháljuk, az etil-acetátos fázist kétszer 75-75 ml 1 n sósavval, vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonáttal és sóoldattal extraháljuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. A keveréket ezután szűrjük, az oldatot betöményítjük, majd 29,5 g (85%) 1-t-butoxi-karbonil-szemikarbazid-

-4-il-difenil-metánt nyerünk fehér hab formájában. Az anyagot etil-acetát/hexánból való átkristályosítással tisztíthatjuk, de a tisztasága elegendő közvetlenül a második lépésben való felhasználáshoz. o.p.: 142-143°C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) delta: 1,45 (s, 9H), 6,10 (dd, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,67 (bs, 1H), 7,21-7,31 (m, 10H)

Elemanalízis a C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> összegképletű vegyületre:

számított: C 66,84, H 67,79 N 12,31

mért: C 66,46 H 6,75 N 12,90.

## 2. lépés

3,43 g (10 mmól) 1-t-butoxi-karbonil-szemikarbazid-4-il-difenil-metánt feloldunk 12,5 ml diklór-metánban, hozzáadunk 12,5 ml trifluor-ecetsavat 0°-on, majd a kapott keveréket 30 percig ezen a hőmérsékleten keverjük. A keveréket ezután cseppenként 70 ml dietil-éterhez adagoljuk, amikor is egy csapadék képződik, szűrjük, dietil-éterrel mossuk, így 2,5 (80%) cím szerinti vegyületet nyerünk, o.p.: 182-184°C.

## 73. példa

### 3-Tio-amido-benzil-N-acetil-amino-malonsav-dietilészter ((73) képletű vegyület)

45 g (0,24 mól) alfa-bróm-meta-tolunitrilt, 48 g (0,22 mól) dietil-acetamido-malonátot és 3 g (0,018 mól) kálium-jodidot feloldunk 500 ml dioxánban, hozzáadunk 100 ml 2,5 mólos nátrium-etoxidot cseppenként argonatmoszférában. Miután az adagolást befejeztük, az oldatot 6 órán át visszafolyatás közben melegítjük, majd 1 éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd 250 ml sóoldattal és 250 ml vízzel hígítjuk, és összesen 1 l etil-acetáttal négyszer extraháljuk. Az extraktumokat

egyesítjük, 100 ml vízzel, 100 ml 10%-os citromsavval, 100 ml vízzel és kétszer 50-50 ml sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd szűrjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot etil-acetátból és dietil-éterből átkristályosítjuk két adagban, így 43,51 g (60%) 3-ciano-benzil-N-acetil-amino-malonsav-dietilésztert nyerünk sárga kristályos anyag formájában.

44,3 g (0,13 mmól) 3-ciano-benzil-N-acetil-amino-malonsav-dietilésztert feloldunk 300 ml piridinben és 100 ml trietil-aminban és a kapott oldaton 40 percen át erőteljes keverés közben  $H_2S$ -t buborékoltatunk át. A keveréket szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük, majd 3 l vízbe öntjük, amikor is azonnal sárga csapadék képződik. Az oldatot  $4^\circ$ -on 4 órán át állni hagyjuk, majd szűrjük, a nyers cím szerinti terméket etil-acetátból és hexánból átkristályosítjuk, így 48,1 g (98%) cím szerinti vegyületet nyerünk sárga kristályos formájában, o.p.:  $183-186^\circ C$ .

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) delta: 1,31 (t,  $J=7,1$  Hz, 6H), 20,6 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 4,29 (q,  $J=7,1$  Hz, 4H), 4,80-4,87 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,10-7,20 (m, 1H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,60-7,70 (m, 2H)

Elemanalízis a  $C_{17}H_{22}N_2O_5S$  összegképletű vegyületre:

számított:	C 55,72,	H 6,05	N 7,64
mért:	C 55,55	H 5,96	N 7,76.

#### 74. példa

#### 3-Amidino-D,L-fenil-alanin-dihidrokloridsó

((74) képletű vegyület)

48,1 g (0,13 mmól) 73. példa szerinti vegyületet feloldunk 800 ml acetonban, hozzáadunk 18,3 ml jód-metánt, 18,3 ml (0,19 mól, 1,5 ekvivalens) jód-metánt és az oldatot 30 percen át visszafolyatjuk. Az oldatot ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, a tioimidát intermediert szűrjük, szárítjuk és 500 ml metanolban oldjuk. Hozzáadunk 14,8 g (0,19 mól) 2 ekvivalens ammónium-acetátot, a keveréket 1 órán át visszafolyatás közben melegítjük, szobahőmérsékletre hűtjük és 1,2 l éterbe öntjük. Az oldatot 4°-on 72 órán át állni hagyjuk, a kapott nyers 3-amidino-benzil-N-acetil-amino-malonsav-diethylésztert szűrjük, éterrel mossuk, levegőn szárítjuk, majd 250 ml koncentrált sósavban 3 órán át visszafolyatás közben melegítjük. A keveréket ezután vákuumban betöményítjük, 0,5 l vízzel hígítjuk, majd vákuumban betöményítjük. Ezeket a lépéseket megismételjük. A nyers cím szerinti vegyületet kationcserélő gyantán tisztítjuk (Sephadex SP-C25, 0→1 n HCl gradiens), így 10,8 g (30%) cím szerinti vegyületet nyerünk szürkésfehér, szilárd anyag formájában.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ): delta 3,14-3,29 (2H, m), 4,17 (dd,  $J=7,4$ , 6,2 Hz, 1H), 7,42-7,69 (4H, m)

Elemanalízis a  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1,9\text{H}_2\text{O}$  összegképletű vegyületre:

számított:	C 38,20,	H 6,03	N 13,36
mért:	C 38,51	H 5,64	N 12,89.

### 75. példa

**N-Alfa-Boc-N-omega-4-metoxi-2,3,6-trimetil-benzolszulfonil-3-amidino-D,L-fenil-alanin ((75) képletű vegyület)**

4 g (13 mmól) 74. példa szerinti vegyületet (3-amidino-D,L-fenil-alanin) feloldunk 20 ml 50%-os vizes dioxánban, hozzáadunk 3,38 g (40 mmól) nátrium-hidrogén-karbonátot, majd 2,93 g (13 mmól) di-terc-butyl-dikarbonátot 4 ml dioxánban. A keveréket 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldatot jégfürdővel lehűtjük, hozzáadunk 4 n nátrium-hidroxidot cseppenként pH=12-ig. Ezután cseppenként 10 ml dioxánban oldott 8,01 g (32 mmól) 4-metoxi-2,3,6-trimetil-benzolszulfonil-kloridot adagolunk, majd pH=12-ig 4 n nátrium-hidroxidot csepegetetünk hozzá. Ezután a jégfürdőt eltávolítjuk. 1 óra elteltével 1 n sósavat adunk pH=7-8 értékig. Az oldatot további 50 ml vízzel hígítjuk, majd 20-20 ml etil-acetáttal kétszer mossuk. A vizes fázist pH=1-ig 1 n sósavval savanítjuk, majd összesen 100 ml etil-acetáttal háromszor extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, 20 ml vízzel és 10-10 ml sóoldattal kétszer mossuk, a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot minimális mennyiségű diklór-metánban oldjuk, majd 25 ml éterhez csepegtetjük. A szilárd szennyeződést szűrővel elválasztjuk, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így 4,90 g (68% nyers kihozatal) cím szerinti vegyületet nyerünk szürkésfehér hab formájában. 30 g mennyiséget tovább tisztítunk preparatív vékonyrétegkromatográfiával, a kifejllesztést 1% ecetsav/5% izopropanol/diklór-etánnal végezzük, így 90 mg cím szerinti vegyületet nyerünk tisztább formában.  $R_f=0,16$  (1% ecetsav/5% izopropanol/diklór-metán).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) delta: 1,32 (s, 9h), 2,14 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,93 (dd,  $J=13,7, 9,3$  Hz, 1H), 3,22 (dd,

$J=13,7, 4,3$  Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,34-4,37 (m, 1H),  
6,72-4,37 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,35-7,47 (2H, m),  
7,69-7,75 (m, 2H).

**76. példa**

**N-Alfa-Boc-N-omega-4-metoxi-2,3,6-trimetil-  
-benzolszulfonil-3-amidino-D,L-fenil-alanin-N-  
-metil-O-metil-karboxamid**

**((76) képletű vegyület)**

1 g (1,92 mmól) 75. példa szerinti vegyületet 375 mg (3,85 mmól), O,N-dimetil-hidroxi-amin-hidrokloridot, 294 mg (1,92 mmól) hidroxi-benzotriazol-hidrátot és 1,06 g (9,62 mmól) 4-metil-morfolint feloldunk 4 ml tetrahidrofuránban, jégfürdővel lehűtjük és keverés közben hozzáadunk 406 mg (212 mmól) 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidrokloridsót. Ezután a jégfürdőt eltávolítjuk, a keveréket 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 75 ml etil-acetáttal hígítjuk, vízzel, 10%-os citromsavval, vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonáttal és sóoldattal mossuk, a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Így 750 mg (69%) cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) delta: 1,33 (s, 9H), 2,14 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,80-2,88 (m, 1H), 3,06-3,20 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,98-5,06 (m, 1H), 5,21 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H), 6,48 (bs, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,60-7,68 (m, 2H), 8,11 (bs, 1H)

Elemenálízis a  $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  összegképletű vegyületre:

számított: C 56,73, H 6,88 N 9,80



mért: C 56,97 H 6,66 N 9,43.

**77. példa**

**N-Alfa-Boc-N-omega-4-metoxi-2,3,6-trimetil-  
-benzolszulfonil-D,L-3-amidino-fenil-alaninal  
(77) képletű vegyület)**

3 ml 1 mólos tetrahydrofurános LiAlH<sub>4</sub> oldatot (1,24 mmól) feloldunk 8 ml tetrahydrofuránban, szárazjég/aceton fürdővel lehűtjük, és hozzáadunk 0,75 g (1,9 mmól) 76. példa szerinti vegyületet 5 ml tetrahydrofuránban oldva cseppenként. A hűtőfürdőt eltávolítjuk, a keveréket hagyjuk 5°-ra melegedni, majd ismételen szárazjég/aceton fürdővel lehűtjük, és hozzáadunk 3 ml 1/2,7 tömegarányban elkevert kálium-biszulfát oldatot és vizet. A keveréket ezután hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, 3 órán át keverjük, majd szűrjük és vákuumban betöményítjük. A visszamaradó anyagot 20 ml etil-acetátban oldjuk, 2 ml 10%-os citromsavval, 2 ml vízzel, 2 ml telített nátrium-hidrogén-karbonáttal és 2 ml sóoldattal mossuk, a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Így 580 mg (86%) cím szerinti vegyületet nyerünk.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) delta: 1,31 (s, 9H), 2,07 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,90-3,17 (2H, m), 3,77 (s, 3H), 4,33-4,40 (1H, m), 5,02-5,08 (1H, m), 6,48 (1H, s), 7,23-7,31 (2H, m), 7,50-7,62 (2H, m), 7,94 (1H, bs), 8,05 (1H, bs), 9,55 (1H, s)

Elemenálízis a C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S.0,5H<sub>2</sub>O összegképletű vegyületre:

számított: C 58,58, H 6,69 N 8,20

mért: C 58,57 H 6,72 N 7,98.

**78. példa**

**N-Alfa-Boc-N-omega-4-metoxi-2,3,6-trimetil-  
-benzolszulfonil-D,L-3-amidino-fenil-alaninal-  
-szemikarbazonil-4-N-difenil-metán**

**((78) képletű vegyület)**

0,58 g (1,9 mmól) 77. példa szerinti vegyületet, 410 mg (1,15 mmól) 72. példa szerinti vegyületet és 188 mg (1,38 mmól) nátrium-acetát-trihidrátot 10 ml 75%-os vizes etanolban 1 órán át visszafolyatás közben melegítünk, majd a keveréket szobahőmérsékletre lehűtjük, 50 ml etil-acetáttal hígítjuk, 5 ml 1 n sósavval, 5 ml vízzel, 5 ml telített nátrium-hidrogén-karbonáttal, kétszer 5-5 ml sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így 750 mg (89%) cím szerinti vegyületet nyerünk szürkésfehér hab formájában.

Elemanalízis a  $C_{39}H_{46}N_6O_6S \cdot 1,0H_2O$  összegképletű vegyületre:

számított: C 62,88, H 6,49 N 11,28

mért: C 63,14 H 6,35 N 11,10.

**79. példa**

**N-Omega-4-metoxi-2,3,6-trimetil-benzolszulfonil-  
-D,L-3-amidino-fenil-alaninal-szemikarbazonil-  
-4-N-difenil-metán-trifluor-acetátsó**

**((79) képletű vegyület)**

750 mg (1,9 mmól) 78.példa szerinti vegyületet 30 percen át szobahőmérsékleten 3 ml 50%-os trifluor-ecetsav/diklór-metán eleggyel kezelünk, majd cseppenként 50 ml éterhez ada-



goljuk. Az oldatot hagyjuk 4°-on 18 órán át állni, majd a terméket szűrjük, vákuumban szárítjuk, így 600 mg (79%) cím szerinti vegyületet nyerünk szürkésfehér, szilárd anyag formájában.

Elemanalízis a  $C_{39}H_{46}N_6O_6S \cdot 1,3CF_3CO_2H$  összegképletű vegyületre:

számított:	C 56,72,	H 5,11	N 10,84
mért:	C 56,34	H 5,47	N 11,49.

#### 80. példa

**[3-[(Benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-  
-acetyl-D,L-N-omega-4-metoxi-2,3,6-trimetil-  
-benzolszulfonil-D,L-3-amidino-fenil-alaninal-  
-szemikarbazonil-4-N-difenil-metán**

**((80) képletű vegyület)**

94 mg (0,94 mmól) 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-  
-karbodiimid-hidrokloridsót egy adagban 5 ml dimetil-  
-formamidhoz adagoljuk, amelyben 303 mg (0,49 mmól) 7. példa szerinti vegyületet, 75 mg (0,49 mmól) hidroxibenzotriazol és 0,24 ml (2,2 mmól) 4-metil-morfolint oldottunk, az adagolást jégfürdővel való hűtés közben végezzük. 10 perc elteltével 360 mg (0,49 mmól) 79. példa szerinti vegyületet adagolunk, majd 2 óra elteltével a keveréket 25 ml vízzel, majd 25 ml sóoldattal hígítjuk. A terméket szűrjük, 25 ml etil-acetátban oldjuk, a kapott oldatot 10%-os citromsavval, vízzel, telített nátrium-  
-hidrogén-karbonáttal és ósoddattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot flash kromatográfiával szilikagélen tisztítjuk, így nyerjük a cím szerinti vegyületet.

#### 81. példa

**[3-[(Benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-  
-acetyl-D,L-3-amidino-fenil-alaninal-szemikarbazon  
(81) képletű vegyület)**

102 mg (0,11 mmól) 80. példa szerinti vegyületet 30 percen át -20°-on és 30 percen át 0°-on hidrogén-fluorid/anizol=9/1 eleggyel kezeljük, majd a hidrogén-fluoridot eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot 20%-os ecetsavban oldjuk, dietil-éterrel mossuk, a vizes fázist liofilizáljuk, a poranyagot preparatív HPLC-vel tisztítjuk (C-18, 10→40% acetonitril/víz gradiens, amely 0,1% trifluor-ecetsavat tartalmaz), így nyerjük a cím szerinti vegyületet.

**82. példa**

**[3-[(Benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-  
-acetyl-D,L-3-amidino-fenil-alaninal  
(82) képletű vegyület)**

16,6 mg (30 μmól) 81. példa szerinti vegyületet feloldunk 1 ml metanolban és 5 ml 1%-os vizes trifluor-ecetsavban, majd hozzáadunk 0,23 ml formalint. 40 perc elteltével 2 mikronos szűrőn szűrjük, 15 ml vízzel hígítjuk, majd preparatív HPLC-vel tisztítjuk (C-18, 10→40% acetonitril/víz gradiens, amely 0,1% trifluor-ecetsavat tartalmaz). A cím szerinti vegyületet tartalmazó frakciókat egyesítjük, majd liofilizáljuk, így nyerjük a cím szerinti vegyületet.

**83. példa**

**Etil-(3-[(N-t-butoxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1,2-  
-dihidropiridil)-acetát  
(83) képletű vegyület)**

44,5 g (0,197 mól) 5. példa szerinti vegyületet feloldunk 200 ml etanolban és 2,25 g (10%) Pd/C katalizátor jelenlétében 16 órán át ballon nyomáson hidrogénezzük. Ezután cellitet adagolunk hozzá, a keveréket cellit ágyon szűrjük egy 600 ml-es frittelt tölcséren (5 cm magasság) és etil-acetáttal mossuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, 200 ml etil-acetáttal és 200 ml toluollal hígítjuk, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így 40 g (0,204 mól) nyers etil-(3-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil)-acetátot nyerünk kvantitatív kihozattal.

2 g (10 mmól) etil-(3-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil)-acetátot és 1,69 g (9,5 mmól) nátrium-hidrogén-karbonátot feloldunk 20 ml 50%-os vizes dioxánban, keverés közben jégfürdővel lehűtjük, majd hozzáadunk 10 ml dioxánban 2,08 g (20 mmól) di-terc-butyl-dikarbonátot 5 perc alatt. Miután az adagolást befejeztük, az oldatot 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A keveréket ezután 100 ml etil-acetáttal hígítjuk, 1 n sósavval mossuk, amíg a vizes réteg pH-ja 1 lesz, a mosást vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonáttal, majd sóoldattal folytatjuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószert eltávolítjuk. Így nyerjük a cím szerinti vegyületet.

#### **84. példa**

**Etil-(3-[(N-t-butoxi-karbonil-N-metil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil)-acetát**

**((84) képletű vegyület)**

3 g (10 mmól) 83. példa szerinti vegyületet és 1,2 ml (20 mmól) jód-metánt feloldunk 30 ml tetrahidrofuránban, az oldatot 0°-ra nitrogénatmoszférában lehűtjük, hozzáadunk nátrium-hidridet (0,44 g, 60%-os olajos diszperzió, 11 mmól) folya-

matosan gyenge keverés közben. Miután az adagolást befejeztük, a keveréket szobahőmérsékleten 16 órán át folytatjuk, majd 50 ml etil-acetátot, majd ezt követően vizet adagolunk, a feleslegben lévő nátrium-hidrid megbontására. A szerves fázist vízzel, 5%-os vizes nátrium-tioszulfáttal (a jód eltávolítására), vízzel, majd sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd betöményítjük. Így nyerjük a cím szerinti vegyületet.

**85. példa**

**(3-[(N-t-Butoxi-karbonil-N-metil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil)-ecetsav**

**((85) képletű vegyület)**

3,2 g (10 mmól) 84. példa szerinti vegyületet 10 ml metanolban szuszpendálunk, lehűtjük 0°-ra, hozzáadunk 12 ml 1 n NaOH oldatot 10 perc alatt. Miután az adagolást befejeztük, az oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni 3 óra alatt. Az oldószer ezután csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot 25 ml vízzel hígítjuk, etil-acetáttal mossuk, a szerves fázist 2 n sósavval pH=1-ig megsavanyítjuk, etil-acetáttal háromszor extraháljuk, a szerves extraktumokat egyesítjük, vízzel, majd kétszer sóoldattal mossuk, az oldószer eltávolítjuk. Így nyerjük a cím szerinti vegyületet.

**86. példa**

**[3-[(N-t-Butil-oxi-karbonil-N-metil)-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetyl-N<sup>g</sup>-nitro-L-argininál-etil-ciklol**

**((86) képletű vegyület)**

2,2 g (7,7 mmól) 85. példa szerinti vegyületet 2,47 g (9,2 mmól) N<sup>g</sup>-nitro-L-argininál-etil-ciklol-hidrokloridsót és 1,17 g (7,7 mmól) N-hidroxi-benztriazolt szuszpendálunk, lehűtünk

0°-ra és hozzáadunk 1,77 g (9,2 mmól) EDC-t, majd 2,5 ml (23 mmól) N-metil-morfolint cseppenként. Miután az adagolást befejeztük, a keverést szobahőmérsékleten 3 órán át folytatjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot diklór-metánban oldjuk, pH=1-ig 2 n sósavval mossuk, majd vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonáttal és sóoldattal folytatjuk a mosást. Az extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Így nyerjük a cím szerinti vegyületet.

**87. példa**

**[3-[(N-t-Butil-oxi-karbonil-N-metil)-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetyl-L-argininál-etil-ciklol-acetátsó ((87) képletű vegyület)**

5,5 g (11 mmól) 86. példa szerinti vegyületet 60 ml etanol/ecetsav/víz elegyben (4/1/1) hidrogénezünk 1,8 g 10%-os Pd/C katalizátoron 4 órán át 20 psi nyomáson. A keverékhez ezután cellitet adunk, az oldatot 0,2 mikronos szűrőn szűrjük, a szilárd anyagot 60 ml etanol/ecetsav/víz eleggyel (4/1/1) mossuk, a szűrlethez 1,8 g 10% Pd/C katalizátort adunk és az oldatot 40 órán át 20-25 psi nyomáson hidrogénezzük. Ezután cellitet adunk hozzá, az oldatot leszűrjük 0,2 mikronos szűrőn, a szilárd anyagot 200 ml térfogatot nyerünk, ezt 50 ml etil-acetáttal mossuk. A vizes fázisból az oldószert eltávolítjuk, az anyagot liofilizáljuk, így kapjuk a cím szerinti vegyületet.

**88. példa**

**[3-(N-t-Butil-oxi-karbonil-N-metil)-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetyl-L-argininál-trifluor-acetátsó ((88) képletű vegyület)**



4,7 g (9,2 mmól) 87. példa szerinti vegyületet 100 ml 3 n sósavban szuszpendálunk, 3 órán át keverjük, majd hozzáadunk pH=3,5-4-ig 2,5 mólos vizes nátrium-acetátot, majd a keveréket 2 mikronos szűrőn szűrjük. A szűrletet HPLC-vel tisztítjuk (Waters PrePak töltet, Delta-Pak C18, 300 Å oszlop, 0-40% acetonitril/víz, ami 0,1% trifluor-ecetsavat tartalmaz). A tiszta frakciókat egyesítjük, így nyerjük a cím szerinti vegyületet.

### **89. példa**

#### **Általános eljárás etil-(3-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil)-acetát és szulfonil- vagy szulfamoil-klorid reagáltatására**

5,89 g (30 mmól) etil-(3-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil)-acetátot 300 ml vízmentes tetrahidrofuránban keverünk, majd hozzáadunk 7,93 ml (60 mmól) 2,4,6-kollidint és az oldatot 0°-ra lehűtjük nitrogénatmoszférában. A megfelelő, alábbiakban felsorolt szulfonil- vagy szulfamoil-kloridból 33 mmól mennyiséget feloldunk 25-75 ml tetrahidrofuránban és az előző oldathoz adagoljuk cseppenként. Miután az adagolást befejeztük, a keverést 30 perc - 1 órán át 0°-on, majd környezeti hőmérsékleten 0-72 órán át folytatjuk. A keveréket ezután etil-acetáttal hígítjuk, egymást követően 1 n sósavval, vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonáttal, majd sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószert vákuumben eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk, diklór-metán és 1-4% metanol/diklór-metán gradienssel, így nyerjük a terméket, amely TLC-re tiszta (szilikagél). Ezen eljárás és az alábbiakban felsorolt kiindulási anyagok alkalmazásá-



val állítjuk elő a következő (89) képletnek megfelelő vegyületeket.

R=	Kiindulási anyag
fenil	benzolszulfonil-klorid
1-naftil	1-naftilszulfonil-klorid
2-naftil	2-naftilszulfonil-klorid
2-karbometoxi-fenil	2-karbometoxi-benzolszulfonil-klorid
2-trifluor-metil-benzil	2-trifluor-metil-benzolszulfonil-klorid
2-ciklohexil-amino	ciklohexil-szulfamoil-klorid
2-trifluor-metil-fenil	2-trifluor-metil-benzolszulfonil-klorid
3-trifluor-metil-fenil	3-trifluor-metil-benzolszulfonil-klorid
4-trifluor-metil-fenil	4-trifluor-metil-benzolszulfonil-klorid
2-metil-fenil	2-metil-benzolszulfonil-klorid
3-metil-fenil	3-metil-benzolszulfonil-klorid
2-metil-5-fluor-fenil	2-metil-5-fluor-benzolszulfonil-klorid
2-metoxi-fenil	2-metoxi-benzolszulfonil-klorid
3-metoxi-fenil	3-metoxi-benzolszulfonil-klorid
2-metoxi-5-klór-fenil	2-metoxi-5-klór-benzolszulfonil-klorid
2-nitrofenil	2-nitrobenzolszulfonil-klorid
2-trifluor-metoxi-fenil	2-trifluor-metoxi-benzolszulfonil-klorid

2,5-diklór-fenil	2,5-diklór-benzolszulfonil-klorid
2,5-dimetoxi	2,5-dimetoxi-benzolszulfonil -klorid
2-fluor-fenil	2-fluor-benzolszulfonil-klorid
3-fluor-fenil	3-fluor-benzolszulfonil-klorid

### **90. példa**

#### **Általános eljárás a találmány szerinti vegyületek ellőállítására**

A 7-10. példákban bemutatott négy-lépéses eljárás alkalmazásával (hidrolízis, kapcsolás, hidrogénezés és hidrolízis) és bizonyos 89. példa szerinti intermedierekből a következő találmány szerinti vegyületeket (valamint trifluor-ecetsav sóik formájában) állítjuk elő:

#### **(90/1) képletű vegyület**

(3-fenilszulfonil-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil)-  
-acetyl-L-argininál (B vegyület)

#### **(90/2) képletű vegyület**

[3-(1-naftil)-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-  
-acetyl-L-argininál

#### **(90/3) képletű vegyület**

[3-(2-naftil)-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-  
-acetyl-L-argininál

#### **(90/4) képletű vegyület**

[3-(2-karbometoxi-fenil)-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-dihidro  
piridil]-acetil-L-argininál

**(90/5) képletű vegyület**

[3-(2-trifluor-metil-benzil)-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-  
-dihidropiridil]-acetil-L-argininál

**(90/6) képletű vegyület**

(3-ciklohexil-amino-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-  
-dihidropiridil)-acetil-L-argininál

**(90/7) képletű vegyület**

[3-(2-trifluor-metil-fenil)-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-  
-dihidropiridil]-acetil-L-argininál

**(90/8) képletű vegyület**

[3-(3-trifluor-metil-fenil)-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-  
-dihidropiridil]-acetil-L-argininál

**(90/9) képletű vegyület**

[3-(4-trifluor-metil-fenil)-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-  
-dihidropiridil]-acetil-L-argininál

**(90/10) képletű vegyület**

[3-(2-metil-fenil)-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-  
-acetil-L-argininál

**(90/11) képletű vegyület**

[3-(3-metil-fenil)-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-  
-acetyl-L-argininál

**(90/12) képletű vegyület**

[3-(2-metil-5-fluor-fenil)-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-  
-dihidropiridil]-acetyl-L-argininál

**(90/13) képletű vegyület**

[3-(2-metoxi-fenil)-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-  
-dihidropiridil]-acetyl-L-argininál

**(90/14) képletű vegyület**

[3-(3-metoxi-fenil)-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-  
-dihidropiridil]-acetyl-L-argininál

**(90/15) képletű vegyület**

[3-(2-amino-fenil)-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-  
-dihidropiridil]-acetyl-L-argininál.

**91. példa**

**t-Butil-[(t-butyl-3-karboxi-acetát)-6-metil-2-oxo-1,2-  
-dihidro-1-piridil]-acetát**

**((91) képletű vegyület)**

12 g (78 mmól) 2-hidroxi-6-metil-piridin-3-karbonsavat fel-  
oldunk 180 ml dimetil-formamidban és hozzáadunk 22,8 g (165  
mmól) kálium-karbonátot és 24,2 ml (165 mmól) terc-butyl-  
-bróm-acetátot. Az anyagot 36 órán át keverjük, majd 700 ml  
vízzel hígítjuk és kétszer 200-200 ml etil-acetáttal extraháljuk.

A szerves extraktumokat egyesítjük, sóoldattal mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert ezután vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot flash kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen (10-50% etil-acetát/hexán), így 22,46 g (75%) cím szerinti vegyületet nyerünk olajos anyag formájában.

$R_f=0,10$  (szilikagél, 33% etil-acetát/hexán).

### **92. példa**

**t-Butil-(3-karboxi-6-metil)-2-oxo-1,2-dihidro-  
-1-piridil)-acetát**

**((92) képletű vegyület)**

22,46 g (59 mmól) 91. példa szerinti vegyületet feloldunk 260 ml tetrahidrofuránban, hozzáadunk 90 ml (90 mmól) 1 mólos lítium-hidroxidot, majd 2 óra elteltével az oldatot betöményítjük. Az oldatot ezután 150 ml vízzel hígítjuk, dietil-éterrel extraháljuk, a vizes fázist pH=3-ig 1 mólos nátrium-biszulfáttal megsavanyítjuk, etil-acetáttal kétszer extraháljuk, az extraktumokat egyesítjük, sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Így 18,02 g cím szerinti vegyületet nyerünk, a kihozatal kvantitatív.

### **93. példa**

**t-Butil-(3-benzil-oxi-karbonil-amino-6-metil)-2-oxo-1,2-  
-dihidro-1-piridil)-acetát**

**((93) képletű vegyület)**

13 g (48,7 mmól) 92. példa szerinti vegyületet 150 ml dioxánban szuszpendálunk, hozzáadunk cseppenként 7,7 ml (55 mmól) dietil-amint gyors keverés közben, majd 16 ml (53 mmól) difenil-foszforil-azidot. A szuszpenziót 2 órán át melegítjük, 110°C-ra előmelegített olajfürdőn. Ezután 7,6 g (73 mmól)

benzil-alkoholt adagolunk, majd a keveréket 110°-on 20 órán át keverjük. A keveréket ezután lehűtjük, betöményítjük, a maradékot 400 ml etil-acetátban szuszpendáljuk, 3%-os sósavval, majd sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és betöményítjük. A nyers terméket szilikagélen flash kromatográfiával tisztítjuk (20-67% etil-acetát/hexán), így 14,2 g cím szerinti vegyületet nyerünk 78% fehér, szilárd anyag formájában.  $R_f=0,53$  (szilikagél, 33% etil-acetát/hexán).

#### 94. példa

##### **t-Butil-(3-amino-6-metil)-2-oxo-1,2-dihidro- -1-piridil)-acetát**

##### **((94) képletű vegyület)**

A 106. példában leírtak szerint állítjuk elő a cím szerinti vegyületet 1,7 g 93. példa szerinti vegyületből kiindulva, a kihozatal 0,89 g (82%).  $R_f=0,69$  (szilikagél, 10% metanol/diklór-metán).

#### 95. példa

##### **t-Butil-(3-benzilszulfonil-amino-6-metil)-2-oxo-1,2- -dihidro-1-piridil)-acetát**

##### **((95) képletű vegyület)**

0,59 ml (4,5 mmól) kollidint adagolunk egy adagban keverés közben 20 ml acetonitrilben oldott 0,89 g (3,7 mmól) 94. példa szerinti vegyülethez és 0,86 g (4,5 mmól) benzilszulfonil-kloridhoz jégfürdő hőmérsékletén. Az oldatot 5 percig 0°-on keverjük, majd a keverést 45 percig még szobahőmérsékleten folytatjuk. A keverékhez ezután vizet adunk, majd 100 ml etil-acetáttal hígítjuk, pH=1-ig 3%-os sósavval mossuk, majd a mosást sóoldattal folytatjuk, magnézium-szulfáton szá-

rítjuk és az oldószert eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot metanolban oldjuk, kb. 3 ml térfogatra betöményíthük és a terméket dietil-éter adagolásával kicsapjuk. A csapadékot szűrjük, így 0,67 g cím szerinti vegyületet kapunk. A szűrletet betöményítjük, flash kromatográfiával tisztítjuk (20-67% etil-acetát/hexán), így további 0,2 g cím szerinti vegyületet nyerünk. A kihozatal összesen 0,87 g (59%).  $R_f=0,29$  (szilikagél, 33% etil-acetát/hexán).

**96. példa**

**(3-Benzilszulfonil-amino-6-metil)-2-oxo-1,2-dihidro-  
-1-piridil)-ecetsav**

**((96) képletű vegyület)**

0,87 g (2,2 mmól) 95. példa szerinti vegyületet feloldunk 10 ml diklór-metánban, lehűtjük 0°-ra és hozzáadunk 10 ml trifluor-ecetsavat, majd 30 perc keverés után a jégfürdőt eltávolítjuk és az oldatot szobahőmérsékleten további 2,5 órán át keverjük. A keveréket ezután betöményítjük, a visszamaradó szilárd anyagot 15 ml dietil-éterrel elkeverjük, vákuumban szárítjuk, így 0,63 g cím szerinti vegyületet nyerünk, kihozatal 98%.  $R_f=0,13$  (szilikagél, 10% metanol/diklór-metán).

**97. példa**

**2-Hidroxi-6-etil-piridin-3-karbonitril**

**((97) képletű vegyület)**

12,24 g (0,091 mól) 1-hidroxi-6-metil-piridin-3-karbonitrilt 100 ml tetrahydrofuranban szuszpendálunk, lehűtjük -78°-ra nitrogénatmoszférában és cseppenként hozzáadunk 100 ml lítium-diizopropil-amidot (2 mólos oldat heptán/tetrahydrofuran/etil-benzol elegyben, 0,2 mól), majd az adagolás befejezése

után az oldatot jégfürdőn még 2 órán át keverjük. Ezután 6,25 ml (0,1 mól) jód-metánt adagolunk, a keveréket további 2,5 órán át keverjük 0°-on, majd 30 percen át szobahőmérsékleten. Ezután 300 ml vizet és 50 ml 1 n NaOH oldatot adagolunk, a vizes oldatot 150 ml etil-acetáttal mossuk, 1 n nátrium-biszulfáttal pH=4-ig megsavanyítjuk, majd kétszer összesen 500 ml (10%) metanol/etil-acetáttal extraháljuk. Ezután a vizes fázishoz nátrium-kloridot adunk, az oldatot összesen 500 ml (10%) izopropanol/etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, sóoldattal mossuk, magnéziumn-szulfáton szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot metanol/izopropanolból átkristályosítjuk, így 7,56 g cím szerinti vegyületet nyerünk narancs színű tűkristályos formájában, kihozatal 56%.  $R_f=0,26$  (szilikagél, 10% izopropanol/kloroform), o.p.: 235-240°C (bomlik).

**98. példa**

**2-Hidroxi-6-etil-piridin-3-karbonsav**

**((98) képletű vegyület)**

7,56 g (51 mmól) 97. példa szerinti vegyületet 50 ml 50%-os kénsavban 3 órán át visszafolyatás közben melegítünk, majd a keveréket lehűtjük, 250 ml vízbe öntjük, az oldatot hagyjuk állni 4°-on 16 órán át, majd a szilárd anyagot szűrjük, vízzel mossuk, így 6,03 g (75%) cím szerinti vegyületet nyerünk barnás színű szilárd anyag formájában, o.p.: 190,5-193°C.

**99. példa**

**3-Benzil-oxi-karbonil-amino-6-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1-piridin**

**((99) képletű vegyület)**

A 93. példában leírtak szerint eljárva 0,74 g cím szerinti vegyületet állítunk elő 1 g 98. példa szerinti vegyületből kiindulva, kihozatal 45%.  $R_f=0,18$  (szilikagél, 20% etil-acetát/diklór-metán), o.p.: 153,5-154°C.

**100. példa**

**t-Butil-(3-benzilszulfonil-amino-6-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-1-piridil)-acetát**  
**((100) képletű vegyület)**

150 mg (0,55 mmól) 99. példa szerinti vegyületet feloldunk 2 ml tetrahydrofuranban, hozzáadunk 0,61 ml lítium-hexametil-diszilazidot 1 mólos tetrahydrofurános oldat formájában (0,61 mmól), majd 1,5 óra elteltével 0,089 ml (0,61 mmól) terc-butil-bróm-acetátot adagolunk. A keveréket 16 órán át keverjük, majd 5 ml vízzel hígítjuk, hozzáadunk 5 ml telített ammónium-kloridot, háromszor 5-5 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. Ezután hozzáadunk 10 ml hexánt, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így 0,2 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér, szilárd anyag formájában, kihozatal 94%.  $R_f=0,76$  (szilikagél, 20% etil-acetát/diklór-metán).

**101. példa**

**(3-Benzilszulfonil-amino-6-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1-piridil)-ecetsav**  
**((101) képletű vegyület)**

A 94-96. példákban leírt három eljárási lépés szerint a 100. példa szerinti vegyületből kiindulva állítjuk elő (101) képletű találmány szerinti vegyületet.

**102. példa**

**Etil-2-metil-pirimidinn-6(1H)-on-5-karboxilát**

**((102) képletű vegyület)**

37,21 g (0,31 mól) acetamidin-acetátot és 63 ml (0,31 mól) dietil-etoxi-metil-malonátot 60 ml etanolban 4 órán át visszafolytatás közben melegítünk, majd a keveréket hagyjuk 15 perc alatt lehűlni és hozzáadunk 37,21 g (0,31 mól) acetamidin-acetátot. A keveréket 22 órán át visszafolytatás közben melegítjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, 200 ml vízzel és 200 ml diklór-metánnal hígítjuk, a vizes fázist kétszer 200-200 ml (10%) izopropanol/diklór-metánnal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, 50 ml vízzel, majd 50 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot kloroform/hexánból két adagban kikristályosítjuk, 24,92 g cím szerinti vegyületet nyerünk sárga kristályok formájában, kihozatal 46%.  $R_f=0,27$  (szilikagél, 10% izopropanol diklór-metánban), o.p.: 187-188°C.

**103. példa**

**Etil-3-(t-butil-acetil)-2-metilpirimidinn-6(1H)-on-5-karboxilát**

**((103) képletű vegyület)**

27,4 ml (27,4 mmól) tetra-n-butil--ammónium-fluoridiot 1 mólos tetrahidrofurános oldat formájában 30 ml hexánnal hígítunk, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó fehér, kristályos anyagot 50 ml dimetoxi-etánban oldjuk, majd hozzáadunk keverés közben 3 ml terc-butyl-bróm-acetátot (20,1 mmól), majd ezt követően 2,5 g (13,7 mmól) 102. példa szerinti vegyületet. A kapott keveréket na 1,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük, 100 ml vízzel hígítjuk, három-



szor 50-50 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves extraktumokat egyesítjük, vízzel, majd sóoldattal mossuk (20-20 ml), magnézium-szulfáton szárítjuk és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot flash kromatográfiával szilikagélen tisztítjuk (50%-os etil-acetát, majd etil-acetát), így 1,81 g (45%) cím szerinti vegyületet nyerünk.  $R_f = 0,24$  (szilikagél, 20% etil-acetát/diklór-metán).

#### **104. példa**

#### **3-(t-Butil-acetil)-2-metil-pirimidinn-6(1H)-on-5-karbonsav**

#### **((104) képletű vegyület)**

10,16 g (0,034 mól) 103. példa szerinti vegyületet 70 ml metanolban szuszpendálunk, jégfürdőben lehűtjük, majd csep-penként gyors keverés közben hozzáadunk 30 ml (0,038 mól) 1 n lítium-hidroxidot. A jégfürdőt ezután eltávolítjuk, majd 2 óra elteltével a keveréket pH=7-ig 1 n sósavval semlegesítjük. Az oldószer csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot 50 ml vízzel hígítjuk, kétszer 25-25 ml ecetáttal mossuk, a vizes fázist pH=1-ig 2,3 n sósavval megsavanyítjuk, 05 ml etil-acetáttal, majd kétszer összesen 30 ml diklór-metánnal extraháljuk, a szerves extraktumokat egyesítjük, háromszor 10-10 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot etil-acetát/dietil-éterből (első adag), majd etil-acetát/dietil-éter/hexán elegyből (második adag) kikristályosítjuk, így 4,37 g (48%) cím szerinti vegyületet nyerünk.  $R_f = 0,31$  (szilikagél, 1% ecetsav/10% izopropanol kloroformban).

**105. példa**

**(t-Butil-2-metil-5-benzil-oxi-karbonil-amino-6-oxo-1,6-dihidro-1-pirimidinil-acetát**

**((105) képletű vegyület)**

4,2 g (0,0157 mól) 104. példa szerinti vegyületet 50 ml dioxánban szuszpendálunk, hozzáadunk cseppenként gyors keverés közben 4,4 ml (0,0313 mól) trietil-amint, majd 3,7 ml (0,0172 mól) difenil-foszforil-azidot. A kapott szuszpenziót 2 órán át 100°-ra előmelegített olajfürdőn melegítjük, majd hozzáadunk 3,2 g (0,0313 mól) benzil-alkoholt és a kapott keveréket 100°-on 1 éjszakán át keverjük. A keveréket ezután lehűtjük, majd betöményítjük, a visszamaradó anyagot 100 ml etil-acetátban szuszpendáljuk, telített ammónium-kloriddal, 1 n nátrium-hidroxiddal, kétszer vízzel, majd sóoldattal mossuk, az extraktumokat magnézium-szulfáton szárítjuk, majd betöményítjük. A nyers terméket flash kromatográfiával szilikagélen tisztítjuk (szilikagél→20% etil-acetát/diklór-metán), így 3,07 g (53%) cím szerinti vegyületet nyerünk halványsárga, szilárd anyag formájában.  $R_f=0,24$  (szilikagél, 20% etil-acetát/diklór-metánban).

**106. példa**

**(t-Butil-2-metil-5-amino-6-oxo-1,6-dihidro-1-pirimidinil-acetát**

**((106) képletű vegyület)**

1,5 g (4 mmól) 105. példa szerinti vegyületet 30 ml etanolban 0,16 g (10%) Pd/C katalizátoron ballon nyomáson 1 éjszakán át hidrogénezünk. A keverékhez ezután cellitet adunk, az oldatot szűrjük, az oldószert elpárologtatjuk, a visszamaradó

anyaghoz hexánt adunk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így 0,97 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér, szilárd anyag formájában, kihozatal kvantitatív.  $R_f=0,24$  (szilikagél, 10% izopropanol kloroformban).

**107. példa**

**(t-Butil-2-metil-5-benzil-karbonil-oxi-amino-6-oxo-1,6-dihidro-1-pirimidinil-acetát**

**((107) képletű vegyület)**

1,06 g (5,6 mmól) benzolszulfonil-kloridot egy adagban 10 ml tetrahidrofuránban oldott 0,89 g (3,7 mmól) 107. példa szerinti vegyülethez, 1,47 ml (11,5 mmól) 4-metil-morfolinhoz adagolunk. A kapott oldatot 2 órán át keverjük, majd a keveréket betöményítjük, 100 ml etil-acetáttal hígítjuk, 1 n sósavval mossuk addig, amíg a vizes fázis pH-ja 1 értékű lesz, majd a mosást vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonáttal, majd sóoldattal folytatjuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószert elpárologtatjuk, a visszamaradó anyagot etil-acetátból (első adag), majd etil-acetát/éter/hexánból (második adag) kikristályosítjuk. A második adagot 3 ml 1 mólos kálium-karbonáttal és 10 ml metanollal kezeljük 2 órán át. Az oldat homogénná válik, a keveréket ezután 1 n sósavval pH=7-ig megsavanyítjuk, az oldószert eltávolítjuk, a vizes oldatot etil-acetáttal háromszor extraháljuk, a szerves extraktumokat egyesítjük, sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Hasonlóképpen kezeljük az első adagot 1 mólos kálium-karbonáttal és metanollal. Összesen 1,20 g cím szerinti vegyületet nyerünk, kihozatal 82%, fehér szilárd anyag



formájában.  $R_f=0,26$  (szilikagél, 20% etil-acetát/diklór-metánban.)

**108. példa**

**2-Metil-5-benzilszulfonil-amino-6-oxo-1,6-dihidro-  
-1-pirimidinil-ecetsav**

**((108) képletű vegyület)**

1,15 g (2,19 mmól) 107. példa szerinti vegyületet 10 ml 50%-os trifluor-ecetsav/diklór-metán eleggyel kezelünk, majd 1 óra elteltével a keveréket betöményítjük, 100 ml dietil-éterrel hígítjuk és a kapott oldatot 1 éjszakán át állni hagyjuk. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot 25 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát és 10 ml etil-acetát között megosztjuk, a vizes fázist etil-acetáttal mossuk, majd pH=1-ig 2,3 mólos sósavval megsavanyítjuk. A kiváló csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, vákuumban szárítjuk, így 0,75 g (76%) cím szerinti vegyületet nyerünk fehér, szilárd anyag formájában, o.p.: 244-246°C (bomlik).

**109. példa**

**5-Nitro-1-metil-uracil**

**((109) képletű vegyület)**

10 g (64 mmól) 5-nitrouracilt és kálium-karbonátot 50 ml dimetil-formamidban 15 percig keverünk, amikor is szilárd anyag keletkezik. A lombikba ezután bemérünk 5,3 ml (85 mmól) jód-metánt, majd addig rázzuk, amíg a szilárd anyag feloldódik. Ezután a keveréket 30 percig keverjük, hozzáadunk 2% NaOH-t (t/ft) (200 ml) és 100 ml vizet, az oldatot 100 ml etil-acetáttal mossuk, a vizes fázist pH=3-ig 1 n sósavval megsavanyítjuk, csapadék képződik, amikor a pH-t csökkentjük. Ezután a kapott

heterogén oldatot állni hagyjuk 16 órán át, majd a terméket szűrjük, vízzel mossuk, levegőn szárítjuk. Így 77%-os kihozattal nyerjük a cím szerinti vegyületet sárga poranyag formájában, o.p.: 249-250°C.

**110. példa**

**t-Butil-(5-nitro-1-metil-uracil)-acetát**

**((110) képletű vegyület)**

0,51 g (13 mmól) nátrium-hidridet 60%-os olajos diszperzió formájában 4-4 ml pentánnal háromszor átmosunk, majd hozzáadagolunk részletekben 2 g (12 mmól) 109. példa szerinti vegyületet. Miután az adagolást befejeztük, a keveréket 30 percen át nitrogénatmoszférában keverjük, majd egy adagban hozzáadunk 1,73 g (12 mmól) terc-butil-bróm-acetátot és az oldatot 3 órán át keverjük. A keveréket ezután 200 ml vízzel hígítjuk, háromszor 50-50 ml acetáttal extraháljuk, a szerves extraktumokat egyesítjük, háromszor 50-50 ml vízzel, majd sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert eltávolítjuk, hexánt adunk hozzá, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így 1,97 g (59%) cím szerinti vegyületet nyerünk.  $R_f=0,38$  (szilikagél, 20% etil-acetát/diklór-metánban).

**111. példa**

**Etil-(5-benzilszulfonil-amino-1-metil-uracil)-acetát**

**((111) képletű vegyület)**

A 6. példában leírtak szerint járunk el, de 3 ekvivalens 4-etil-morfolint alkalmazunk bázisként benzolszulfonil-kloriddal, így nyerjük a 110. példa szerinti vegyületből a cím szerinti vegyületet, kihozatal 48%, o.p.: 165-166°C.

**112. példa**

**(5-Benzilszulfonil-amino-1-metil-uracil)-ecetsav**

**((112) képletű vegyület)**

A 108. példában leírtak szerint állítjuk elő a cím szerinti vegyületet a 111. példa szerinti vegyületből. Kihozatal 88%, o.p.: 200-201°C.

**113. példa**

**Általános eljárás a találmány szerinti vegyületek előállítására**

A 8-10. példa szerinti három lépéses eljárást követve (kapcsolás, hidrogénezés, hidrolízis) a 96., 108. és 112. példák szerinti vegyületekből kiindulva állítjuk elő a következő vegyületeket.

**(113/1) képletű vegyület**

**(3-benzilszulfonil-amino-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1-piridil)-acetyl-L-argininal-trifluor-acetátsó (C vegyület)**

**(113/2) képletű vegyület**

**(5-benzilszulfonil-amino-2-metil-6-oxo-1,6-dihidro-1-pirimidinil)-acetyl-L-argininal-trifluor-acetátsó (D vegyület), és**

**(113/3) képletű vegyület**

**(5-benzilszulfonil-amino-1-metil-uracil)-acetyl-L-argininal-trifluor-acetátsó (E vegyület)**

**114. példa**

**4-(2-Trimetil-szilil-oxi-fenetil)-3-nitro-2-oxo-1,2-dihidro-1-piridin**



**((114) képletű vegyület)**

3,08 g (20 mmól) 4-metil-3-nitro-2-piridont 50 ml tetrahydrofuranban szuszpendálunk, lehütjük 0°-ra, hozzáadunk 21 ml (21 mmól) lítium-hexametil-diszilazidot 1 mólos tetrahydrofurános oldat formájában 15 perc alatt. A keveréket 45 percig keverjük, majd 2,7 ml (21 mmól) trimetil-szilil-klordiot adagolunk, majd 1 óra elteltével egy adagban hozzáadunk 21 ml (21 mmól) lítium-hexametil-diszilazidot 1 mólos tetrahydrofurános oldat formájában. 30 perc elteltével 2,1 ml (21 mmól) frissen desztillált benzaldehidet adagolunk, a keveréket hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 18 óra elteltével hozzáadunk 20 ml vizes ammónium-kloridot. Az anyagot 150 ml etil-acetáttal extraháljuk, 50 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és a kapott termék szilikagélen kromatografáljuk (2-10% metanol/diklór-metán). A cím szerinti vegyületet toluolból való átkristályosítás után nyerjük, mennyisége 0,79 g (8,5%).  $R_f=0,25$  (szilikagél, 50% etil-acetát/hexán).

**115. példa**

**Etil-[4-(2-trimetil-szilil-oxi-fenetil)-3-nitro-2-oxo-1,2-dihidro-1-piridil]-acetát**

**((115) képletű vegyület)**

0,79 g (2,4 mmól) 114. példa szerinti vegyületet feloldunk tetrahydrofuranban és 0°-on hozzáadunk 5 perc alatt 2,5 ml (2,5 mmól) lítium-hexametil-diszilazidot 1 mólos tetrahydrofurános oldat formájában. 30 perc elteltével hozzáadunk 0,28 ml (2,5 mmól) etil-bróm-acetátot, a keveréket hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 8 óra elteltével 5 ml vizes ammónium-kloridot adagolunk, majd 75 ml etil-acetáttal extraháljuk, 30 ml

sóoldattal mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk. A terméket szilikagélen kromatografáljuk (33% etil-acetát/hexán), így 0,66 g (81%) cím szerinti vegyületet nyerünk.  $R_f=0,45$  (szilikagél, 50% etil-acetát/hexán).

**116. példa**

**[3-Acetamido-4-(2-hidroxi-fenetil)-2-oxo-1,2-dihidro-  
-1-piridil]-ecetsav**

**((116) képletű vegyület)**

760 mg (1,82 mmól) 115. példa szerinti vegyületet feloldunk 10 ml etil-acetátban, hozzáadunk 0,69 ml (7,3 mmól) ecetsavanhidridet és 75 mg (10%) Pd/C katalizátort és a keveréket hidrogén ballon nyomáson 18 órán át keverjük. A keveréket ezután celliten szűrjük, betöményítjük, a visszamaradó anyagot 7 ml tetrahidrofuránban oldjuk, hozzáadunk 3,6 ml (3,6 mmól) 1 mólos lítium-hidroxidot és az anyagot 22 órán át keverjük, miközben még további 2 ml 2 mólos lítium-hidroxidot és 2 ml metanolt adagolunk. A keveréket ezután 48 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 20 ml vízzel hígítjuk és 20 ml etil-acetáttal mossuk. A vizes fázist pH= kb. 3 értékig koncentrált sósavval megsavnyítjuk, a terméket 50 ml etil-acetáttal extraháljuk, 40 ml sóoldattal mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk. A vizes fázis 30%-os izopropanol/diklór-metán eleggyel való vissza extrahálása után 440 mg (96%) cím szerinti vegyületet nyerünk.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): delta 2,15 (3H, s), 2,81-2,94 (2H,m), 4,70 (2H, s), 4,9 (1H, dd,  $J=5,3, 8,2$  Hz), 6,3 (1H, d,  $J=7,1$  Hz), 7,22-7,36 (5H, m), 1,73 (1H, d,  $J=7,1$  Hz).

**117. példa**

**Általános eljárás a talámány szerinti vegyületek előállítására**

A 8-10. példák szerinti lépéseket követve (kapcsolás, hidrogénezés, hidrolízis) a 101. és 117. példák szerinti vegyületekből kiindulva állítjuk elő a következő talámány szerinti vegyületeket:

**(117/1) képletű vegyület**

(3-benzilszulfonil-amino-6-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1-piridil)-acetyl-L-argininal-trifluor-acetátsó és

**(117/2) képletű vegyület**

[3-acetamido-4-(2-hidroxi-fenetyl)-2-oxo-1,2-dihidro-1-piridil]-acetyl-L-arginial-trifluor-acetátsó.

**118. példa**

**(5-Klór-2-metoxi-fenilszulfonil-3-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil)-acetyl-L-N<sup>g</sup>-nitro-argininal-etyl-ciklol**  
**((118) képletű vegyület)**

A 7-8. példák szerinti lépéseket követve (hidrolízis, kapcsolás) állítjuk elő a 89. példa szerinti vegyületből (etyl-(2-metoxi-5-klór-benzolszulfonil-3-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil)-acetyl) a cím szerinti vegyületet.

**119. példa**

**(5-Klór-2-metoxi-fenilszulfonil-3-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil)-acetyl-L-argininal-trifluor-acetátsó**  
**((119) képletű vegyület)**

280 mg (0,47 mmól) 118. példa szerinti vegyületet feloldunk 5 ml etil-alkoholban és hozzáadunk 3,7 ml (4,7 mmól) frissen készült, 20% titán(III)-klorid vizes oldatából és 7,4 ml 4 mólos ammónium-acetát pufferből (pH=5) álló keveréket. A kapott keveréket szobahőmérsékleten keverjük, majd miután a reakció befejeződött (30-45 perc) a felesleges titán(III)-kloridot oxidáljuk a keveréken levegő átbuborékoltatásával (30 perc). Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot 50ml vízben oldjuk, 3000 fordulat/perc értéknél 10 percig centrifugáljuk, majd a felülúszót dekantáljuk, a szilárd anyagot 30 ml vízzel mossuk, centrifugáljuk. A felülúszókat egyesítjük, a tréfogatukat 25 ml-re betöményítjük, az oldatot 0°-ra jégfürdőn lehűtjük, hozzáadunk 25 ml 12 n sósavat és a jégfürdőt eltávolítjuk. A keveréket ezután szobahőmérsékleten keverjük, majd miután a reakció befejeződött (30-45 perc), a keverékhez 150 ml vizet és 40 g nátrium-acetátot adunk, majd szűrjük. A vizes oldatot fordított fázisú HPLC-vel tisztítjuk (C-18 oszlop 17→35% acetonitril/víz gradiens rendszer, amely 0,1% trifluorecetsavat tartalmaz, 30 perc), így 160 mg cím szerinti vegyületet nyerünk (0,31 mmól). MS:513 (M+H<sup>+</sup>).

### **120. példa**

#### **Általános eljárás etil-(3-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil)-acetát és szulfonil-klorid reagáltatására**

5,89 g (30 mmól) etil-(3-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil)-acetátot feloldunk 300 ml tetrahydrofuranban, hozzáadunk 7,93 ml (60 mmól) 2,4,6\_kollidint és a kapott oldatot nitrogénatmoszférában 0°-ra lehűtjük. Ezután a fentiekben felsorolt szulfonil- vagy szulfamoid-klorid vegyületekből 33 mmól meny-

nyiséget 25-75 ml tetrahidrofuránban oldva hozzácsepegtetünk, majd miután az adagolást befejeztük, a keveréket 30 percen át, 1 órán át 0°-on, majd környezeti hőmérsékleten 72 órán át keverjük. A keveréket ezután etil-acetáttal hígítjuk, egymást követően 1 n sósavval, vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonáttal, majd sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és az oldószeret vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (diklór-metán és 1-4% metanol/diklór-metán gradiens), így nyerjük a cím szerinti vegyületet, amely TLC-re tiszta (szilikagél). Ugyanezzel a módszerrel és az alábbiakban felsorolt kiindulási anyagokból állítjuk elő a következő, (120) képletnek megfelelő vegyületeket:

R=	Kiindulási anyag
2-fluor-fenil	2-fluor-benzolszulfonil-klorid
3-fluor-fenil	3-fluor-benzolszulfonil-klorid
2-trifluor-metoxi-fenil	2-trifluor-metoxi-benzolszulfonil-klorid
2,5-dimetil-fenil	2,5-dimetil-benzolszulfonil-klorid
2,5-dimetoxi-fenil	2,5-dimetoxi-benzolszulfonil-klorid
2,6-difluoro-fenil	2,6-difluor-benzolszulfonil-klorid
fenetil	2-fenil-etánszulfonil-klorid
ciklohexil-metil	ciklohexil-metánszulfonil-klorid
2,5-diklór-fenil	2,5-diklór-benzolszulfonil-klorid
2-fluor-benzil	(2-fluor-fenil)-metánszulfonil-klorid
3-fluor-benzil	(3-fluor-fenil)-metánszulfonil-

	-klorid
3-trifluor-metil-benzil	(3-trifluor-metil-fenil)-metán-szulfonil-klorid
2-karbometoxi-benzil	(2-karbometoxi-fenil)-metán-szulfonil-klorid
3-karbometoxi-benzil	(3-karbometoxi-fenil)-metán-szulfonil-klorid
2,6-difluor-benzil	(2,6-difluor-fenil)-metánszulfonil-klorid
2,5-difluor-benzil	(2,5-difluor-fenil)-metán-szulfonil-klorid
2,4-difluor-benzil	(2,4-difluor-fenil)-metán-szulfonil-klorid

### 121. példa

#### Általános eljárás a találmány szerinti vegyületek előállítására

A 7-10. példákban leírt négy lépésből álló eljárás szerint (hidrolízis, kapcsolás, hidrogénezés és hidrolízis) a 120. példa szerinti intermedierekből állítjuk elő a következő találmány szerinti vegyületeket (trifluor-ecetsav sójuk formájában):

#### (121/1) képletű vegyület

3-(2-fluor-fenil)-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal (121A vegyület)

#### (121/2) képletű vegyület

3-(3-fluor-fenil)-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal (121B vegyület)

**(121/3) képletű vegyület)**

(3-(2-trifluor-metoxi-fenil)-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-dihidro-piridil-acetil-L-argininal (121B vegyület)

**(121/4) képletű vegyület)**

[3-(2,5-dimetil-fenil)-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-dihidro-piridil]-acetil-L-argininal (121D vegyület)

**(121/4) képletű vegyület)**

[3-(2,5-dimetil-fenil)-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-dihidro-piridil]-acetil-L-argininal (121E vegyület)

**(121/5) képletű vegyület)**

[3-(2,6-difluor-fenil)-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-dihidro-piridil]-acetil-L-argininal (121F vegyület)

**(121/6) képletű vegyület)**

[3-(fenetil)-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-dihidro-piridil]-acetil-L-argininal (121G vegyület)

**(121/7) képletű vegyület)**

(3-ciklohexil-metilszulfonil-amino-2-oxo-1,2-dihidro-piridil)-acetil-L-argininal (121H vegyület)

**(121/8) képletű vegyület)**

[3-(2,5-diklór-fenil)-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-dihidro-piridil]-acetil-L-argininal (121I vegyület)

**(121/9) képletű vegyület)**

3-(2-fluor-benzil)-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-dihidro-  
-piridil-acetil-L-argininal (121J vegyület)

**(121/10) képletű vegyület)**

3-(3-fluor-benzil)-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-dihidro-  
-piridil-acetil-L-argininal (121K vegyület)

**(121/11) képletű vegyület)**

3-(3-trifluor-metil-benzil)-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-  
-dihidro-piridil-acetil-L-argininal (121L vegyület)

**(121/12) képletű vegyület)**

3-(2-karbometoxi-benzil)-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-  
-dihidro-piridil-acetil-L-argininal (121M vegyület)

**(121/13) képletű vegyület)**

3-(3-karbometoxi-benzil)-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-  
-dihidro-piridil-acetil-L-argininal (121N vegyület)

**(121/14) képletű vegyület)**

[3-(2,6-difluor-benzil)-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-dihidro-  
-piridil]-acetil-L-argininal (121O vegyület)

**(121/15) képletű vegyület)**

[3-(2,5-difluor-benzil)-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-dihidro-  
-piridil]-acetil-L-argininal (121P vegyület)

**(121/16) képletű vegyület)**

[3-(2,4-difluor-benzil)-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-dihidro-  
-piridil]-acetil-L-argininal (121Q vegyület).

A fenti vegyületek pontos molekulatömegét tömegspektroszkópiával igazoltuk.

**122. példa**

**t-Butil-(3-amino-6-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1-piridil)-  
-acetát**

**((122) képletű vegyület)**

A 106. példában leírtak szerint állítjuk elő a cím szerinti vegyületet (5,79 g) a 81,2 g 100. példa szerinti vegyületből kiindulva, a kihozatal kvantitatív.  $R_f=0,05$  (szilikagél, 33% etil-acetát/hexán).

**123. példa**

**t-Butil-(3-amino-6-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1-piridil)-  
-acetát**

**((123) képletű vegyület)**

A 97-100. példákban leírtak szerint eljárva, de a jód-metánt 10,3 ml (0,10 mól) 2-bróm-propánnal helyettesítve állítjuk elő a cím szerinti vegyületet.  $R_f=0,69$  (szilikagél, 50% etil-acetát/hexán).

**124. példa**

**Általános eljárás a t-butil-(3-amino-6-alkil-2-oxo-1,2-  
-dihidro-1-piridil)-acetát és szulfonil-kloridok reagáltatására**

**((124) képletű vegyület)**



7,15 g (30 mmól) 94. példa szerinti vegyületet, 7,6 g (30 mmól) 122. példa szerinti vegyületet vagy 8,50 g (30 mmól) 123. példa szerinti vegyületet feloldunk 300 ml vízmentes tetrahydrofuranban és keverés közben hozzáadunk 7,93 ml (60 mmól) 2,4,6-kollidint, majd az oldatot 0°-ra nitrogénatmoszférában lehűtjük. Ezután a hozzácsepegtetjük a megfelelő, alábbiakban felsorolt szulfonil-klorid vegyületet (33 mmól) 25-75 ml tetrahydrofuranban oldva. Miután az adagolást befejeztük, a keveréket 30 percen-1 órán át 0°-on, majd környezeti hőmérsékleten 0-72 órán át kezeljük. A keveréket ezután etil-acetáttal hígítjuk, egymást követően 1 n sósavval, vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonáttal, majd sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (diklór-metán és 1-4% metanol diklór-metánban, gradiens rendszer). Így nyerjük a terméket, amely TLC-re tiszta (szilikagél). Ily módon az alábbiakban felsorolt kiindulási anyagokból állítjuk elő a (124) képletnek megfelelő vegyületeket:

Termék	Kiindulási anyag
R <sub>1</sub> =2-trifluor-metil-benzil, R <sub>2</sub> =CH <sub>3</sub>	94. példa szerinti vegyület (2-trifluor-metil-fenil)-metán- szulfonil-klorid
R <sub>1</sub> =2-metil-5-fluor-fenil- -fenil R <sub>2</sub> =CH <sub>3</sub>	94. példa szerinti vegyület 2-metil-5-fluor-benzol- szulfonil-klorid
R <sub>1</sub> =2,5-dimetoxi-fenil	94. példa szerinti vegyület

$R_2=CH_3$	2,5-dimetoxi-benzolszulfonil- -klorid
$R_1=2$ -karbometoxi-benzil, $R_2=CH_3$	94. példa szerinti vegyület 2,6-difluor-benzolszulfonil-klorid
$R_1=$ benzil $R_2=CH_2CH_3$	122. példa szerinti vegyület benzilszulfonil-klorid
$R_1=2$ -metil-5-fluor-fenil, $R_2=CH_2CH_3$	122. példa szerinti vegyület 2-metil-5-fluor-benzolszulfonil- -klorid
$R_1=$ benzil, $R_2=CH_2CH(CH_3)_2$	123. példa szerinti vegyület benzilszulfonil-klorid

### 125. példa

#### Általános eljárás 3-amino-6-alkil-2-oxo-1,2-dihidropiridil)-ecetsav és trifluor-ecetsav reagáltatására

3 mmól 124. példa szerinti vegyületet 10 ml 50%-os trifluor-ecetsav/diklór-metánnal kezelünk, majd 1 óra elteltével a keveréket betöményítjük, toluollal hígítjuk, majd az oldatot ismételten betöményítjük, ismételten toluolt adagolunk és az oldószeret vákuumban eltávolítjuk. Ezzel a módszerrel az alábbi kiindulási anyagokból állítjuk elő a (125) képletnek megfelelő vegyületeket:

$R_1= 2$ -trifluor-metil-benzil,  $R_2=CH_3$ ;

$R_1= 2$ -metil-5-fluor-fenil,  $R_2=CH_3$ ;

$R_1= 2,5$ -dimetoxi-fenil,  $R_2=CH_3$ ;

$R_1= 2$ -karbometoxi-benzil,  $R_2=CH_3$ ;

$R_1=$  benzil,  $R_2=CH_2CH_3$ ,

$R_1= 2$ -metil-5-fluor-fenil,  $R_2= CH_2CH_3$ , és

$R_1 = \text{benzil}$ ,  $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ .

### 126. példa

#### Általános eljárás a talámány szerinti vegyületek előállítására

A 8-10. példák szerinti három lépéses eljárással (kapcsolás, hidrogénezés, hidrolízis) a 125. példa szerinti intermedierekből állítjuk elő a következő vegyületeket (trifluor-ecetsavas sóik formájában):

#### (126) képletű vegyület

[3-(2-trifluor-metil-benzil)-szulfonil-amino-6-metil-  
-2-oxo-1,2-dihidro-piridil]-acetyl-L-argininal (126A vegyület)

#### (126/1) képletű vegyület

[3-(5-fluor-2-metil-fenil)-szulfonil-amino-6-metil-  
-2-oxo-1,2-dihidro-piridil]-acetyl-L-argininal (126B vegyület)

#### (126/2) képletű vegyület

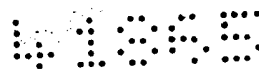
3-[(2,5-dimetoxi-fenil)-szulfonil-amino-6-metil-  
-2-oxo-1,2-dihidro-piridil]-acetyl-L-argininal (126C vegyület)

#### (126/3) képletű vegyület

[3-(2-karbometoxi-benzil)-szulfonil-amino-6-metil-  
-2-oxo-1,2-dihidro-piridil]-acetyl-L-argininal (126D vegyület)

#### (126/4) képletű vegyület

(3-benzilszulfonil-amino-6-etyl-2-oxo-1,2-dihidro-  
-piridil)-acetyl-L-argininal (126E vegyület)



**(126/5) képletű vegyület**

[3-(5-fluor-2-metil-fenil)-szulfonil-amino-6-etil-  
-2-oxo-1,2-dihidro-piridil]-acetil-L-argininal (126F vegyület)

**(126/6) képletű vegyület**

(3-benzilszulfonil-amino-6-izobutil-2-oxo-1,2-dihidro-  
-piridil)-acetil-L-argininal (126G vegyület).

**127.példa**

**t-Butil-[3-nitro-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetát**

**((127) képletű vegyület)**

Az 5. példában leírtak szerint állítjuk elő a cím szerinti vegyületet (6,77 g, 74%) 5 g 3-nitro-2-hidroxi-piridinből kiindulva.  $R_f=0,60$ , (szilikagél, 20% etil-acetát/diklór-metán).

**128. példa**

**t-Butil-[3-nitro-2-oxo-4-(3-fenil-propil)-1,2,3,4-**

**-tetrahidropiridil]-acetát**

**((128) képletű vegyület)**

3 g (49,6 mmól) magnéziumforgácsot 30 ml tetrahidrofuránban szuszpendálunk, hozzáadunk 20 ml 9,87 g (49,6 mmól) 3-bróm-propil-benzolt nitrogénatmoszférában. Miután a (3-bróm-propil)-benzol oldatból 2-3 ml-t beadagoltunk, néhány mg jódot adagolunk és a keveréket 3 percen át enyhén melegítjük. Ezután kb. 10 perc alatt beadagoljuk a (3-bróm-propil)-benzol oldat további részét és a keveréket 50-60°-on olajfürdőn 1 éjszakán át melegítjük, így nyerjük a 3-fenil-propil-magnézium-bromid oldatot.

6 g (23,6 mmól) 127. példa szerinti vegyületet és 6,44 g (47,2 mmól) cink-kloridot feloldunk 50 ml tetrahidrofuránban és argonatmoszférában 10 percen át keverjük, majd jégfürdővel lehűtjük. Ezután hozzáadjuk a fentiek szerinti 3-fenil-propil-magnézium-bromid oldatot kb. 5 perc alatt, majd 5 percig 0°-on keverjük, a jégfürdőt eltávolítjuk, az oldatot 1 éjszakán át keverjük, majd 300 ml etil-acetátba és 50 ml telített sósavba öntjük. A szerves fázist telített nátrium-hidrogén-karbonáttal, vízzel, majd sóoldattal (30-30 ml) mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, az oldószert elpárologtatjuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (0-60% etil-acetát/hexán), így 6 g (68%) cím szerinti vegyületet nyerünk,  $R_f=0,71$  (szilikagél, 50% etil-acetát/hexán).

### **129. példa**

**t-Butil-[3-nitro-2-oxo-4-(3-fenil-propil)-1,2-dihidropiridil]-acetát**

**((129) képletű vegyület)**

6 g (16 mmól) 128. példa szerinti vegyületet feloldunk 50 ml tetrahidrofuránban nitrogénatmoszférában, hozzáadunk 6,3 g (19,2 mmól) 1,2 ekvivalens cézium-karbonátot és a kapott oldatot 10 percig keverjük. Ezután hozzáadunk 3,63 g (16,2 mmól) 1 ekvivalens palládium-acetátot, az oldatot 1 éjszakán át keverjük, majd cellietet és szilikagélt adagolunk és a keveréket szűrjük, a cézium- és palládiumsók eltávolítására, majd a szilárd anyagot 500 ml etil-acetáttal mossuk. Az oldószert ezután a szűrletből eltávolítjuk, a maradékot szilikagélen kromatografáljuk (0-50% etil-acetát/hexán), így 2,86 g cím sze-

rinti vegyületet nyerünk, kihozatal 48%.  $R_f=0,52$  (szilikagél, 50% etil-acetát/hexán).

**130. példa**

**t-Butil-[3-amino-2-oxo-4-(3-fenil-propil)-1,2,-  
-dihidropiridil]-acetát**

**((130) képletű vegyület)**

1 g (2,7 mmól) 129. példa szerinti vegyületet feloldunk 20 ml metanolban és ballon nyomáson 10% Pd/C katalizátor (0,15 g) jelenlétében 2 órán át hidrogénezzük. A keveréket ezután szűrjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így 0,92 g cím szerinti vegyületet nyerünk, kihozatal kvantitatív.  $R_f=0,42$  (szilikagél, 50% etil-acetát/hexán).

**131. példa**

**t-Butil-[3-amino-2-oxo-4-(3-fenil-etil)-1,2,-  
-dihidropiridil]-acetát**

**((131) képletű vegyület)**

A 128-130. példákban leírt három lépéses eljárás szerint a (3-bróm-propil)-benzolt 6,77 ml (49,6 mmól) (2-bróm-etil)-benzollal helyettesítve állítjuk elő a cím szerinti vegyületet.  $R_f=0,63$  (szilikagél, 10% izopropanol/diklór-metán).

**132. példa**

**Általános eljárás a t-butil-[3-amino-4-alkil-2-oxo-  
-1,2-dihidropiridil]-acetát és szulfonil-kloridok reagálta-  
tására**

10,2 g (30 mmól) 130. példa szerinti vegyületet, 9,78 g (30 mmól) 131. példa szerinti vegyületet feloldunk 300 ml vízmentes tetrahidrofuránban, majd keverés közben hozzáadunk 7,93 ml (60 mmól) 2,4,6-kollidint és az oldatot nitrogénatmoszférában

0°-ra lehűtjük. Ezután hozzáadjuk a megfelelő, alábbiakban felsorolt szulfonil- vagy szulfamoil-kloridot (33-150 mmól) 25-75 ml tetrahidrofuránban oldva cseppenként, majd miután az adagolást befejeztük, a keveréket 30 perc és 1 óra közötti ideig 0°-on, majd 0-72 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük. A keveréket ezután etil-acetáttal hígítjuk, egymást követően 1 n sósavval, vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonáttal, majd sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (diklór-metán és 1-4% metanol/diklór-metán gradiens rendszer), így nyerjük a terméket, ami TLC-re tiszta. Ezzel a módszerrel és az alábbiakban felsorolt kiindulási anyagokkal állítjuk elő a (132) képletnek megfelelő vegyületeket:

Intermedier	kiindulási anyagok
n=3, R=metil	130. példa szerinti vegyület, metánszulfonil-klorid
n=2, R=metil	131. példa szerinti vegyület, metánszulfonil-klorid
n=2, R=2,2,2-trifluor- -etil	131. példa szerinti vegyület, 2,2,2-trifluor-etánszulfonil-klorid
n=2, R=fenil	131. példa szerinti vegyület, benzolszulfonil-klorid

### 133. példa

**Általános eljárás (3-amino-6-alkil-2-oxo-1,2-dihidropiridil)-ecetsav és trifluor-ecetsav reagáltatására**

**((133) képletű vegyület)**

3 mmól 132. példa szerinti kiindulási vegyületet 10 ml 50%-os trifluor-ecetsav/diklór-metánnal kezelünk, majd 1 óra elteltével a keveréket betöményítjük, majd toluollal hígítjuk. A kapott oldatot ismételten betöményítjük, toluolt adagolunk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Ezzel a módszerrel és az alábbiakban felsorolt kiindulási anyagokkal állítjuk elő a (133) képletnek megfelelő vegyületeket.

**(133) képletű vegyület**

- n=3, R=metil,
- n=2, R=metil,
- n=2, R=2,2,2-trifluor-etil,
- n=2, R=fenil és
- n=2, R=metil-amino.

**134. példa**

**Általános eljárás a találmány szerinti vegyületek előállítására**

A 8-10. példák szerinti három lépéses eljárással (kapcsolás, hidrogénezés, hidrolízis) és a 133. példa szerinti intemedierekől állítjuk elő a következő találmány szerinti vegyületeket (trifluor-ecetsav sóik formájában):

**(134/1) képletű vegyület**

[3-metilszulfonil-amino-4-(3-fenil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridil]-acetyl-L-argininal (134A vegyület)



**(134/2) képletű vegyület**

[3-metilszulfonil-amino-4-(2-fenil-etil)-2-oxo-  
-1,2-dihidro-piridil]-acetil-L-argininal (134B vegyület)

**(134/3) képletű vegyület**

[3-(2,2,2-trifluor-etil)-szulfonil-amino-4-(2-fenil-etil)-  
-2-oxo-1,2-dihidro-piridil]-acetil-L-argininal (134C vegyület)

**(134/4) képletű vegyület**

[3-fenilszulfonil-amino-4-(2-fenil-etil)-2-oxo-  
-1,2-dihidro-piridil]-acetil-L-argininal (134D vegyület)

**(134/5) képletű vegyület**

[3-metil-amino-szulfonil-amino-4-(2-fenil-etil)-2-oxo-  
-1,2-dihidro-piridil]-acetil-L-argininal (134E vegyület).

**135. példa**

**2-Fluor-benzil-tio-uronium-hidroklorid**

**((135) képletű vegyület)**

125 g (0,86 mól) 2-fluor-kloridot (Aldrich), 66 g (87 mól) tiokarbamidot és 200 ml metanolt visszafolyatá közben nitrogénatmoszférában 2 órán át melegítünk. A keveréket ezután lehűtjük, a térfogatot kb. 40 ml-re betöményítjük. A kapott zagyot 1 l dietil-éterbe öntjük, a kapott szilárd anyagot szűrjük, vákuumban szárítjuk, így 148,5 g (97%) cím szerinti vegyületet nyerünk fehér, szilárd anyag formájában.

**136. példa**

**(2-Fluor-fenil)-metánszulfonil-klorid**

**((136) képletű vegyület)**

184,5 g (0,836 mól) 135. példa szerinti vegyületet feloldunk 1700 ml desztillált vízben, majd lehűtjük  $-5^{\circ}$ -ra szárazjég-aceton fürdővel. Az oldaton klórgázt buborékoltatunk keresztül keverés közben, miközben a reakcióhőmérsékletet  $-5 - 5^{\circ}\text{C}$  között tartjuk. A felesleges klórgézt nátrium-biszulfid/víz csapdával távolítjuk el. A klórgázt addig adagoljuk, amíg a telítettséget elérjük, ekkor a hőmérséklet már nem emelkedik és a reakcióelegy halványzöld színű lesz. A kapott szilárd anyagot szűrjük, a szilárd anyagot 1 l éterben oldjuk, az éteres fázist híg nátrium-biszulfiddal négyszer mossuk a felesleges klór eltávolítására. Az éteres réteget magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük vákuumban betöményítjük, így 156 g (89,4%) cím szerinti vegyületet nyerünk fehér, szilárd anyag formájában.

**137. példa**

**t-Butil-(3-nitro-2-oxo-1,2-dihidropiridil)-acetát**

**((137) képletű vegyület)**

65 g (0,535 mól) 2-hidroxi-3-nitro-piridint és 1400 ml vízmentes tetrahydrofuránt  $0^{\circ}$ -on mechanikus keverővel keverünk, majd lassan hozzáadunk 30 perc alatt lítium-bisz(trimetil-szilil)-amidot (1 mólos tetrahydrofurános oldat, 183,5 ml), a kapott mélybarna színű keveréket 30 percig még keverjük, majd lassan 30 perc alatt 109,6 g (0,561 mól) terc-butyl-bróm-acetátot adagolunk. A keveréket 1 éjszakán át  $25^{\circ}$ -on melegítjük, majd a szerves oldószert vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot 2 l etil-acetátban és 500 ml vízben oldjuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban betömé-

nyítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk (metilén-klorid/etanol gradiens, 100/0→98/2), így 102,1 g (75%) cím szerinti vegyületet nyerünk sárgás-narancsszínű szilárd anyag formájában.

**138. példa**

**t-Butil-(3-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil)-acetát**

**((138) képletű vegyület)**

54 g (0,213 mól) 137. példa szerinti vegyületet 880 ml metanolban 5 (10%) Pd/C katalizátor jelenlétében 1 atmoszféra hidrogén nyomáson 24 órán át keverünk, majd a keveréket szűrjük, a katalizátort 200 ml diklór-metánnal mossuk, a szerves fázist betöményítjük, így 47,08 g (98,5%) cím szerinti vegyületet nyerünk barna, szilárd anyag formájában.

**139. példa**

**t-Butil-[3-(2-fluor-benzilszulfonil)-amino-2-**

**-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetát**

**((139) képletű vegyület)**

22,27 g (0,107 mól) 136. példa szerinti vegyületet elkeverünk 23,94 g (0,107 mól) 138. példa szerinti vegyülettel és 150 ml acetonitrillel, lehütjük 0°-ra, majd hozzáadunk lassan 15 perc alatt 58,68 ml (0,53 mól) 4-metil-morfolint (NMM). A keveréket 25°-on 1 éjszakán át melegítjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, a visszamaradó anyagot 400 ml etil-acetátban és 100 ml vízben oldjuk, a szerves fázist elválasztjuk, háromszor 100-100 ml 1 n sósavval, telített NaHCO<sub>3</sub> oldattal és sóoldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, csökkentett nyomáson betöményítjük. A sötétbarna maradék három foltot mutat TLC-vel. A maradékot dilór-metánból ki-

kristályosítjuk. Két adag fehér, szilárd anyagot nyerünk, ezek mennyisége 13,7, illetve 8,39 g. Az anyalúgot betöményítjük, a kapott barna, szilárd anyagot diklór-metánból kikristályosítjuk, így 5,28 g fehér, szilárd anyagot nyerünk. A három adagot egyesítjük, így az össz kihozatal 27,37 g (64,7%) cím szerinti vegyület.

**140. példa**

**3-(2-Fluor-benzilszulfonil)-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil-ecetsav**

**((140) képletű vegyület)**

13,97 g (0,35 mól) (139) képletű vegyületet és 50 ml diklór-metánt lehütünk 0°-ra, hozzáadunk 50 ml trifluor-ecetsavat és 2 órán át keverjük. Miután megállapítottuk, hogy a reakció TLC-re végbement, az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A összes trifluor-ecetsav eltávolítására 100 ml toluolt és 500 ml dikr-metánt adagolunk és az oldószereket vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot vákuumban 1 éjszakán át szárítjuk, így 11,9 g (99%) cím szerinti vegyületet nyerünk.

**141. példa**

**[3-(2-Fluor-benzilszulfonil)-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetyl-N<sup>g</sup>-nitro-L-argininal-etil-ciklol**

**((141) képletű vegyület)**

22 g (0,65 mól) 140. példa szerinti vegyület, 14,87 g (0,078 mól) EDC, 10,48 g (0,078 mól) HOBT és 250 ml acetonitril keverékét 15 percen át 25°-on keverjük, majd lehűtjük 0°-ra, hozzáadunk 17,31 g (0,065 mól) 4. példa szerinti N<sup>g</sup>-nitro-L-argininal-etil-ciklol, majd a kapott szuszpenzióhoz lassan 6,5 ml (0,323 mól) NMM-et adagolunk. Miután az NMM adagolását

befejeztük, a keverék aranyosbarna színű lesz. A reakciókeveréket ezután hagyjuk 25°-ra melegedni 1 éjszakán át, majd az oldószert vákuumban eláprologtatjuk, a maradékot 500 ml diklór-metánban és 100 ml vízben oldjuk. A szerves fázist elválasztjuk, háromszor 100-100 ml 1 n sósavval, telített NaHCO<sub>3</sub> oldattal és 100 ml sóoldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, csökkentett nyomáson betöményítjük, így 26 g barna habanyagot nyerünk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk (diklór-metán/metanol gradiens 100/0→97/3), így 19,69 g (55%) cím szerinti vegyületet nyerünk.

**142. példa**

**[3-(2-Fluor-benzilszulfonil)-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetyl-L-argininal-ciklol-acetátsó  
((142) képletű vegyület)**

13,3 g (0,024 mól) 141. példa szerinti vegyület, 80 ml etanol/ecetsav (4/1) és 2 g (10%) Pd/C katalizátor keverékét 1 éjszakán át 1 atmoszféra nyomású hidrogéngázban keverjük, majd a szenet leszűrjük, 100 ml diklór-metánnal mossuk és az szerves oldószereket vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó barna, olajos anyagot 100 ml diklór-metánban oldjuk, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó üveges anyagot vákuumban 1 éjszakán át szárítjuk, így 13,6 g (>100%, elméleti kihozatal 12,3 g) cím szerinti vegyületet nyerünk. A termék ecetsavat tartalmaz az üveges anyagba zárva.

**143. példa**

**[3-(2-Fluor-benzilszulfonil)-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetyl-L-argininal**

**((143) képletű vegyület)**

13,6 g (12,3 g elméleti kihozatal, 0,024 mól) 142. példa szerinti vegyületet lehűtünk 0°-ra és ezen a hőmérsékleten hozzáadunk 123 ml 8 n sósavat. A keveréket 40 percen át keverjük, HPLC-vel ellenőrizzük a reakció végbemenetelét. Miután megállapítottuk HPLC-vel, hogy a reakció végbement, 33,9 g nátrium-acetátot adagolunk 150 ml vízben kb. pH=4-ig. Az oldatot ezután 0,2 mikronos nylon szűrőn átszűrjük, majd 4" Vydac C18 oszlopon a következő oldószer gradiens rendszerrel eluáljuk: CH<sub>3</sub>CN(B) - 99,9% H<sub>2</sub>O/0,1% TFA(A): 0%-17% B 10 percen át, majd 17%-23% B 30 percen át. Két fő frakciót nyerünk a cím szerinti vegyületre: 3,86 g (33,2%) >95% tisztaság és 4,75 g (40,8%) ~90-95% tisztaság.

**A példa**

**[3-(2-Benzilszulfonil)-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetyl-L-argininal kinetikus vizsgálata in vitro trombin gátlásnál**

A 10. példa szerint előállított találmány szerinti [3-[(benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetyl-L-argininal képességét vizsgáltuk trombin katalitikus aktivitásának gátlására a vegyület K<sub>i</sub> inhibíciós konstansának meghatározásával.

Az enzim aktivitás Pefachrome t-PA (CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-D-hexahidrotirozin-glicil-L-arginin-p-nitroalanin) kromogén szubsztrátum felhasználásával határoztuk meg, ezt a Pentapharm Ltd. cégtől szereztük be. A szubsztrátumot a felhasználás előtt ionmentesített vízben oldottuk. A tisztított humán alfa-trombint (3000U/mg specifikus aktivitás) az Enzyme Research Laboratories, Inc. cégtől szereztük be. A pufferként a vizsgálatoknál HBSA-t al-



kalmaztunk (10 mmól HEPES, pH=7,5, 150 mmól nátrium-klorid, 0,1% szarvasmarha szérumalbumin).

A  $K_i$  meghatározását úgy végeztük, hogy egy Corning mikrotiter lemez megfelelő lyukaiba bemértünk 50  $\mu$ l vizsgálandó vegyületet HBSA-val a megfelelő koncentrációra hígítva (vagy önmagában HBSA-t  $V_0$ (gátlás nélküli sebesség) meghatározására), valamint 50  $\mu$ l kromogén szubsztrátumot (250  $\mu$ mól, ötszörös  $K_m$ ). 0 időpontban beadagoltunk 50  $\mu$ l alfa-trombint HBSA-val hígítva, így az összes 200  $\mu$ l-es térfogatban a végső koncentráció 0,5 nmól. A kromogén szubsztrátum hidrolízis sebességét 40 percen keresztül mértük 405 nm-nél az abszorpció változásával Thermo Max® Kinetic Microplate Reader alkalmazásával. A  $K_i$  értéket a vizsgálandó vegyületekre Williams and Morrison (Enzymology, 63:437 (1979)) által kidolgozott összefüggés alapján határoztuk meg, ehhez a 40 percen keresztül mért állandósult sebességet ( $V_s$ ) alkalmaztuk. A szubsztrátum hidrolízis mértéke kisebb mint 5% volt ezen vizsgálat során.

A következő 1. táblázatban összefoglaljuk a [3-[(benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetyl-L-argininalra meghatározott  $K_i$  értékeket. Az adatokból kitűnik, hogy ez a vegyület hatásos in vitro inhibítora a humán alfa-trombinnak.

### 1. táblázat

**[3-[(Benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetyl-L-argininal inhibíciós konstansa humán alfa-trombin amidolitikus aktivitással szemben**

Vegyület	$K_i$ (pM)
[3-[(benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-	289 $\pm$ 32

-dihidropiridil]-acetyl-L-argininal	
-------------------------------------	--

### **B példa**

#### **In vitro enzim vizsgálat a specificitás meghatározására**

Vizsgáltuk a találmány szerinti vegyületek képességét, hogy szelektíve gátolják a trombin katalitikus aktivitást, annak a koncentrációnak a meghatározásával, amely 50%-ban képes az enzim aktivitást gátolni ( $IC_{50}$ ), és ezt az értéket összehasonlítottuk a következő hasonló szerin proteázokkal vagy azok közül némelyikkel: rekombináns szövet plazminogén aktivátor (rt-PA), plazmin, aktivált protein C, kimotripszin, Xa faktor és tripszin.

A vizsgálatoknál pufferként HBSA-t alkalmaztunk (10 mmól HEPES, pH=7,5, 150 mmól nátrium-klorid, 0,1% szarvasmarha szérumalbumin).

Az  $IC_{50}$  meghatározásokat úgy végeztük, hogy Corning mikrotiter lemezek megfelelő lyukaiba bemértünk 50  $\mu$ l HBSA-t, 50  $\mu$ l vizsgálandó vegyületet a meghatározott koncentrációban (ez egy széles koncentráció intervallumot fedett le) HBSA-val hígítva (vagy HBSA-t önmagában a  $V_0$  gátlás nélküli sebesség meghatározására), valamint 50  $\mu$ l HBSA-val hígított enzimet. 30 perc környezeti hőmérsékleten történő inkubáció után az alábbiakban meghatározott koncentrációban 50  $\mu$ l szubsztrátumot adagoltunk, így a végső térfogat 200  $\mu$ l. A kromogén szubsztrátum hidrolízisének kezdeti sebességét a 450 nm-en mutatott abszorpció változással határoztuk meg, ehhez Thermo Max® Kinetic Microplate Reader berendezést alkalmaztunk, a mérést 5 percen át végeztük, amelynél az adagolt szubsztrátum kevesebb, mint 50%-át hasznosítottuk. Az  $IC_{50}$

érték az a beadagolt inhibítor koncentráció, amely a hidrolízis kezdeti sebességének 50%-os csökkenését eredményezte.

### **Trombin (fIIa) vizsgálat**

Az enzim aktivitást a Pefachrome t-PA (CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-D-hexahidrotirozin-glicil-L-arginin-p-nitroalanin, beszerezhető Pentapharm Ltd.) kromogén szubsztrátum alkalmazásával végeztük. A szubsztrátumot felhasználás előtt ionmentesített vízben oldottuk. A tisztított humán a-trombint az Enzyme Research Laboratories, Inc. cégtől szereztük be. A vizsgálathoz pufferként HBSA-t alkalmaztunk (10 mmól HEPES, pH=7,5, 150 mmól nátrium-klorid, 0,1% szarvasmarha szérumalbumin).

Az IC<sub>50</sub> meghatározását úgy végeztük, hogy 50 µl HBSA-t 50 µl a-trombint és 50 µl inhibítort (széles koncentráció tartományban) a megfelelő lyukakban elkevertünk, 30 percen át szobahőmérsékleten inkubáltuk, majd hozzáadtunk 50 µl Pefachrom-t-PA szubsztrátumot. A Pefachrom-t-PA hidrolízis kezdeti sebességét 450 nm-en mutatott abszorpció változásával követtük (Thermo Max® Kinetic Microplate Reader berendezés) 5 percen át, amelynél a beadagolt szubsztrátum kevesebb, mint 50%-át hasznosítottuk. Az IC<sub>50</sub> érték az a koncentráció, amelynél a beadagolt inhibítor 50%-ban csökkenti a hidrolízis kezdeti mértékét.

### **Xa faktor**

Az Xa faktor katalitikus aktivitását S-2765 (N-benzil-oxi-karbonil-D-arginin-L-glicin-L-arginin-p-nitroalanin, Kabi Pharmacia Hepar, Inc. (Franklin, OH)) kromogén szubsztrátum alkalmazásával határoztuk meg. A szubsztrátumok mindegyikét a felhasználás előtt ionmentesített vízben oldottuk. Az S-2765

végző koncentrációja 250  $\mu\text{mol}$  (kb. 5-szörös  $K_m$  érték). A tisztított humán X faktort az Enzyme Research Laboratories, Inc. (South Bend, IN) cégtől szereztük be és az Xa faktort (FXa) ebből aktiváltuk és állítottuk elő az ismert módon [Bock, P.E., Craig, P.A., Olson, S.T., és Singh, P. Arch. Biochem. Biophys. 273:375-388 (1989)].

**Rekombináns szövet plazminogén aktivátor (rt-PA) vizsgálata**

Az rt-PA katalitikus aktivitást Pefachrome t-PA ( $\text{CH}_3\text{SO}_2$ -D-hexahidrotirozin-glicil-L-arginin-p-nitroalanin, Pentapharm Ltd.) szubsztrátum alkalmazásával határoztuk meg. A szubsztrátumot ionmentesített vízben oldottuk, majd HPSA-val hígítottuk a vizsgálat előtt úgy, hogy a végző koncentráció 50  $\mu\text{mol}$  (kb. háromszoros  $K_m$  érték). A humán rt-PA-t (Activase®) a Genentech, Inc. cégtől szereztük be. Az enzimet ionmentesített vízben oldottuk, majd HPSA-val hígítottuk a vizsgálat előtt 1 nmól végző koncentrációra.

**Plazmin vizsgálata**

A plazmin katalitikus aktivitását S-2251 ([D-valil-L-leucil-L-lizin-p-nitroanilid-dihidroklorid], Kabi Diagnostica) kromogén szubsztrátum alkalmazásával határoztuk meg. A szubsztrátumot ionmentesített vízben oldottuk, majd HBSA-val hígítottuk a vizsgálat előtt 300  $\mu\text{mol}$  végző koncentrációra (kb. 2,5-szörös  $K_m$  érték). A tisztított humán plazmint az Enzyme Research Laboratories, Inc. cégtől szereztük be. Az enzimet a vizsgálat előtt HBSA-val hígítottuk 1 nmól végző koncentrációra.

### **Aktivált protein C (aPC) vizsgálat**

Az aPC katalitikus aktivitását Pefachrome PC (delta-benzil-oxi-karbonil-D-lizin-L-prolil-L-arginin-p-nitroalanin, Pentapharm Ltd.) kromogén szubsztrátum alkalmazásával határoztuk meg. A szubsztrátumot ionmentesített vízzel oldottuk, majd HBSA-val hígítottuk a 250  $\mu\text{mol}$  végső koncentrációra (kb. 3-szoros  $K_m$  érték). A tisztított humán aPC-t a Hematologic Technologies, Inc. cégtől szereztük be. Az enzimet a vizsgálat előtt HBSA-val hígítottuk 1  $\text{nmol}$  végső koncentrációra.

### **Kimotripszin vizsgálat**

A kimotripszin katalitikus aktivitást S-2586 (metoxi-szukcinil-L-arginin-L-prolil-L-tirozil-p-nitroanilid, Kabi Diagnostica) kromogén szubsztártum alkalmazásával határoztuk meg. A szubsztrátumot ionmentesített vízben oldottuk, majd HBSA-val hígítottuk a vizsgálat előtt 100  $\mu\text{mol}$  végső koncentrációra (kb. 9-szeres  $K_m$ ). A tisztított (3-szor kristályosított; TRL3) szarvasmarha pankreáz alfa-kimotripszint a Worthington Biochemical Corp. cégtől szereztük be. Az enzimet felhasználás előtt ionmentesített vízben oldottuk, majd HBSA-ban hígítottuk a vizsgálat előtt 1  $\text{nmol}$  végső koncentrációra.

### **Tripszin vizsgálat**

A tripszin katalitikus aktivitást S-2222 (benzoil-L-izoleucin-L-glutaminsav-[gamma-metil-észter]-L-arginin-p-nitroanilid, Kabi Diagnostica) kromogén szubsztrátum alkalmazásával határoztuk meg. A szubsztrátumot ionmentesített vízben oldottuk, majd HBSA-val hígítottuk a vizsgálat előtt 250  $\mu\text{mol}$  végső koncentrációra (kb. 4-szeres  $K_m$ ). A tisztított (3-szor kristályosított; TRL3) szarvasmarha penkreáz tripszint

Workington Biochemical Corp. cégtől szereztük be. Az enzimet ionmentesített vízben oldottuk, HBSA-val hígítottuk a vizsgálat előtt 0,5 nmól végső koncentrációra.

A következő 2, 3A és 3B táblázatokban összefoglaljuk a meghatározott IC<sub>50</sub> értéket a fentiekben említett enzimekkel kapcsolatban, az adatokból kitűnik az alfa-trombin gátlás nagy mértékű specifikitása viszonyítva a többi szerin proteázéhoz.

### 2. táblázat

**IC<sub>50</sub> értékek (nmól) humán alfa-trombin amidolitikus aktivitás gátlásra viszonyítva meghatározott szerin proteázokhoz a 10. példa szerinti (A oszlop), a 90. példa szerinti B vegyület (B oszlop), a 113. példa szerinti C, D és E vegyület (C, D és E oszlop) vegyületek esetén**

Enzim	A	B	C	D	E
Alfa-trombin	0,66	0,98	0,467	2,32	141
rt-PA	NI*	NI*	ND	NI*	NI*
Plazmin	NI*	NI*	NI*	NI*	NI*
aPC	NI*	NI*	ND	NI*	NI*

NI\* - IC<sub>50</sub> érték >2500 nm.

DN - nincs meghatározva.

### 3A és 3B táblázat

**IC<sub>50</sub> értékek (nmól) humán alfa-trombin amidolitikus aktivitás gátlásra viszonyítva rt-PA, plazmin és aPC gátlásához a 89. és 90. példák szerinti vegyületek (R<sub>1</sub> jelentése a megadott) esetén**

### 3A táblázat



R <sub>1</sub> szubsztitúció	Trombin (IC <sub>50</sub> )	rt-PA (IC <sub>50</sub> )	Plazmin (IC <sub>50</sub> )	aPC (IC <sub>50</sub> )
2-CF <sub>3</sub> -fenil	5,6	NI*	NI*	NI*
3-CF <sub>3</sub> -fenil	3,1	NI*	NI*	NI*
2-Me-fenil	1,4	NI*	NI*	NI*
3-Me-fenil	0,85	NI*	NI*	NI*
2-Me,5-F-fenil	1,97	NI*	NI*	NI*
2-OMe-fenil	1,98	NI*	NI*	NI*
3-OMe-fenil	0,65	NI*	NI*	NI*
2-OMe,5-Cl-fenil	1,16	NI*	NI*	NI*
2-NH <sub>2</sub> -fenil	3,7	NI*	NI*	NI*

NI\* - IC<sub>50</sub> érték >2500 nm.

**3B táblázat**

Példa szerinti vegyület	Trombin	rtPA	Plazmin	aPC
121A	14,7	-	>2500	-
121E	,597	inaktív	>2500	inaktív
121G	46,9	-	~2500	-
121J és 143	,763	>2500	>2500	inaktív
121K	,882	inaktív	>2500	inaktív
121M	,623	-	>2500	-
121P	1,73	>2500	>2500	inaktív
126B	,882	inaktív	>2500	inaktív
126C	,519	inaktív	>2500	inaktív
126F	,71	inaktív	~2500	inaktív
134B	7,94	>2500	>2500	inaktív



A találmány szerinti [3-[(benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetyl-L-argininal antikoaguláns hatása a humán citrált plazmával kapcsolatban jelzi, hogy a vegyület antitrombotikus hatású lehet trombózis kísérleti modellenél. Ennek megállapítására az antitrombotikus tulajdonságot (a trombus képződés megakadályozását) a találmány szerinti vegyületekkel kapcsolatban a következő akut vaszkuláris trombózis modellen végeztük.

#### **Patkány modell $\text{FeCl}_3$ -indukált vérlemezke-függő artériás trombózisra**

Ez egy igen jól jellemzett modell a vérlemezke-függő artériás trombózis vizsgálatára, amelyek antitrombotikus vegyületek, így például közvetlen trombin inhibitorok hatásosságának kiértékelésére alkalmaznak (Kurz K.D., Main B.W. és Sandusky G.E., *Thromb. Res.*, 60:269-280 (1990)). Ezen modellenél vérlemezke-gazdag, záró hatású trombusok képződnek a patkány nyaki artériában, amelyet lokálisan egy szűrőpapír darabkán abszorbeált frissen készült  $\text{FeCl}_3$  oldattal kezelnek. Az  $\text{FeCl}_3$  bediffundál az artéria kezelt fragmensébe és ott dezentotelializációt vált ki a megtámadott véredény felületen. Ez a vér szubendothelialis szerkezetnek való kitételét eredményezi, ami viszont a vérlemezkék tapadását, trombin képződést és vérlemezke aggregációt okoz, ami záró trombusok képződéséhez vezet. A találmány szerinti vegyületek hatását az elzáró trombusok képződésére az  $\text{FeCl}_3$  adagolását követően ultrahangos flowtometriával (áramlási képesség mérése) mutattuk ki és alkalmaztuk mint elsődleges végpontot. A flowtometria alkalma-



zása a nyaki artériás véráram mérésére az eredeti eljárás módosítása, amelynél az alvadék képződést termikus detektálással követték (Kurz K.D., Main B.W. és Sandusky G.E., *Thromb. Res.*, 60:269-280 (1990)).

Hím Harlan Sprague Dawley patkányokat (420-450 g) 72 órán át aklimatizáltunk a vizsgálat előtt és a műtétet megelőzően 12 órával ételt nem adtunk, a vízhez való hozzáférés szabad volt. Az állatokat előkészítettük, Nembutal-lal altattuk, majd beépítettük a katétert a vérnyomás mérésére, a hatóanyag és az altatószer adagolására. A bal nyaki erezet izoláltuk a középvonalban végzett nyaki bemetszéssel, tompa megnyitással és szétterítéssel, így a nyaki véredény egy 2 centiméteres szegmensét választottuk el. Egy selyem varratot illesztettünk az izolált véredény proximális és disztális végéhez, hogy rést biztosítsunk az ultrahangos folyás-érzékelő (Transonic) elhelyezésére a véredény proximális vége körül. Az érzékelőt ezután egy karral rögzítettük.

A műtétet követően a kísérleti állatokat véletlenszerűen kontroll csoportba (sóoldat) vagy kezelt csoportba osztottuk, ez utóbbiaknak vizsgálandó vegyületként [3-[(benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetil-L-argininált adagoltunk, legalább 6 állatnak csoportonként. A vizsgálandó vegyületeket egyetlen intravénás bolus formájában adagoltuk, a 3. táblázatban megadott mennyiségekben a folyás-érzékelő behelyezése után és 5 perccel a trombogén stimulust megelőzően. A  $t=0$  időnél egy 3 mm átmérőjű szűrőpapírt helyeztünk (Whatman #3) az izolált nyaki artériás szegmens érzékelőhöz közeli részéhez, amely szűrőpapírt 10  $\mu$ l 35%-os frissen készült  $\text{FeCl}_3$  oldattal impregnál-

tunk. Ezt követően a vérnyomást, a véráramot, a szívritmust és a légzést 60 percen keresztül figyeltük.

Az elzáródás megjelenését (ezt a 0 véráram jelzi) mint elsődleges végpontot jegyeztük fel.

A [3-[(benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetil-L-argininal hatásosságát mint antitrombotikus szert a trombus képződés megelőzésében ez az in vivo modell jelzi annak alapján, hogy csökken a trombotikus elzáródás kialakulása, ezeket az adatokat a 4. táblázatban foglaljuk össze.

#### 4. táblázat

**[3-[(Benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetil-L-argininal vegyülettel kapcsolatos eredmények a trombózis patkányok FeCl<sub>3</sub> modelljénél**

Kezelt csoport	Dózis (mg/kg)	n	Elzáródás kialakulása
Sóoldat	---	6	6/6
[3-[(benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetil-L-argininal	0,3	6	6/6
[3-[(benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetil-L-argininal	1,0	6	3/6
[3-[(benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetil-L-argininal	3,0	6	1/6*

-argininal			
[3-[(benzilszulfonil)- -amino]-2-oxo-1,2- -dihidropiridil]-acetil-L- -argininal	5,0	6	0/6*

\* $p \leq 0,05$  a sóoldatos kntroll alapján a Fisher teszttel.

A fenti adatokból meghatározhatjuk azt a hatásos dózist, amely 50%-ban gátolja a trombotikus elzáródást, oly módon, hogy ábrázoljuk az elzáródás előfordulását az adagolt dózis függvényében. Ez lehetővé teszi a [3-[(benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetil-L-argininal antitrombotikus hatásának összehasonlítását más egyéb antitrombotikus szerrel, amelyeket szintén a fenti modell segítségével vizsgáltunk. Az 5. táblázatban összefoglaljuk különböző ismert antikoaguláns hatású szerek  $ED_{50}$  értékeit a találmány szerinti [3-[(benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetil-L-argininallal.

#### 5. táblázat

**[3-[(Benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetil-L-argininal hatásossága összehasonlítva más antitrombotikus szerrel az  $ED_{50}$  értékek alapján, amelyeket az  $FeCl_3$  modell segítségével a trombusok kialakulásának gátlására határoztunk meg**

Vegyület neve	$ED_{50}^a$
Standard Heparin	200U/kg
Argatroban	3,8 mg/kg
Hirulog <sup>TM</sup>	3,0 mg/kg
[3-[(benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetil-L-argininal	1,0 mg/kg

<sup>a</sup> ED<sub>50</sub> jelenti azt a dózist, ami a kísérleti állatok 50%-ánál gátolja a teljes trombotikus elzáródást.

A 4. táblázat adataiból világosan kitűnik a találmány szerinti [3-[(benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetil-L-argininal hatásossága az elzáró trombusok kialakulásának megakadályozására a kísérleti modellenél. Arra, hogy ezek az adatok vonatkoznak a humán trombózis megakadályozására is, következtetni lehet az 5. táblázatban összefoglalt antikoaguláns szerekkel való összehasonlításból, amelyeket ehhez a kísérleti modellhez hasonló módon értékeltünk és amelyek antitrombotikus hatásosságot mutatnak trombus képződésnél klinikai vizsgálatoknál, mint azt a következő irodalmi publikációkban ismertetik: Heparin-Hirsch J.N., Engl. J. Med., 324:1565-1574 (1992) és Cairns, J.A. és mtársai, Chest, 102:456S-481S (1992); Argatroban-Gold H.K. és mtársai, J. Am. Coll. Cardiol., 21:1039-1047 (1993); és Hirulog<sup>TM</sup>-Sharma, G.V.R.K. és mtársai, Am. J. Cardiol., 72:1357-1360 (1993) és Lidón R.M. és mtársai, Circulation, 88:1495-1501 (1993). A [3-[(benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetil-L-argininal in vivo összehasonlítása a klinikailag hatásos antitrombotikus szerekkel (standrad Heparin, Argatroban és Hirulog<sup>TM</sup>) ugyanazon rágcsáló modellenél összekötve az [3-[(benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetil-L-argininal antikoaguláns hatásának kimutatásával humán plazmában (lásd C példa) szakember számára azt jelenti, hogy a találmány szerinti vegyületek hatásos antitrombotikus szerek humán egyedeknél.

### **E példa**

#### **Többszörös testen kívüli sönt modell patkányoknál orális adagolás alkalmazásával**

A 10. és 143. példák szerinti vegyületeket értékeljük egy több kamrás, A-V sönt modellel patkányoknál. Az A-V sönt modell az egyik leggyakrabban alkalmazott módszer antitrombotikus vegyületek kiértékelésére (Smith J.R. és White A.M. Br. J. Pharmacol. 77:29-38 (1982)). Ennél a modellenél lokalizált alvadást alakítunk ki - amely elsődlegesen fibrinből áll bizonyos vérlemezke és makrofág részvétellel (Shand R.A. és Smith J.R. és Wallis R.B. Thromb. Res. 36:223-232 (1984)) - egy mesterséges trombogén területen (tipikusan egy selyem- vagy pamutszál fragmens), amely egy szialtikus kamrában van, amely része egy kívül elhelyezett, a nyaki artéria és V. juguláris közötti söntnek. Az ebben a példában ismertetett eljárás egy módosított A-V sönt modell, amely lehetővé teszi a vizsgálandó anyag orális adagolását, majd a hatásosság kiértékelését 2-3 órás időintervallumokban.

Hím Harlan Sprgue Dawley patkányokat (420-450 g) legalább 72 órán át aklimatizáltunk a kísérlet előtt. Az állatoknak a műtét előtt 12 órával ételt nem, de vizet szabadon adtunk. A nem altatott kísérleti állatokat 3 vagy 4 csoportba osztottuk (6 vagy 7 kísérleti állat csoportonként) és ezeknek orálisan adagoltuk egy fecskendő tűn keresztül a vizsgálandó vegyületeket 1, 3, 10 és 50 mg/kg dózisban a 10. példa szerinti vegyület esetén és 3, 10, 30 mg/kg dózisban a 143. példa szerinti vegyület esetén. Közvetlenül az orális adagolás után az állatokat nátrium-pentobarbitallal (nembutal) elaltattuk, az altatószert

intraperitoneálisan adagoltuk 5 mg/testtömeg kg dózisban és az állatokat egy izotermális ágyba helyeztük a testhőmérsélet fenntartására. Az altatás szintjét 15 percen keresztül ellenőriztük a farok megcsípésére mutatott reagálással, a légzés és a testhőmérséklet ellenőrzésével. A sebészeti altatás kívánt mélységét intravénás dózis adagolásával (5 mg/kg) tartottunk fenn. A bal femorális artériát katétereztük standard eljárással a vérnyomás kijelzésére és a vérvétel érdekében, ezt egy polietilén csővel (PE50) végeztük. A bal femorális vénát PE50 csővel katétereztük az altatószer adagolására.

A söntöket összeszereltük két sóoldattal töltött 12,5 cm-es PE90 cső és egy 6 cm-es PE160 cső alkalmazásával, amely egy 3 méretű selyemvarratot tartalmaz, és összekapcsoltuk az ércsípőkkel. A selyemszál 0,5 cm-es kis darabja kinyúlik a kamra és sönt összeillesztéséből. A bal V. jugulárist és a jobb nyaki artériát katétereztük a PE90 sönt végével. A söntöt megnyitottuk, így vér áramlik a nyaki artériából a kamrán keresztül és elhagyja a söntöt a V. jugulárison át. 15 perc után a kamra mindkét végét lezárjuk, és az alvadékot tartalmazó varratot eltávolítjuk a kamra artériás végének leválasztása után. Az alvadékot azonnal megmérjük és feljegyezzük. Ez a művelet meghatározott idő intervallumokban történik (60, 90, 120 és 150 perccel az orális adagolás után), hogy lehetőség legyen a hatásosság megállapítására egy nagy időintervallumon át. Négy söntöt helyeztünk el, 45, 75, 105 és 135 perccel az orális adagolás után iniciáltuk az áramlást. A négy söntből származó alvadék tömege volt az elsődleges végpontja a protokollnak. A vérnyomást, a szívritmust és a hőmérsékletet, valamint a légzést folyamatosan ellenőriztük.

A kísérlet befejezését követően a kísérleti állatokat végleg elaltattuk 100 mg/kg dózis nembutallal. 1 állattal 1 kísérletet végeztünk.

Az ED<sub>50</sub> értékeket a vizsgált vegyületekre vonatkozóan 60, 90, 120 és 150 perccel az orális adagolást követően számoltuk. Az ED<sub>50</sub> érték az a dózis, amely az alvadék méretét 50%-al csökkenti. A 10. és 143. példa szerinti vegyületek esetében az ED<sub>50</sub> értékeket a következő 6. táblázatban foglaljuk össze, ezekből kitűnik a vegyületek orális biohosszaférhetősége és haté-  
sossága.

**6. táblázat**

Az orális dózis utáni idő	ED <sub>50</sub> érték	
	60 perc	(10. példa szerinti vegyület) <1,0 mg/kg
90 perc	2,9 mg/kg	20 mg/kg
120 perc	2,9 mg/kg	24 mg/kg
150 perc	8,2 mg/kg	28 mg/kg



### Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik - a képletben

(a) X jelentése  $-S(O)_2-$ ,  $-N(R')$ - $S(O)_2-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-OC(=O)-$ ,  $-NH-C(=O)-$ ,  $-P(O)(R'')$ - általános képletű csoport vagy egy vegyértékkötés, amely képletekben

R' jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 6-14 szénatomos aril- vagy 6-16 szénatomos aralkilcsoport, és

R'' jelentése  $NR'$ ,  $OR'$ ,  $R'$  vagy  $SR'$  képletű csoport, azzal a megkötéssel, hogy R'' jelentése  $NH$ ,  $OH$ ,  $H$  vagy  $SH$  csoporttól eltérő, és

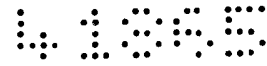
(b)  $R_1$  jelentése valamely következő csoport:

- (1) 1-12 szénatomos alkilcsoport,
- (2) 1-3 szénatomos alkilcsoport, amely 3-8 szénatomos ciklusos arilcsoporttal szubsztituálva van, amely adott esetben a gyűrű szénatomon hidroxil-, amino-, guanidino-, amidino- vagy 1-3 szénatomos alkoxil- vagy alkilcsoporttal szubsztituálva van,
- (3) 3-15 szénatomos ciklusos alkilcsoport, amely adott esetben a gyűrű szénatomon hidroxil-, amino-, guanidino-, amidino- vagy 1-3 szénatomos alkoxi- vagy alkilcsoporttal szubsztituálva van,
- (4) 4-10 tagú heterociklusos cikloalkilcsoport, amely szénatomokat és heteroatomokat tartalmaz és a heteroatom lehet oxigén-, nitrogén- vagy  $S(O)_i$ , ahol  $i$  értéke 0, 1 vagy 2, és amely adott esetben a gyűrű-

- ben lévő szénatomon hidroxil-, 1-3 szénatomos alkoxil- vagy alkil- vagy amino-, guanidino- vagy amidinocsoporttal szubsztituálva vannak,
- (5) 4-10 szénatomos heterociklusos csoport, amely a gyűrűben szén- és heteroatomokat tartalmaz és a heteroatom oxigén, nitrogén vagy  $S(O)_i$ , ahol  $i$  értéke 0, 1 vagy 2, beleértve a  $-N \begin{array}{c} \curvearrowright \\ \curvearrowleft \end{array} V$  csoportot is, ahol  $-N \begin{array}{c} \curvearrowright \\ \curvearrowleft \end{array} V$  jelentése 5-7 tagú heterociklusos csoport, amely 3-6 szénatomot tartalmaz a gyűrűben és  $V$  jelentése  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-S(=O)-$ ,  $-S(O)_2-$  vagy  $-S-$  és amely adott esetben még a gyűrű szénatomon hidroxil-, 1-3 szénatomos alkoxil- vagy alkilcsoporttal, amino-, guanidino- vagy aminocsoporttal szubsztituálva van,
- (6) 2-6 szénatomos alkenilcsoport, amely adott esetben egy 3-8 szénatomos ciklusos alkilcsoporttal szubsztituálva van, amely csoport adott esetben a gyűrűben lévő szénatomon hidroxil-, amino-, guanidino-, amidino- vagy 1-3 szénatomos alkoxil- vagy alkilcsoporttal szubsztituálva van,
- (7) 6-14 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben mono-, di- vagy triszubsztituált  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
- (8) 5-14 szénatomos heteroarilcsoport, amely a gyűrűben szén- és heteroatomokat tartalmaz és a heteroatom oxigén, nitrogén és/vagy  $S(O)_i$ , ahol  $i$  értéke 0, 1 vagy 2 és amely csoportok adott esetben



- mono-, di- vagy tri-szubsztituáltak  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
- (9) 7-15 szénatomos aralkilcsoport, amely adott esetben az alkil láncon hidroxicsoporttal vagy halogénatommal szubsztituálva van és adott esetben az aril gyűrűn mono-, di- vagy tri-szubsztituált  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
- (10) 6-11 szénatomos heteroaralkil-csoport, amely a gyűrűben szén- és heteroatomokat tartalmaz és a heteroatom lehet oxigén, nitrogén  $S(O)_i$ , ahol  $i$  értéke 0, 1 vagy 2 és amely az alkil láncon adott esetben hidroxilcsoporttal vagy halogénatommal szubsztituálva van, és adott esetben a gyűrűn mono-, di- vagy tri-szubsztituált  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
- (11) 8-15 szénatomos aralkenil-csoport, amely adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituált az aril gyűrűn  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
- (12) 7-12 szénatomos heteroaralkenil-csoport, amely szén- és heteroatomokat tartalmaz és a heteroatom lehet oxigén-, nitrogén- és  $S(O)_i$ , ahol  $i$  értéke 0, 1 vagy 2 és amely adott esetben a gyűrűn mono-, di- vagy tri-szubsztituált  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
- (13) (a) képletű csoport,
- (14) (b) képletű csoport,
- (15) (c) képletű csoport,
- (16) (d) képletű csoport



(17) difluor-metil- és 1-12 szénatomos perfluor-alkil-  
-csoport,

(18) 6-14 szénatomos perfluor-aril-csoport,

(19) 7-15 szénatomos perfluor-aralkil-csoport, és

(20) hidrogénatom, és

$Y_1$ ,  $Y_2$  és  $Y_3$  jelentése

- (i) egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogén-atom, ciano-, tetrazolil-, amino-, guanidino-, amidino-, metil-amino-, vagy metil-guanidino-,  
-CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
-C(OH)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,  
-OC(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)NHZ<sub>1</sub>, -OC(O)NZ<sub>1</sub>Z<sub>2</sub>,  
-NHC(O)Z<sub>1</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NZ<sub>1</sub>,  
-NHC(O)NZ<sub>1</sub>Z<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>,  
-C(O)NHZ<sub>1</sub>, -C(O)OZ<sub>1</sub>, -P(O)<sub>3</sub>H, P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>,  
-P(O)<sub>3</sub>(Z<sub>1</sub>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>3</sub>H, -S(O)<sub>m</sub>Z<sub>1</sub>, -Z<sub>1</sub>, -OZ<sub>1</sub>,  
-OH, -NH<sub>2</sub>, -NHZ<sub>1</sub> és -NZ<sub>1</sub>Z<sub>2</sub> csoport, ahol m értéke 0, 1 vagy 2, Z<sub>1</sub> és Z<sub>2</sub> jelentése egymástól függetlenül valamely következő csoport:  
1-12 szénatomos alkil-, 6-14 szénatomos aril-,  
5-14 szénatomos heteroaril-csoport, amely 1-9 szénatomot tartalmaz, 7-15 szénatomos aralkil- vagy 6-11 szénatomos heteroaralkil-csoport, amely 3-9 szénatomot tartalmaz, vagy
- (ii)  $Y_1$  és  $Y_2$  jelentése együttesen -OC(Z<sub>3</sub>)(Z<sub>4</sub>)O-csoport, ahol Z<sub>3</sub> és Z<sub>4</sub> jelentése egymástól függetlenül valamely következő csoport: hidrogénatom, 1-12 szénatomos alkil-, 6-14 szén-

atomos aril-, 5-14 szénatomos heteroaril-  
-csoport, amely 1-9 szénatomot tartalmaz,  
7-15 szénatomos aralkil-, 6-11 szénatomos  
heteroaralkil-csoport, amely 3-9 szénatomot  
tartalmaz,

azzal a megkötéssel, hogy ha X jelentése vegyértékkötéstől eltérő, akkor  $R_1$  jelentése hidrogénatomtól eltérő,

(c)  $R_2$  jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, vagy 2-4 szénatomos alkenilcsoport,

(d)  $R_3$  jelentése (e), (f) vagy (g) képletű csoport, ahol W jelentése nitrogénatom vagy szénatom,

(e) Het jelentése (h), (i), (j) általános képleteknek megfelelő csoport, amely képletekben

(1)  $R_4$  jelentése valamely következő csoport:

(a)  $R_1$ ,  $-OR_1$ ,  $-NHR_1$ ,  $-S(O)_nR_1$  általános képletű csoport vagy halogénatom, ahol n értéke 0, 1 vagy 2 és  $R_1$  jelentése egymástól függetlenül valamely fentiekben meghatározott  $R_1$  csoport, azzal a megkötéssel, hogy  $R_4$  jelentése egy kámfor-származéktól vagy  $-N \begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} V$  képletű heterociklusos csoporttól eltérő,

(b) 1-12 szénatomos alkilcsoport, amely  $Z_5$  csoporttal szubsztituálva van és  $Z_5$  jelentése valamely következő csoport: hidroxics csoport, halogénatom,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR_8$ ,  $-S(O)_3OH$  vagy  $-S(O)_pR_8$  általános képletű csoport, ahol  $R_8$  jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, és p értéke 0, 1 vagy 2, és

- (c) 3-6 szénatomos alkenilcsoport;
- (2)  $R_5$  jelentése valamely következő csoport:
  - (a) hidrogénatom,
  - (b) 1-10 szénatomos alkilcsoport,
  - (c) 1-3 szénatomos alkilcsoport, amely egy 3-8 szénatomos ciklusos alkilcsoporttal szubsztituálva van,
  - (d) 3-6 szénatomos ciklusos alkilcsoport,
  - (e) 4-6-tagú heterociklusos alkil-csoport, amely a gyűrűben szénatomot és heteroatomot tartalmaz és a heteroatom lehet oxigén-, nitrogén- és  $S(O)_i$ , ahol  $i$  értéke 0, 1 vagy 2,
  - (f) 4-6-tagú heterociklusos csoport, amely a gyűrűben szénatomot és heteroatomot tartalmaz és a heteroatom lehet oxigén, nitrogén és  $S(O)_i$ , ahol  $i$  értéke 0, 1 vagy 2, és amely csoport a Het csoporthoz a gyűrű szénatommal kapcsolódik,
  - (g) 2-6 szénatomos alkenilcsoport, amely adott esetben 3-5 szénatomos ciklusos alkilcsoporttal szubsztituálva van,
  - (h) arilcsoport, amely adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituált  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
  - (i) 5-6-tagú heteroaril-csoport, amely a gyűrűben szénatomot és heteroatomot tartalmaz, amely heteroatom lehet oxigén, nitrogén és  $S(O)_i$ , ahol  $i$  értéke 0, 1 vagy 2 és amely csoport



- adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituált  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
- (j) 7-10 szénatomos aralkilcsoport, amely adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituált az arilgyűrűn  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
  - (k) 6-9 szénatomos heteroaralkil-csoport, amely a gyűrűben szénatomot és heteroatomot tartalmaz és a heteroatom lehet oxigén, nitrogén és  $S(O)_i$ , ahol  $i$  értéke 0, 1 vagy 2 és amely a gyűrűn adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituált  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
  - (l) max. 8 szénatomos aralkenilcsoport, amely adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituált az arilgyűrűn  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
  - (m) 7-8 szénatomos heteroaralkenil-csoport, amely a gyűrűben szénatomot és heteroatomot tartalmaz és a heteroatom lehet oxigén, nitrogén és  $S(O)_i$ , ahol  $i$  értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2 és amely adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituált a gyűrűn  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal,
  - (n) halogénatom,
  - (o) difluor-metil- vagy 1-3 szénatomos perfluor-alkil-csoport,
  - (p) perfluor-fenil-csoport,
  - (q) 7-9 szénatomos perfluor-aralkil-csoport, és
  - (r) 1-10 szénatomos alkoxics csoport;
- (3)  $R_6$  jelentése valamely következő csoport:

- (a)  $R_1$ ,  $-OR_1$ ,  $-NHR_1$ ,  $-S(O)_nR_1$  általános képletű csoport vagy halogénatom, ahol  $n$  értéke 0, 1 vagy 2 és  $R_1$  jelentése egymástól függetlenül valamely fentiekben megadott  $R_1$  csoport, azal a megkötéssel, hogy  $R_6$  jelentése egy kámfor-származéktól vagy  $-N \begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} V$  heterociklusos csoporttól eltérő, és
- (b) 1-12 szénatomos alkilcsoport, amely  $Z_6$  csoporttal szubsztituálva van és  $Z_6$  jelentése hidroxics csoport, halogénatom,  $-OR_9$ ,  $-NHR_9$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR_9$ ,  $-S(O)_2OH$  vagy  $-S(O)_pR_9$  általános képletű csoport, ahol  $R_9$  jelentése 1-12 szénatomos alkilcsoport, 6-10 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituált a gyűrűn  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal, 7-12 szénatomos aralkilcsoport, amely adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituált a gyűrűn  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal, 1-9 szénatomos heteroarilcsoport, amely a gyűrűben szénatomot és heteroatomot tartalmaz és a heteroatom lehet oxigén, nitrogén és  $-S(O)_p-$ , amely adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituált a gyűrűn  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal, 2-10 szénatomos heteroaralkilcsoport, amely a gyűrűben szénatomot és heteroatomot tartalmaz és a heteroatom lehet oxigén, nitrogén és  $-S(O)_p-$ , amely adott esetben mono-, di- vagy



tri-szubsztituált a gyűrűn  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal, és

- (4)  $R_7$  jelentése egymástól függetlenül  $R_5$  csoport, azzal a megkötéssel, hogy  $R_7$  halogéntomtól eltérő.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $X$  jelentése  $-SO_2-$ ,  $-NH-S(O)_2-$  vagy  $-N(R')-S(O)_2$ .

3. A 2. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $X$  jelentése  $-SO_2$ -csoport.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_1$  jelentése alkil-, cikloalkil-, aralkil- vagy arilcsoport.

5. A 4. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_1$  jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan fenil-, benzil- vagy naftilcsoport.

6. Az 5. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében az  $R_1$  jelentése egy vagy két valamely következő szubsztituenst tartalmaz: metil-, metoxi-, fluor-, klór-, trifluor-metil- vagy  $-OCF_3$  csoport.

7. A 4. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_1$  jelentése ciklohexil- vagy ciklohexil-metil-csoport.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_2$  jelentése hidrogénatom.

9. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_3$  jelentése (e) képletű csoport.

10. Az 9. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_4$  jelentése valamely következő csoport:

- a) hidrogénatom,



b) 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely  $Z_5$  csoporttal szubsztituálva van, ahol  $Z_5$  jelentése hidrox-, halogén-,  $C(O)OH$ ,  $C(O)OR_8$ ,  $-S(O)_2OH$  vagy  $S(O)_pR_8$  képletű csoport,

c) 1-3 szénatomos alkilcsoport, amely 3-5 szénatomos ciklusos alkilcsoporttal szubsztituálva van,

d) 3-5 szénatomos alkenilcsoport,

e) 3-5 szénatomos cikloalkilcsoport,

f) 5-tagú heteroaril-csoport vagy

g) 6-tagú heteroarilalkil-csoport.

11. A 9. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_5$  jelentése valamely következő csoport: hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport.

12. A 9. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_6$  jelentése valamely következő csoport:

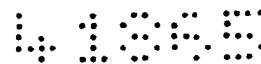
a) hidrogénatom,

b) 1-12 szénatomos alkil- vagy 1-12 szénatomos alkilcsoport, amely  $Z_6$  csoporttal szubsztituálva van, ahol  $Z_6$  jelentése hidrox-, halogén-,  $OR_9$ ,  $NHR_9$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(O)OR_9$ ,  $S(O)_2OH$  vagy  $S(O)_pR_9$  képletű csoport,

c) 1-3 szénatomos alkilcsoport, amely 5-8 szénatomos ciklusos alkilcsoporttal szubsztituálva van,

d) 2-6 szénatomos alkenilcsoport, amely adott esetben 3-8 szénatomos ciklusos alkilcsoporttal vagy 6-10 szénatomos arilcsoporttal szubsztituálva van,

e) aralkil- vagy szubsztituált aralkil-csoport,



f) 5-10-tagú heteroaralkil-csoport vagy szubsztituált 5-10-tagú heteroaralkil-csoport,

g) 8-15 szénatomos aralkenil-csoport, amely adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituált a gyűrűn  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal, és

h) 5-10-tagú heteroaralkenil- vagy szubsztituált 5-10-tagú heteroaralkenil-csoport.

13. A 12. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_4$  és  $R_5$  jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, és  $R_6$  jelentése valamely következő csoport: 8-13 szénatomos aralkil-csoport, -O-aralkilcsoport vagy 7-12 szénatomos -O-aralkil-, -NH-aralkil-, vagy -S(O)<sub>p</sub>-aralkil-csoport.

14. A 13. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében az aralkilcsoport aril része szubsztituált vagy szubsztituátlan fenil- vagy naftil-csoport.

15. A 9. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_7$  jelentése hidrogénatom, metil-, difluor-metil- vagy trifluor-metil-csoport.

16. A 9. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében Het jelentése (h) vagy (i) képletű csoport.

17. A 16. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében Het jelentése (h) képletű csoport, amelynek képletében  $R_4$  jelentése valamely következő csoport: hidrogénatom, metil-, etil-, propenil-, allil-, propil-, izopropil-, butil-, R-szek-butil-, S-szek-butil-, izobutil-, 1-pentil-, R-2-pentil-, S-2-pentil-, 3-pentil-, S-1-(2-metil-butil)-, R-2-(3-metil)-butil-, 1-(3-metil)-butil-, R-1-(2-metil)-butil-, ciklopentil-, 2-pirrolil-, 3-pirrolil-, 1-hexil-, S-2-hexil-, R-2-hexil-, R-3-hexil- vagy



S-3-hexil-csoport és  $R_5$  és  $R_6$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport.

18. A 9 igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében X jelentése  $-S(O)_2$ -csoport,  $R_1$  jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan aralkil-, vagy szubsztituált vagy szubsztituálatlan fenilcsoport és Het jelentése (h) képletű csoport.

19. A 9. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében X jelentése  $-S(O)_2$  csoport.

20. A 19. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_1$  jelentése alkil-, aril- vagy aralkilcsoport.

21. A 20. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_1$  jelentése aril- vagy aralkilcsoport, amely adott esetben  $Y_1$  és/vagy  $Y_2$  csoporttal szubsztituálva van és  $Y_1$  és  $Y_2$  jelentése egymástól függetlenül  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OZ_1$ ,  $-OH$ ,  $-S(O)_mZ_1$  vagy  $CF_3$  csoport.

22. A 21. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_1$  jelentése szubsztituálatlan naftil-, szubsztituált naftil-, szubsztituálatlan fenil-, szubsztituált fenil-, szubsztituálatlan benzil- vagy szubsztituált benzilcsoport.

23. A 9. igénypont szerinti körébe tartozó valamely következő vegyület:

3-[(fenilszulfonil)-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal,

3-[(2-naftilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal,

3-[(1-naftilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal,

- 3-(ciklohexil-amino-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil)-acetil-L-argininal,
- 3-(fenil-amino-szulfonil-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridil)-acetil-L-argininal,
- 3-[(fenoxi-karbonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal,
- 3-[(ciklohexilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal,
- 3-[(ciklohexil-metilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal,
- 3-[(fenetillszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal,
- 3-[(2-metoxi-karbonil-fenilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal,
- 3-[(3-metoxi-karbonil-fenilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal,
- 3-[(4-metoxi-karbonil-fenilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal,
- 3-[(2-trifluor-metil-fenilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal,
- 3-[(3-trifluor-metil-fenilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal,
- 3-[(4-trifluor-metil-fenilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal,
- 3-[(2-metoxi-karbonil-benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal,
- 3-[(3-metoxi-karbonil-benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal,

- 3-[(4-metoxi-karbonil-benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal,
- 3-[(2-trifluor-metil-benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal,
- 3-[(3-trifluor-metil-benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal,
- 3-[(4-trifluor-metil-benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal,
- [3-[(benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetil-L-argininal,
- [3-[(benzilszulfonil)-amino]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetil-L-argininal,
- 5-benzilszulfonil-amino-6-oxo-1,6-dihidro-1-pirimidinil-acetil-L-argininal,
- 2-metil-5-benzilszulfonil-amino-6-oxo-1,6-dihidro-1-pirimidinil-acetil-L-argininal,
- 5-benzilszulfonil-amino-uracilil-acetil-L-argininal,
- 5-benzilszulfonil-amino-1-metil-uracilil-acetil-L-argininal,
- 3-[(2-trifluor-metil-benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetil-L-argininal.

24. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_3$  jelentése (f) vagy (g) képletű csoport.

25. A 24. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_3$  jelentése (f) képletű csoport, ahol W jelentése nitrogénatom.

26. A 24. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_4$  jelentése valamely következő csoport:

- a) hidrogénatom,

b) 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely  $Z_5$  csoporttal szubsztituálva van és  $Z_5$  jelentése hidrox-, halogén-, COOH, C(O)OR<sub>8</sub> S(O)<sub>2</sub>OH vagy S(O)<sub>p</sub>R<sub>8</sub> képletű csoport,

c) 1-3 szénatomos alkilcsoport, amely 3-5 szénatomos ciklusos alkilcsoporttal szubsztituálva van,

d) 3-6 szénatomos alkenilcsoport,

e) 3-5 szénatomos cikloalkilcsoport,

f) 5-tagú heteroaril-csoport és

g) 6-tagú heteroaralkil-csoport.

27. A 24. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_5$  jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, trifluor-metil- vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport.

28. A 11. vagy 27. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_5$  jelentése hidrogénatom.

29. A 24. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_6$  jelentése valamely következő csoport:

a) hidrogénatom,

b) 1-12 szénatomos alkilcsoport vagy 1-12 szénatomos alkilcsoport, amely  $Z_6$  csoporttal szubsztituálva van, ahol  $Z_6$  jelentése hidrox-, halogén-, OR<sub>9</sub>, NHR<sub>9</sub>, COOH, C(O)OR<sub>9</sub> S(O)<sub>2</sub>OH vagy S(O)<sub>p</sub>R<sub>9</sub> képletű csoport,

c) 1-3 szénatomos alkilcsoport, amely 5-8 szénatomos ciklusos alkilcsoporttal szubsztituálva van,

d) 2-6 szénatomos alkenilcsoport, amely adott esetben 3-8 szénatomos ciklusos alkilcsoporttal szubsztituálva van vagy 3-10 szénatomos arilcsoport,

e) aralkil- vagy szubsztituált aralkil-csoport,

f) 5-10-tagú heteroaralkil- vagy szubsztituált 5-10-tagú heteroaralkil-csoport,

g) 8-15 szénatomos aralkenil-csoport, amely adott esetben mono-, di- vagy tri-szubsztituált a gyűrűn  $Y_1$ ,  $Y_2$  és/vagy  $Y_3$  csoporttal, és

h) 5-10-tagú heteroaralkenil- vagy szubsztituált 5-10-tagú heteroaralkenil-csoport.

30. A 29. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_4$  és  $R_5$  jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport és  $R_9$  jelentése 8-13 szénatomos aralkilcsoport, -O-aralkil- vagy 7-12 szénatomos -O-aralkil-, NH-aralkil- vagy  $S(O)_p$ -aralkil-csoport.

31. A 30. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében az aralkilcsoport aril része szubsztituálatlan vagy szubsztituált fenil- vagy naftilcsoport.

32. A 14. vagy 31. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében az arilcsoport szubsztituense metil-, metoxi-, fluor-, klór- vagy trifluor-metil-csoport.

33. A 12. vagy 29. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_6$  jelentése fenil-etil-, fenil-propil-, ciklohexil-etil- vagy ciklohexil-propil-csoport.

34. A 24. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_7$  jelentése hidrogénatom, metil-, difluor-metil- vagy trifluor-metil-csoport.

35. A 15. vagy 34. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_7$  jelentése hidrogénatom.

36. A 24. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $H$  jelentése (h) vagy (i) képletű csoport.



37. A 36. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében Het jelentése (h) képletű csoport, ahol  $R_4$  jelentése valamely következő csoport: hidrogénatom, metil-, etil-, propenil-, allil-, propil-, izopropil-, butil-, R-szek-butil-, S-szek-butil-, izobutil-, 1-pentil-, R-2-pentil-, S-2-pentil-, 3-pentil-, S-1-(2-metil-butil)-, R-2-(3-metil)-butil-, 1-(3-metil)-butil-, R-1-(2-metil)-butil-, ciklopentil-, 2-pirrolil-, 3-pirrolil-, 1-hexil-, S-2-hexil-, R-2-hexil-, R-3-hexil- vagy S-3-hexil-csoport és  $R_5$  és  $R_6$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport.

38. A 17. vagy 37. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_4$  jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

39. A 24 igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében X jelentése  $S(O)_2$ ,  $R_1$  jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan aralkil- vagy szubsztituált vagy szubsztituálatlan arilcsoport és  $R_3$  jelentése (f) képletű csoport, ahol W jelentése nitrogénatom, és Het jelentése (h) képletű csoport.

40. A 18. vagy 39. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_1$  jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan benzil- vagy fenilcsoport.

41. A 24. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében X jelentése  $S(O)_2$  csoport.

42. A 41. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_1$  jelentése alkil-, aril- vagy aralkilcsoport.

43. A 42. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_1$  jelentése aril- vagy aralkilcsoport, amelyek adott esetben  $Y_1$  és  $Y_2$  csoporttal szubsztituálva vannak és  $Y_1$  és  $Y_2$  jelentése

egymástól függetlenül  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OZ_1$ ,  $-OH$ ,  $-S(O)_mZ_1$  és  $CF_3$  képletű csoport.

44. A 43. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_1$  jelentése szubsztituálatlan naftil-, szubsztituált naftil-, szubsztituálatlan fenil-, szubsztituált fenil-, szubsztituálatlan benzil- vagy szubsztituált benzilcsoport.

45. A 22. vagy 44. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében Hert jelentése (h) képletű csoport.

46. A 25. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében X jelentése  $S(O)_2$  csoport.

47. A 46. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_1$  jelentése alkil-, cikloalkil-, aril- vagy aralkilcsoport.

48. A 47. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_1$  jelentése aril- vagy aralkil-csoport, amely adott esetben  $Y_1$  és  $Y_2$  csoporttal szubsztituálva van és  $Y_1$  és  $Y_2$  jelentése egymástól függetlenül  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OZ_1$ ,  $-OH$ ,  $-S(O)_mZ_1$  vagy  $CF_3$  csoport.

49. A 48. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_1$  jelentése szubsztituálatlan naftil-, szubsztituált naftil-, szubsztituálatlan fenil-, szubsztituált fenil-, szubsztituálatlan benzil- vagy szubsztituált benzil-csoport.

50. A 22., 44. vagy 49. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_1$  jelentése benzilcsoport.

51. A 20., 42. vagy 47. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében  $R_1$  jelentése ciklohexil- vagy ciklohexil-metil-csoport.

52. Az 1. igénypont szerinti vegyületek körébe tartozó (10) képletű vegyület.

53. [3-[(benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetil-3-[3-piperidil-(N-guanidino)]-alaninal.

54. [3-[(benzilszulfonil)-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetil-D,L-3-amidino-fenil-alaninal.

55. Eljárás 3-nitro-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetát alkilezésére a gyűrű 4-helyzetében **azzal jellemezve**, hogy

a) a vegyületet egy cinksó oldatával és egy alkil-Grignard vegyülettel reagáltatjuk vízmentes körülmények között, így nyerjük a 3-nitro-2-oxo-4-alkil-1,2,3,4-dihidropiridil-acetát intermediert,

b) az a) pont szerinti intermediert egy oxidálószerrel érintkeztetjük, és

c) kinyerjük a 4-alkil-3-nitro-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetát terméket.

56. Az 55. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy cinksóként cink-kloridot vagy cink-bromidot alkalmazunk.

57. Az 56. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy oxidálószerként palládium-acetátot alkalmazunk meleg THF-ben.

58. Az 55. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy az a) lépésnél a vegyületet először a cinksóval egyesítjük, majd utána adagoljuk az alkil-Grignard-vegyületet.

59. Az 55. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy az alkil-Grignard vegyületet az (I) általános képletű vegyületeknél az R<sub>1</sub> csoportban megadott kiindulási vegyületből szintetizáljuk.



60. Az 59. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy alkil-Grignard vegyületként 3-fenil-propil-magnézium-bromidot alkalmazunk.

61. Eljárás 3-nitro-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetát alkilezésére a gyűrű 4-helyzetében **azzal jellemezve**, hogy

a) a vegyületet cink-kloriddal egyesítjük, majd egy alkil-Grignard vegyületet adagolunk hozzá vízmentes körülmények között, így nyerjük a 3-nitro-2-oxo-4-alkil-1,2,3,4-dihidropiridil-acetát intermediert,

b) az a) pont szerint nyert intermediert palládium-acetáttal érintkeztetjük meleg THF-ben, és

c) kinyerjük a 4-alkil-3-nitro-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetát terméket.

62. A 61. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy 3-nitro-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetát vegyületként terc-butil-[3-nitro-2-oxo-1,2-dihidropiridil]-acetátot alkalmazunk és 4-alkil-3-nitro-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetát termékként terc-butil-[3-nitro-2-oxo-4-(3-fenil-propil)-1,2-dihidropiridil]-acetátot állítunk elő.

63. Eljárás 3-nitro-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetát alkilezésére a gyűrű 4-helyzetében **azzal jellemezve**, hogy

a) a vegyületet egy cinksó oldatával egyesítjük, majd egy alkil-Grignard vegyületet adagolunk hozzá vízmentes körülmények között, így nyerjük a 3-nitro-2-oxo-4-alkil-1,2,3,4-dihidropiridil-acetát intermediert,

b) az a) pont szerint nyert intermediert egy redukálószerrel, érintkeztetjük, és

c) kinyerjük a 4-alkil-3-nitro-2-oxo-1,2-dihidropiridil-acetát terméket.

64. A 63. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy cinksóként cink-kloridot vagy cink-bromidot alkalmazunk.

65. A 63. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy redukálószerként hidrogént alkalmazunk.

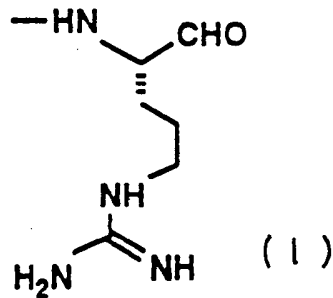
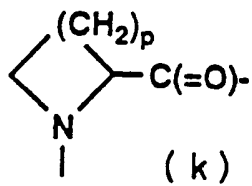
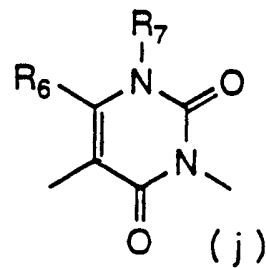
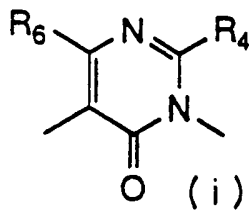
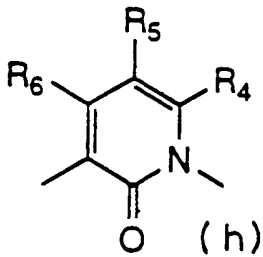
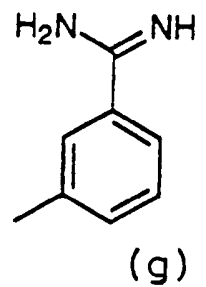
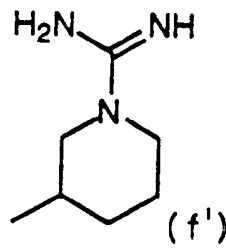
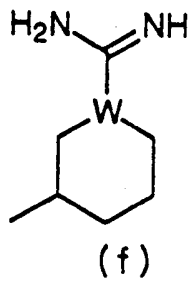
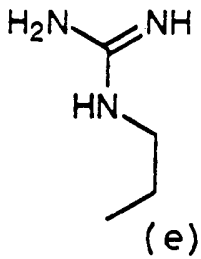
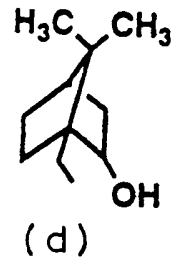
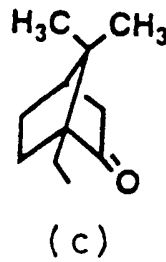
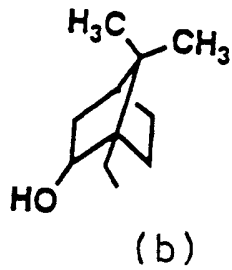
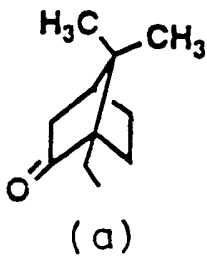
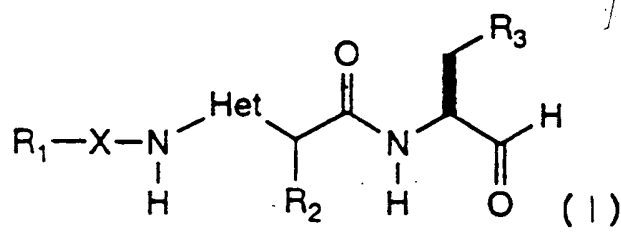
66. A 63. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy az a) lépésben a vegyületet először a cinksóval érintkeztetjük, majd ezután adagoljuk az alkil-Grignard vegyületet.

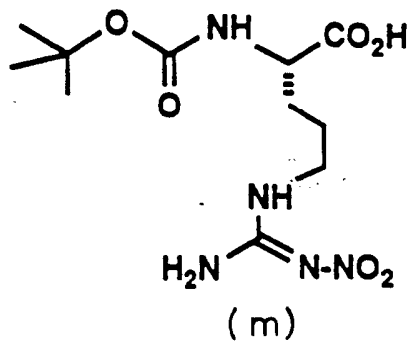
67. A 63. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy az alkil-Grignard vegyületet az (I) általános képletű vegyületeknél az  $R_1$  csoportra megadott kiindulási vegyületből szintetizáljuk.

a meghatalmazott:

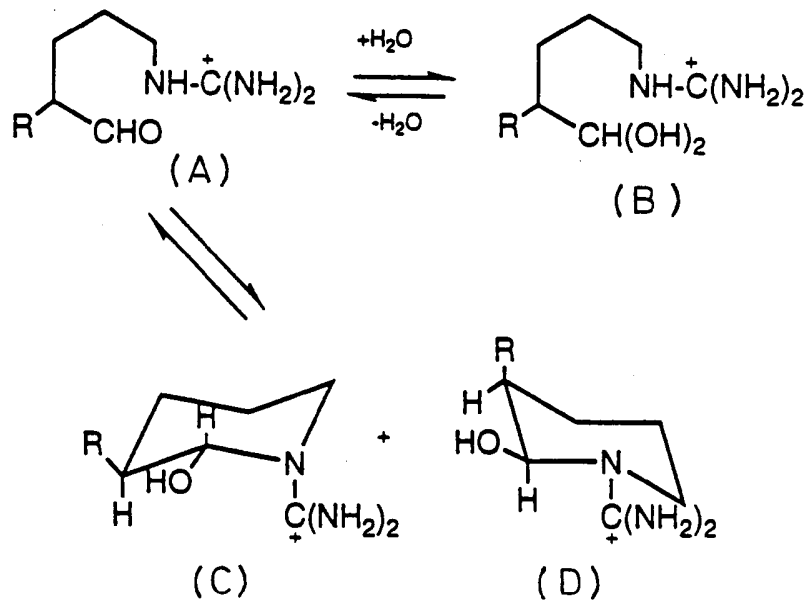
**DANUBIA**

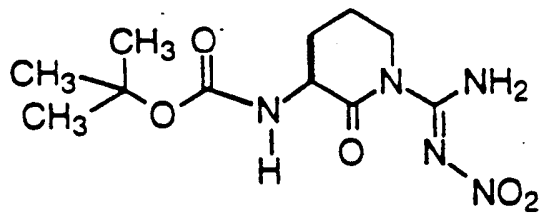
*Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.*



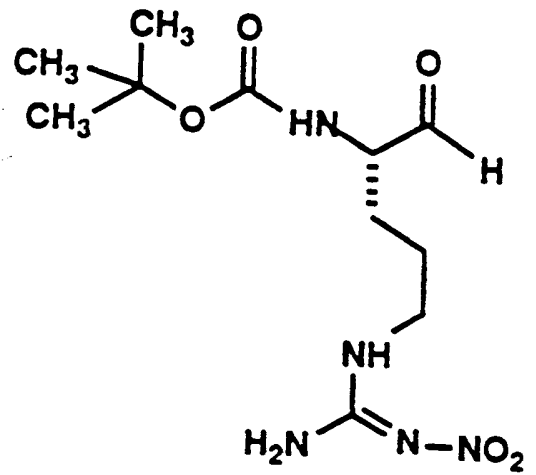


A) reakcióvázlat

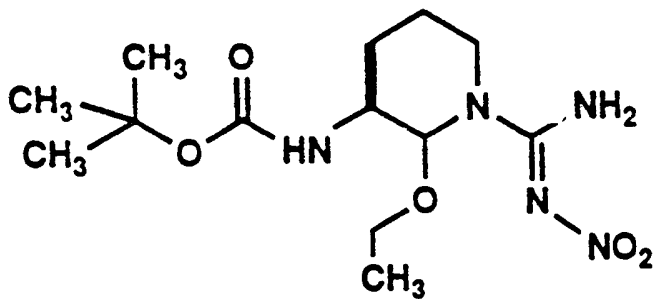




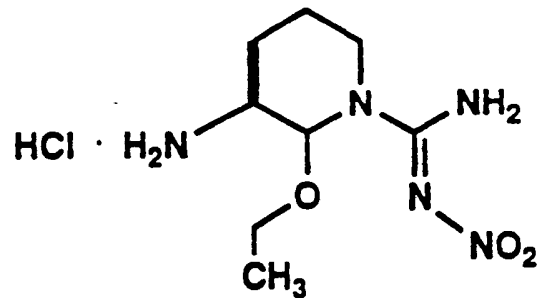
(1)



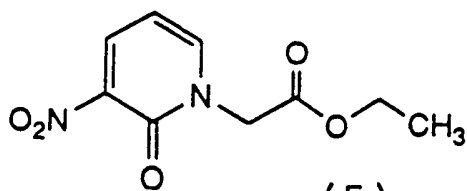
(2)



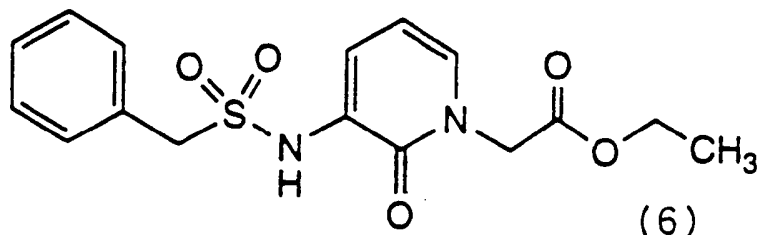
(3)



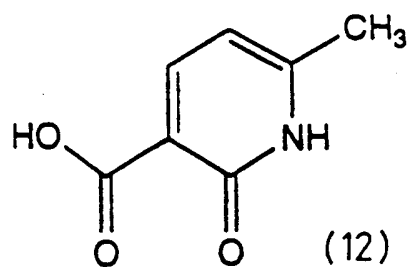
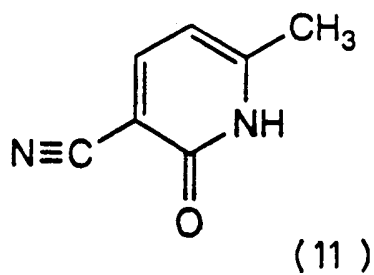
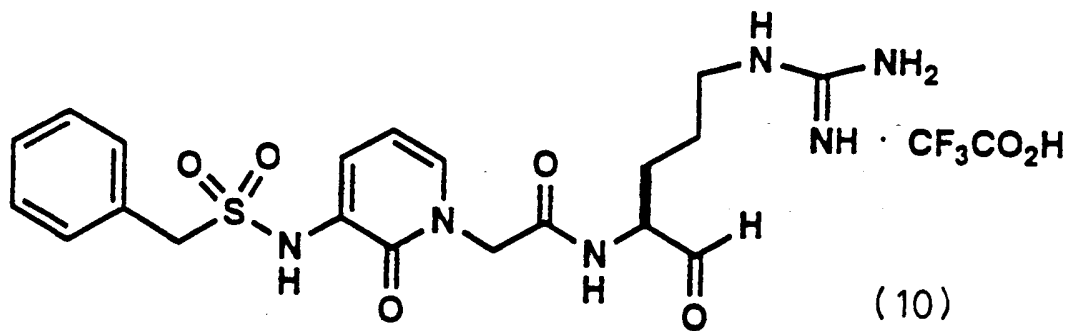
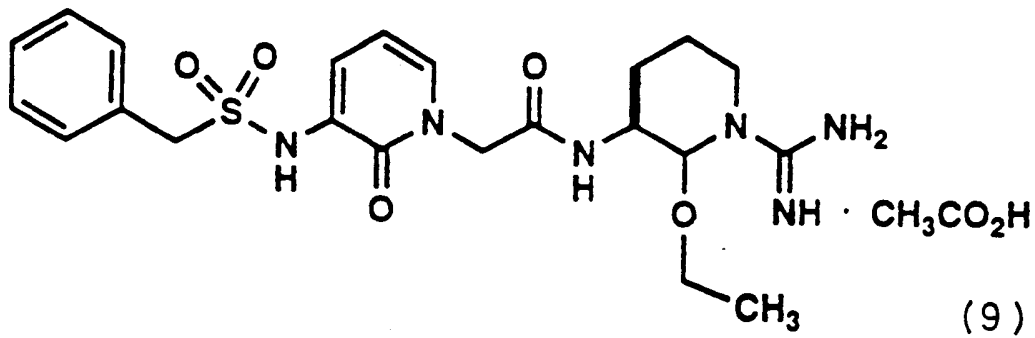
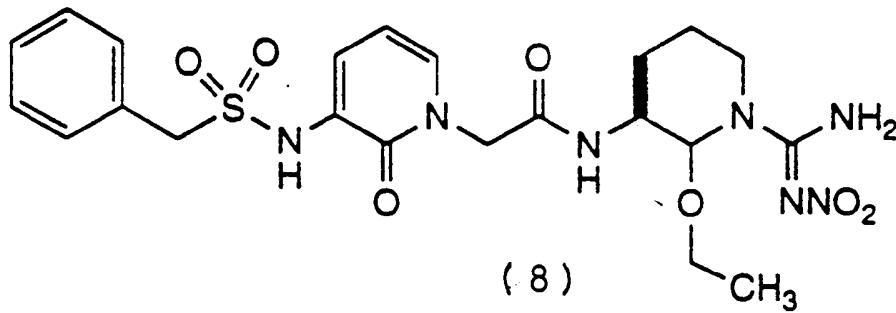
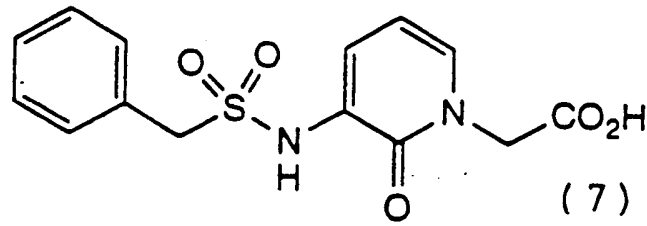
(4)

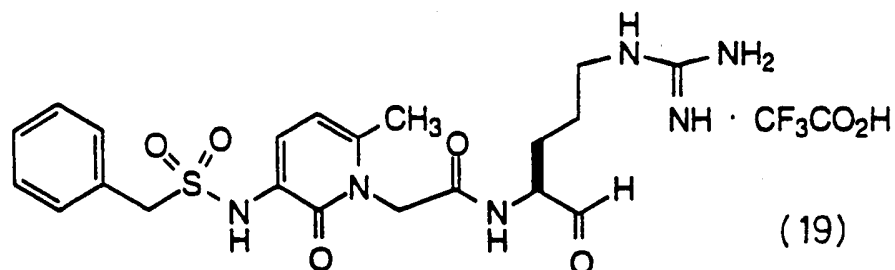
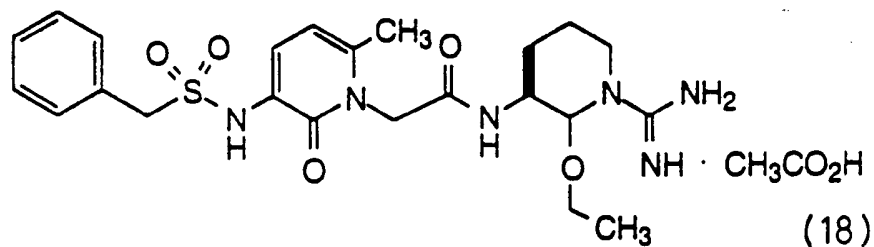
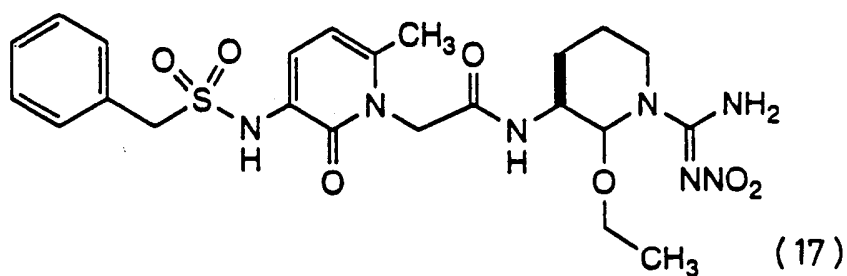
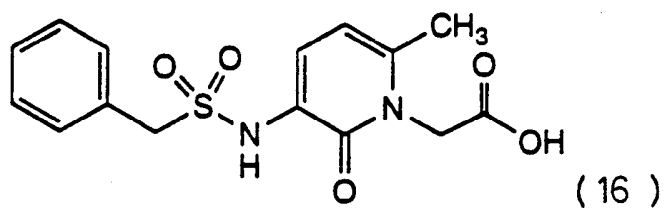
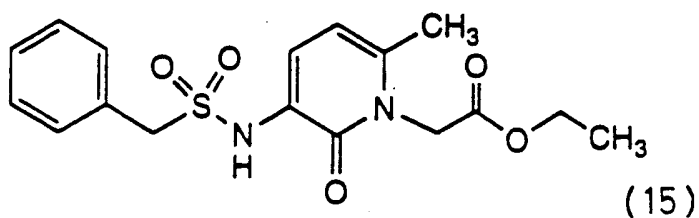
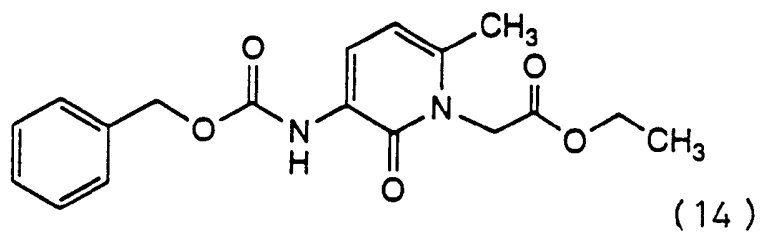
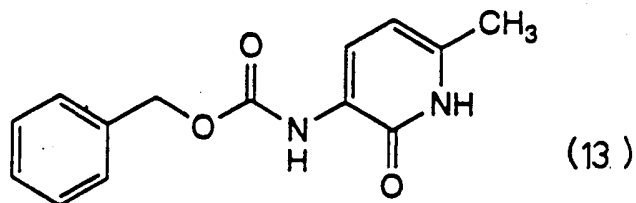


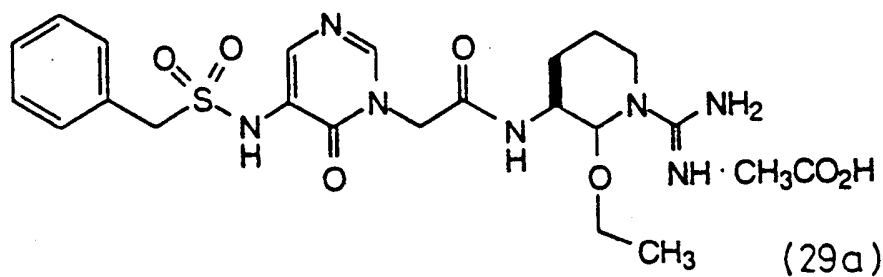
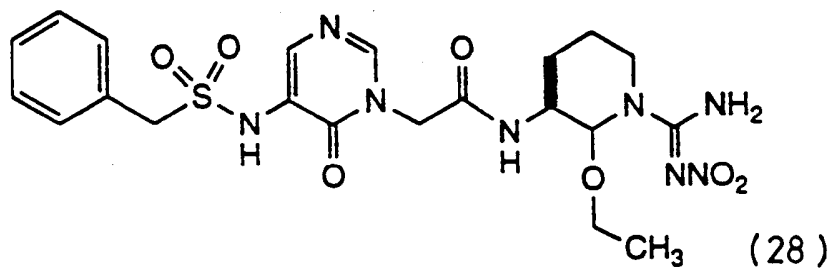
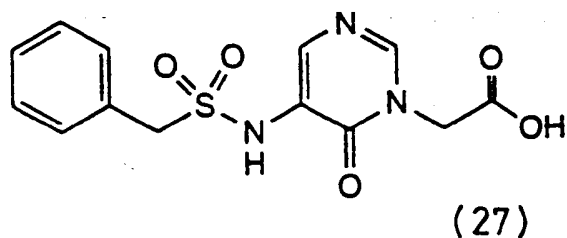
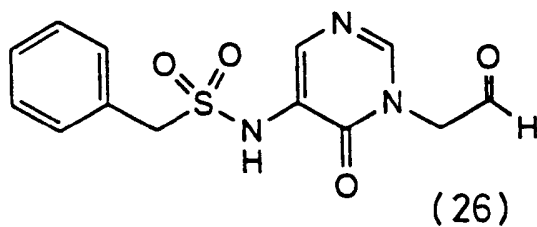
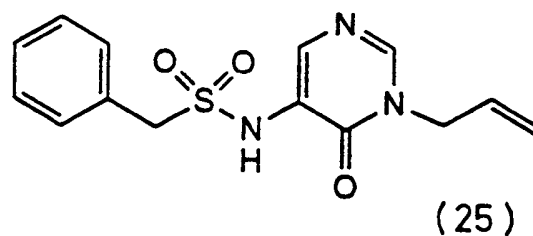
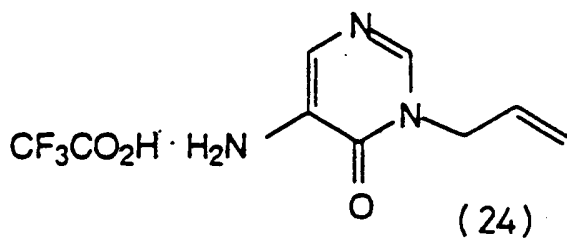
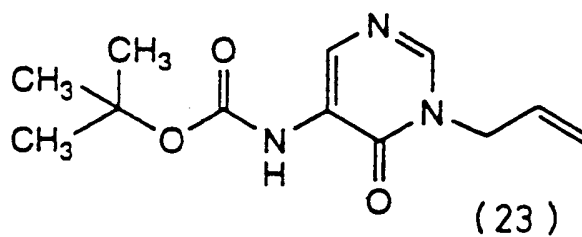
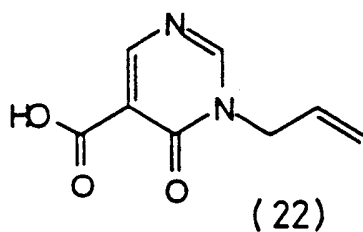
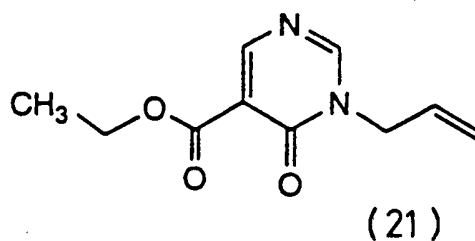
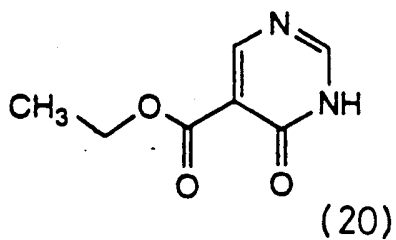
(5)



(6)



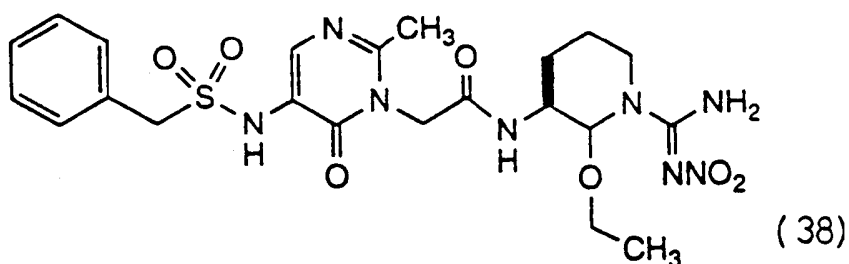
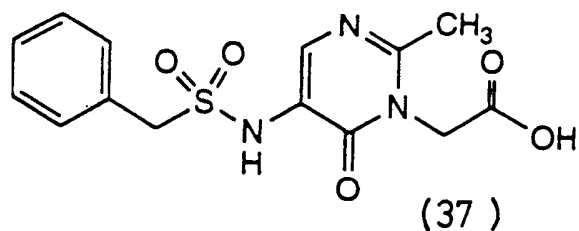
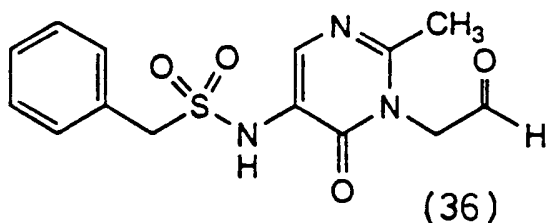
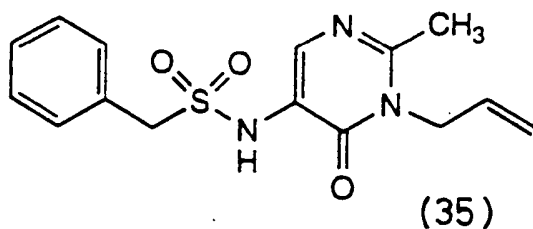
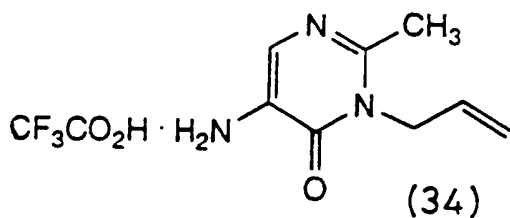
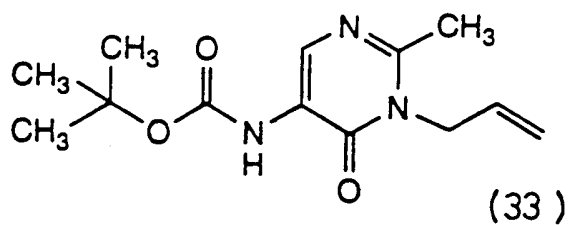
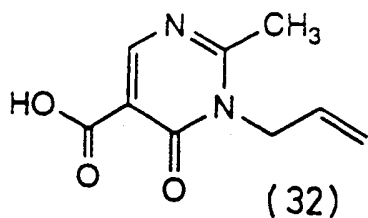
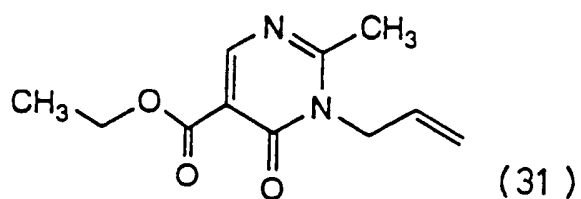
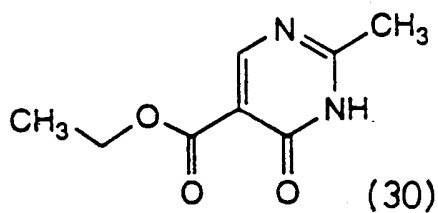
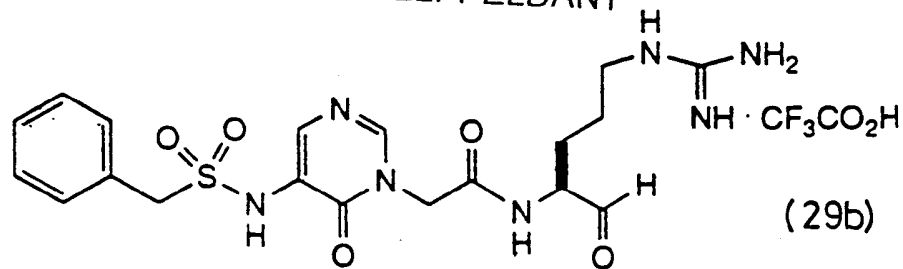




P 9801160

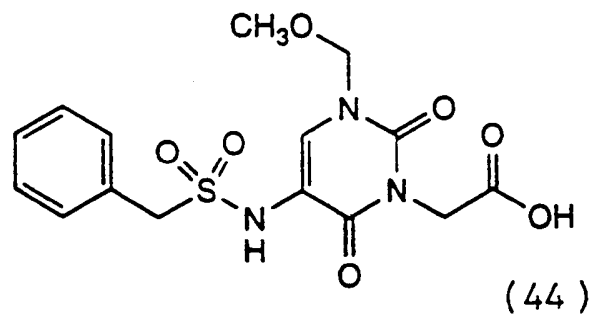
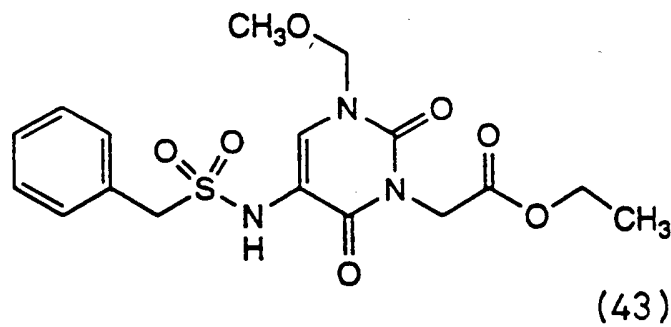
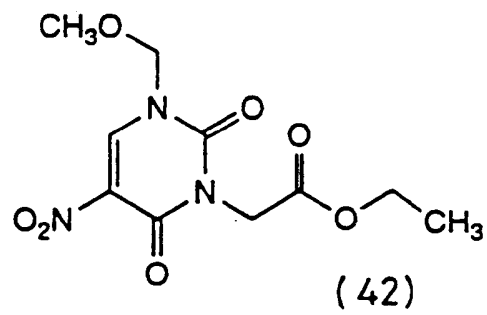
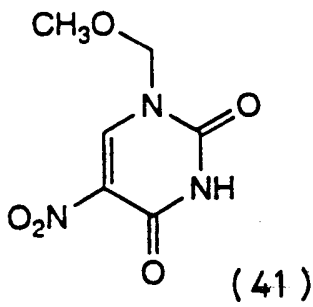
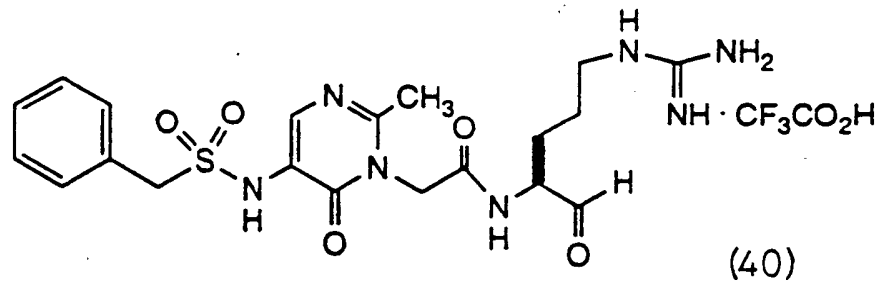
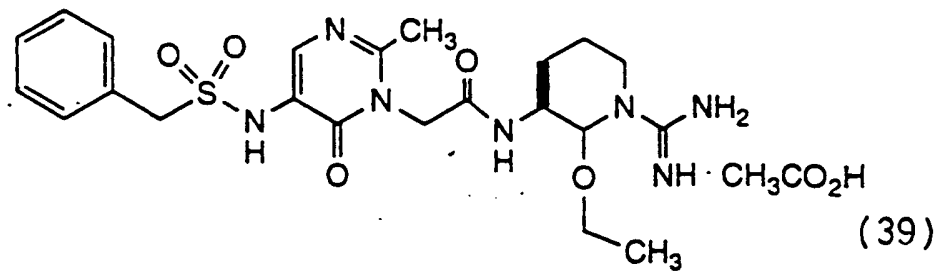
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

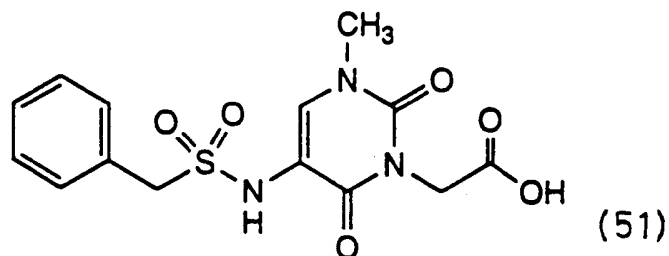
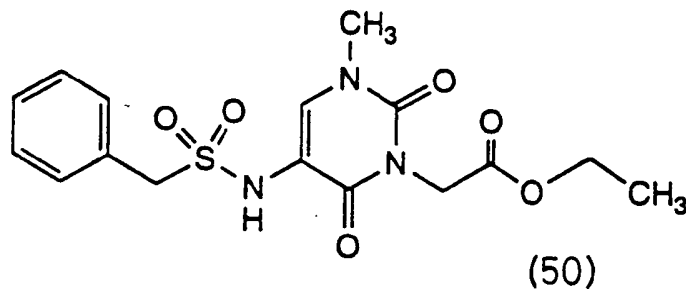
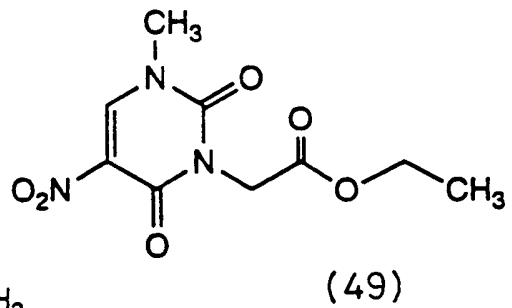
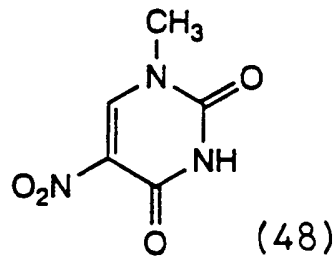
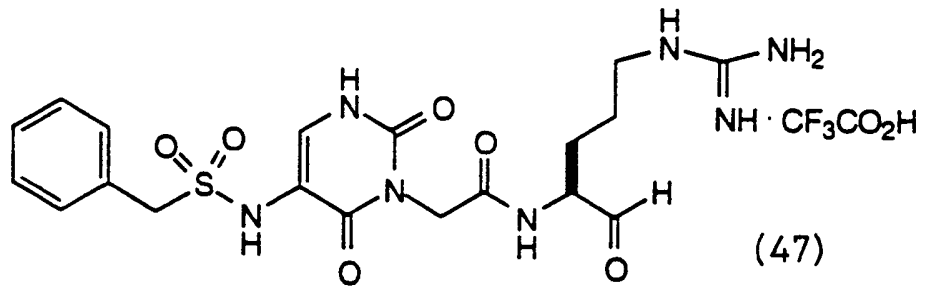
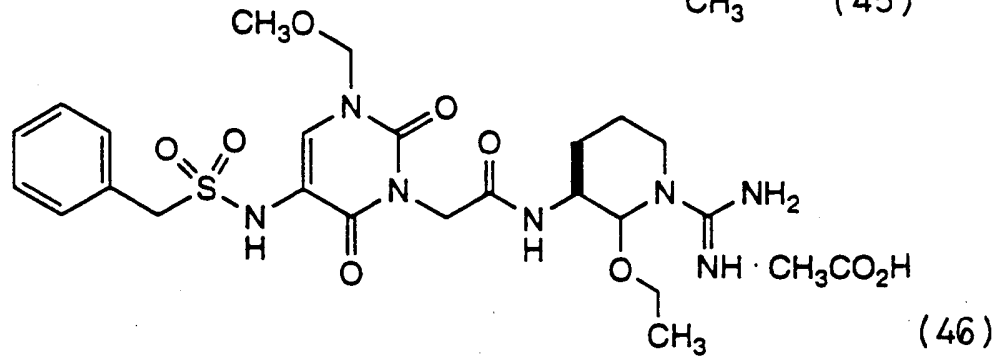
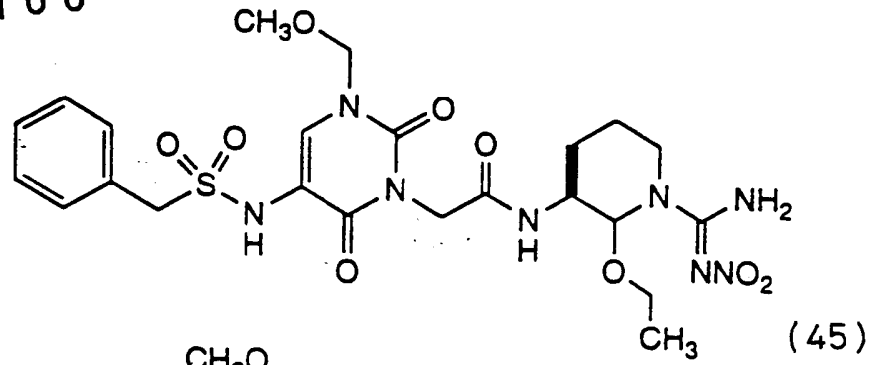
7/44



P 9801160

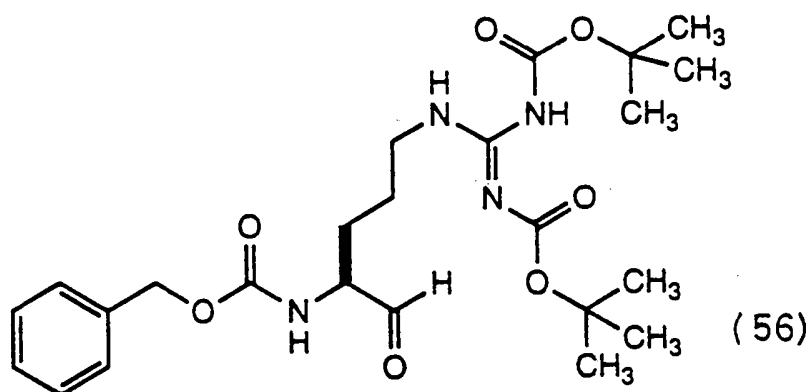
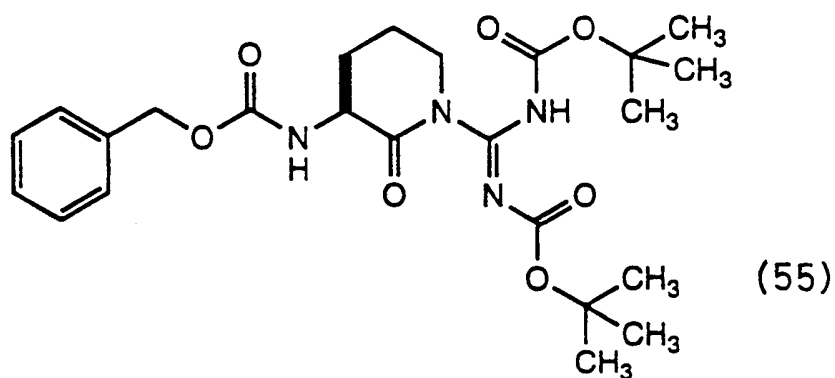
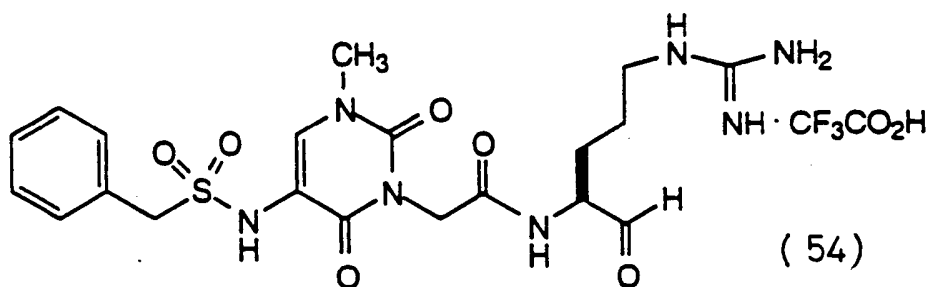
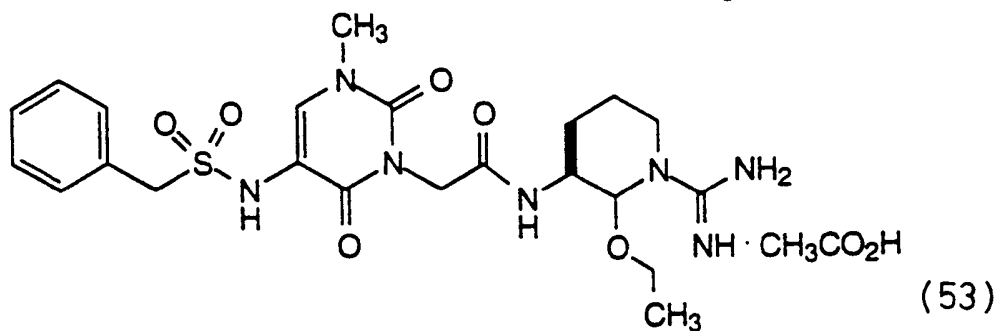
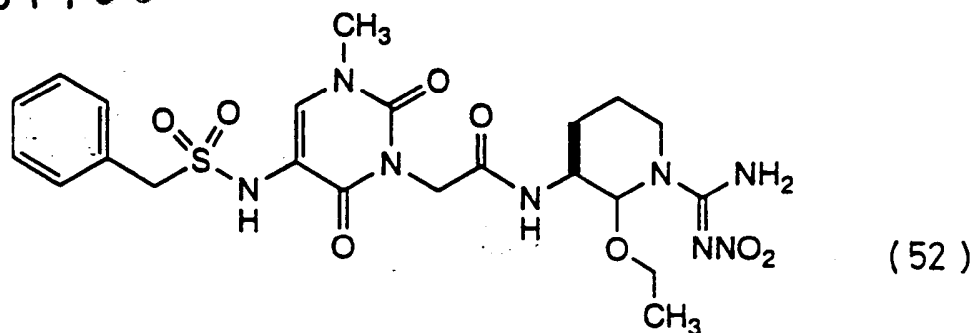
8/44

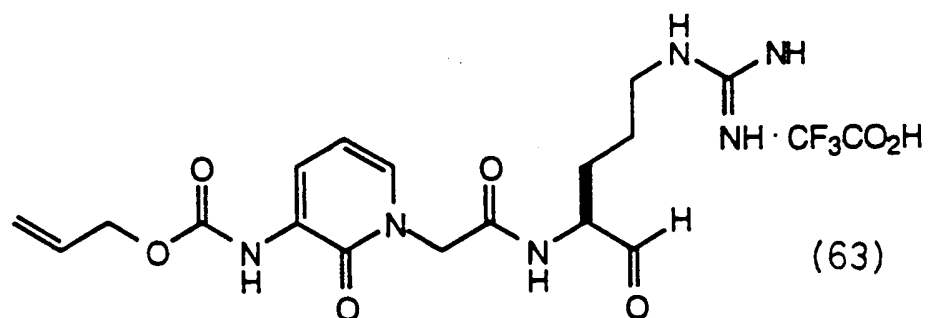
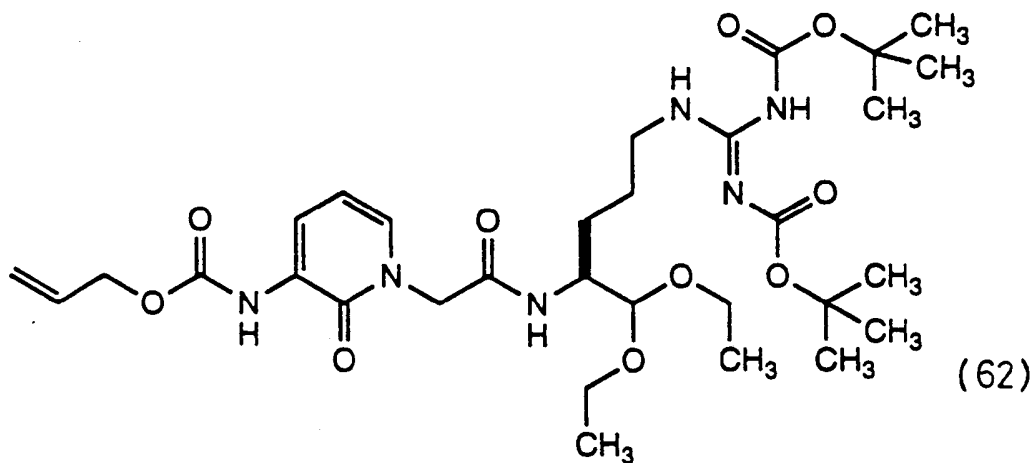
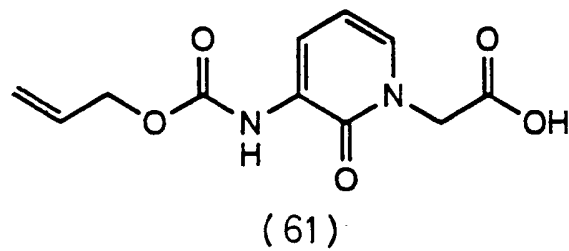
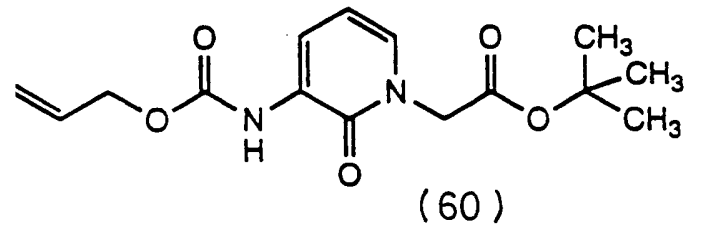
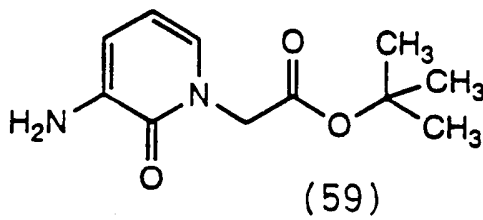
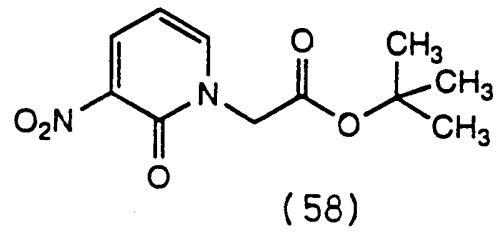
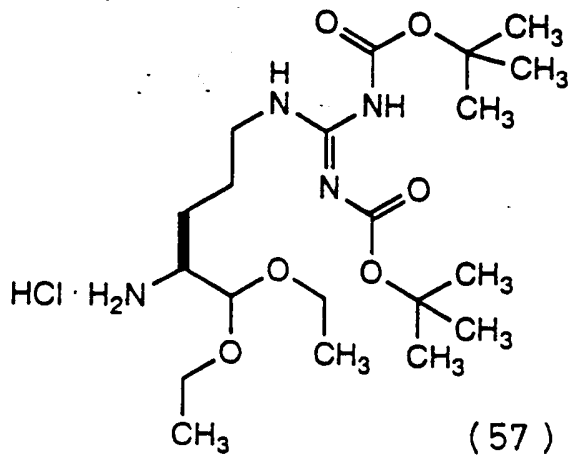


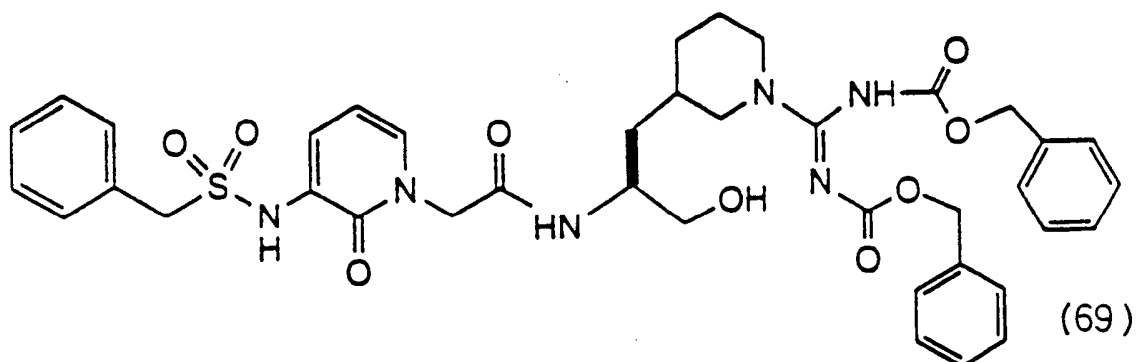
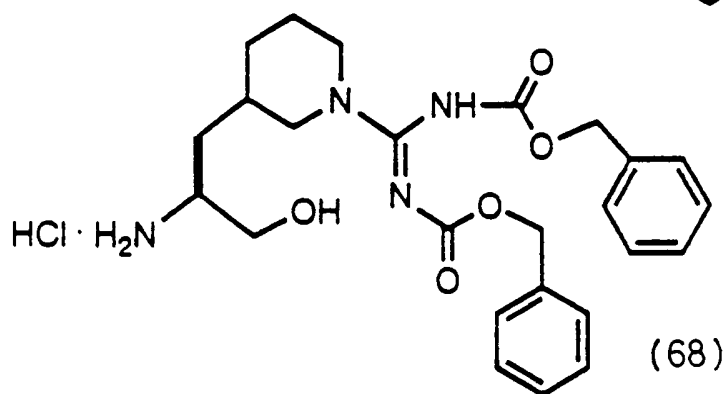
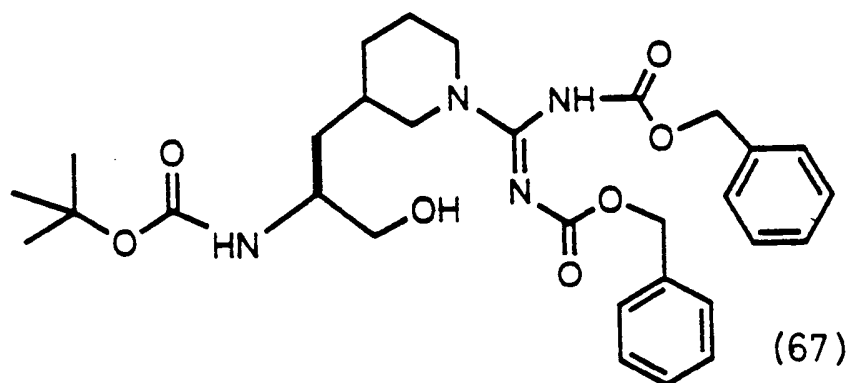
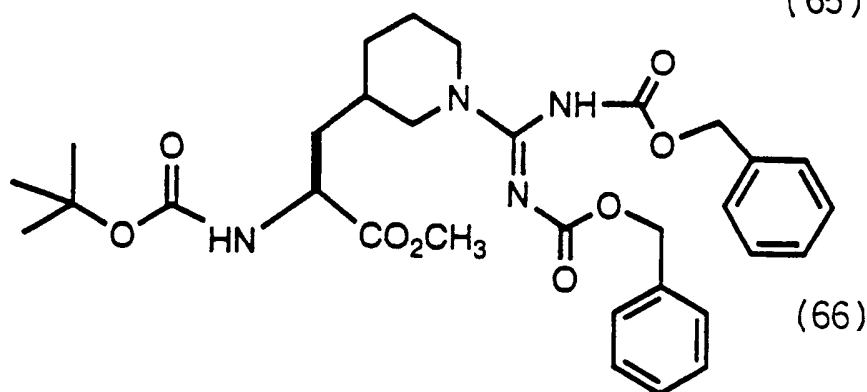
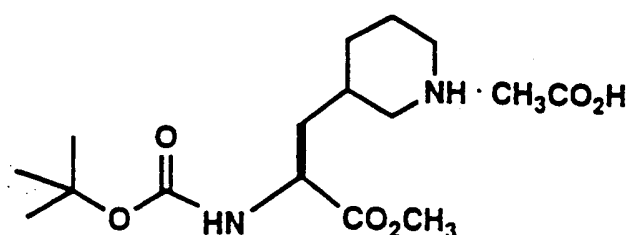
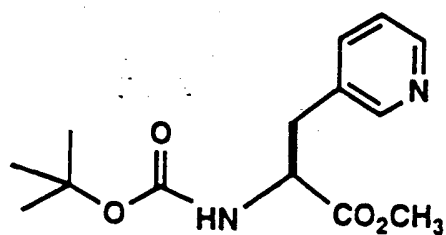


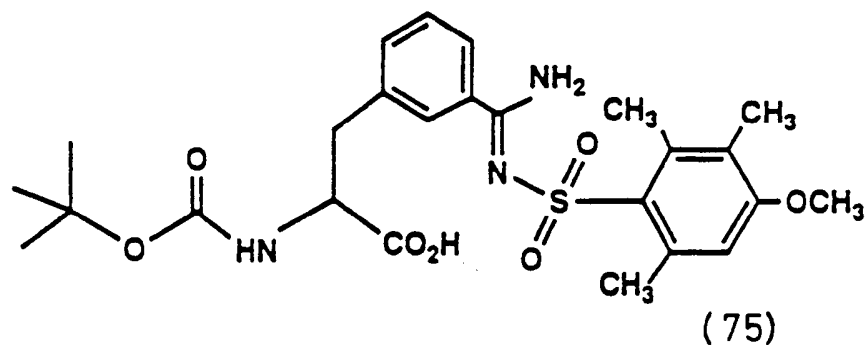
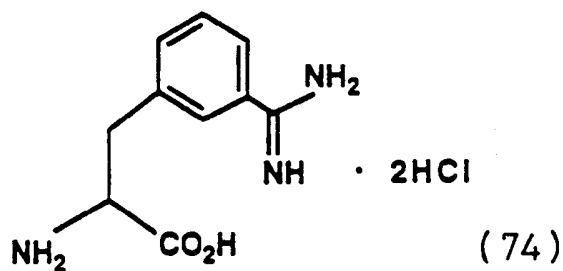
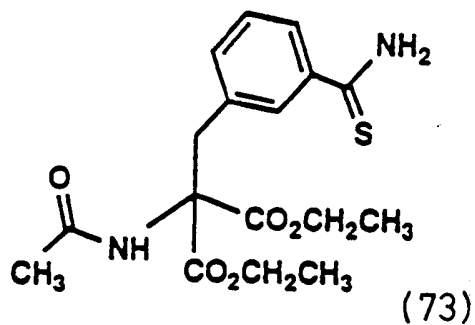
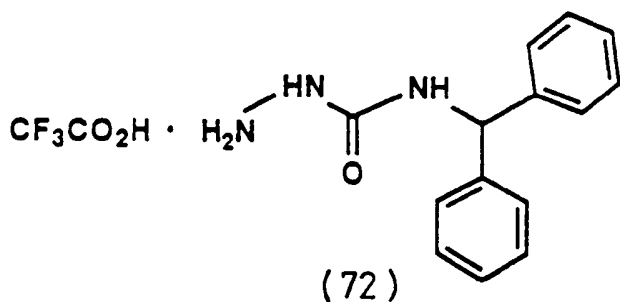
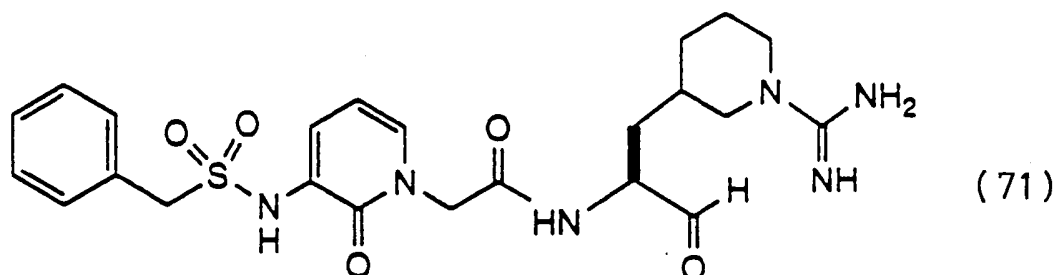
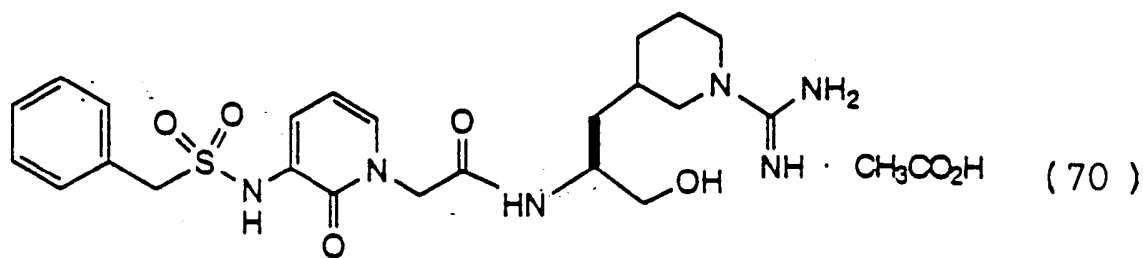
P9801160

10/44





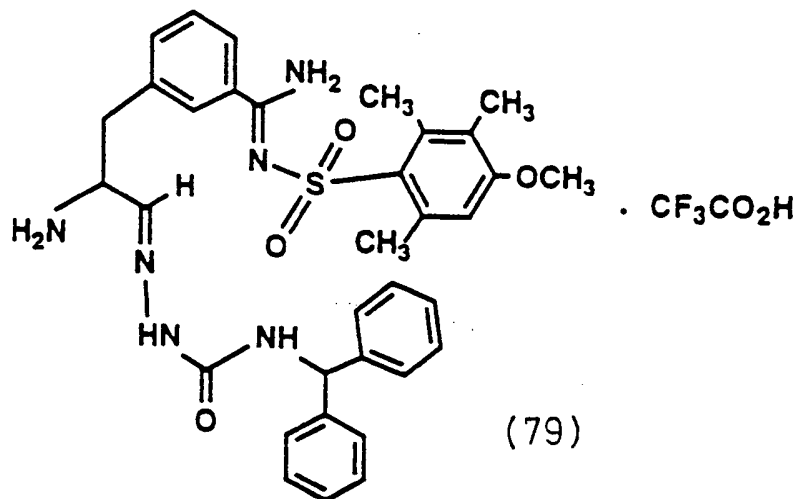
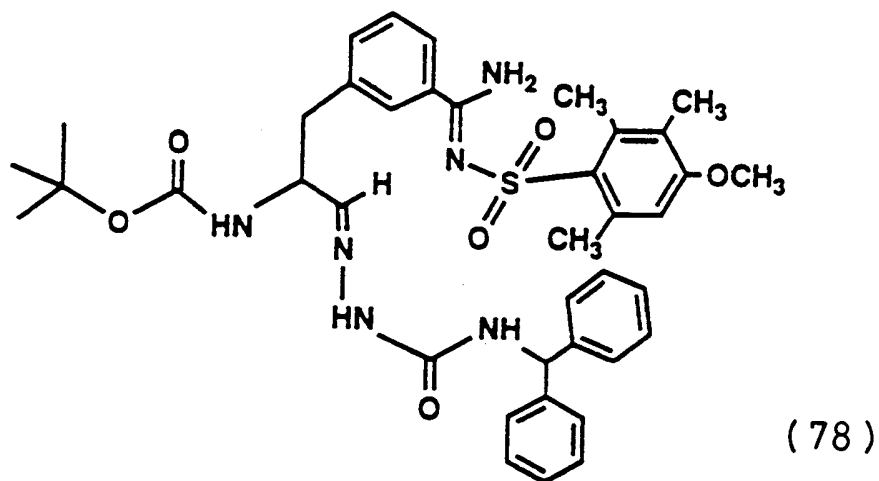
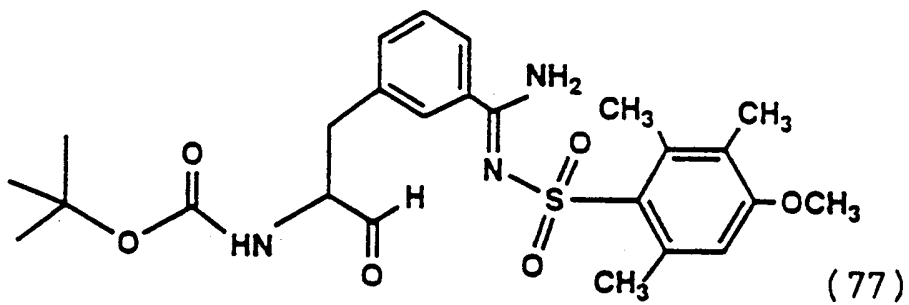
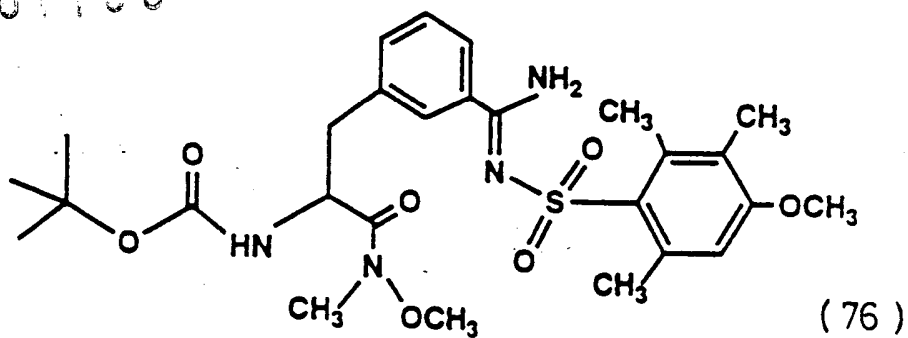


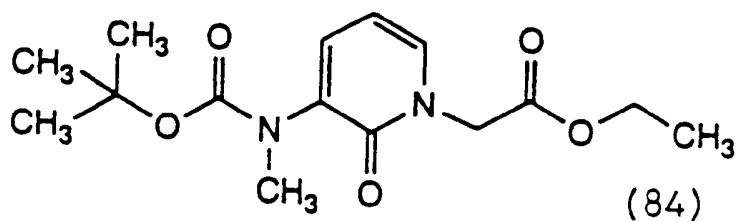
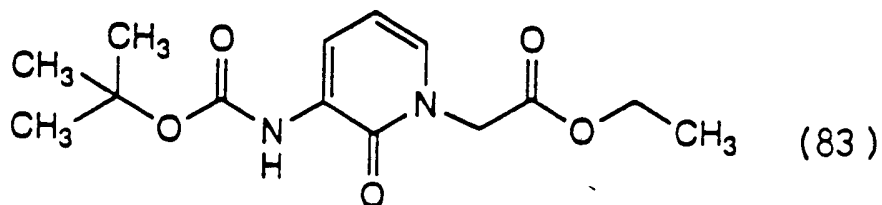
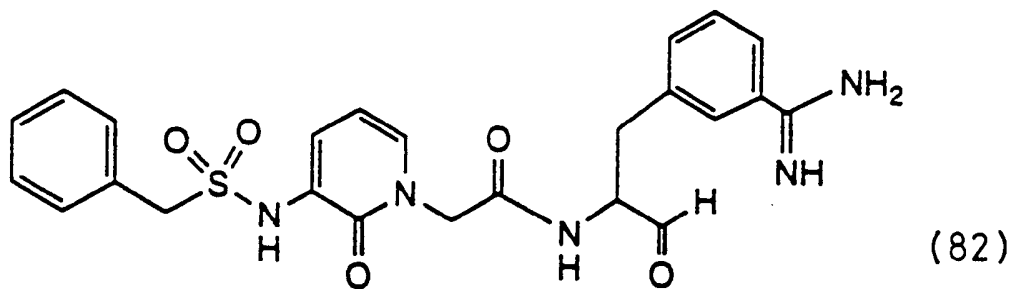
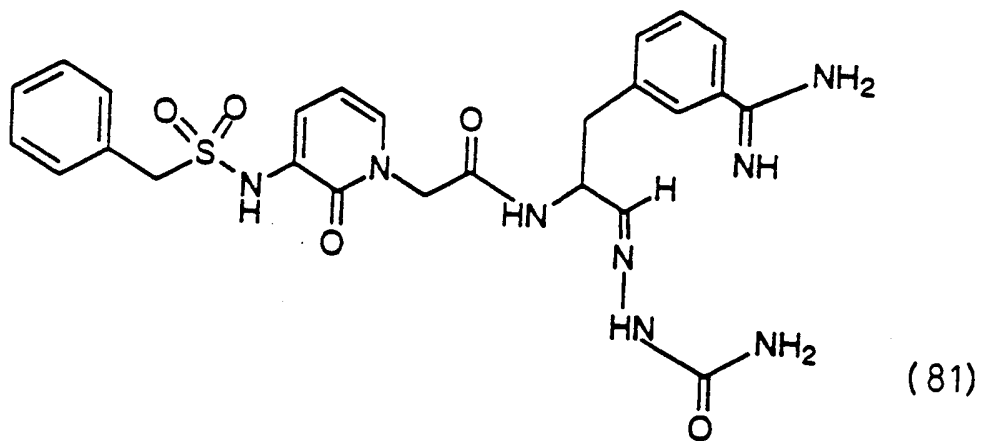
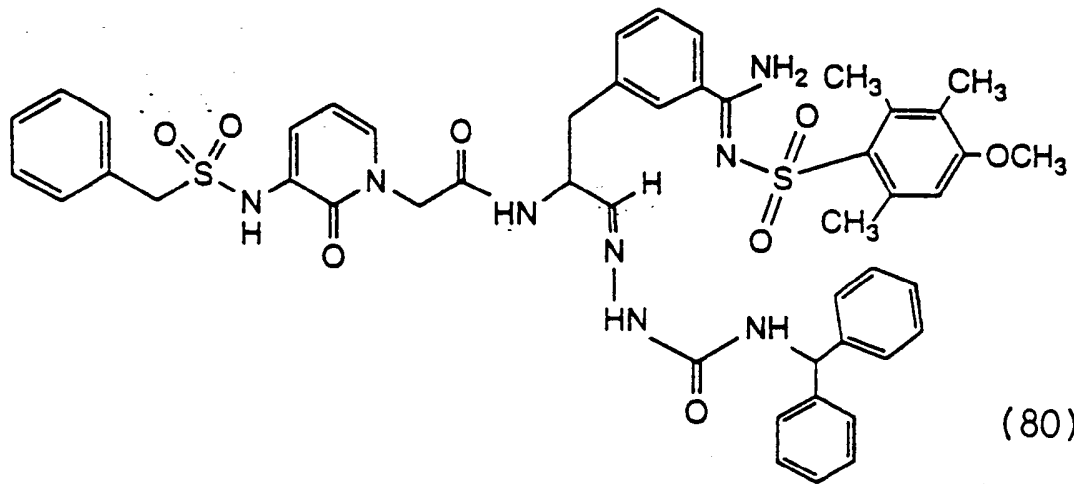


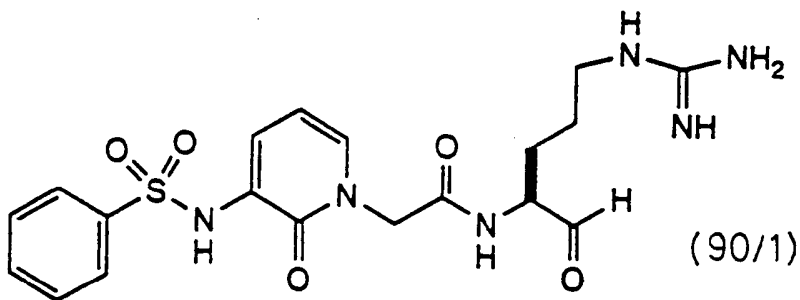
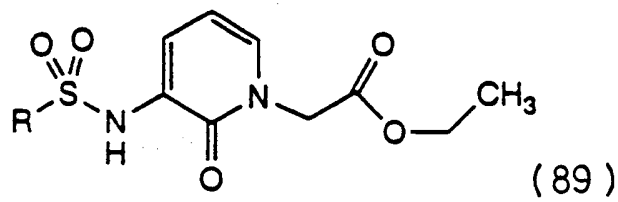
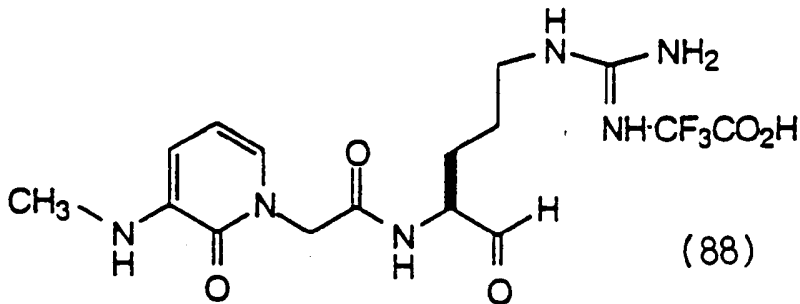
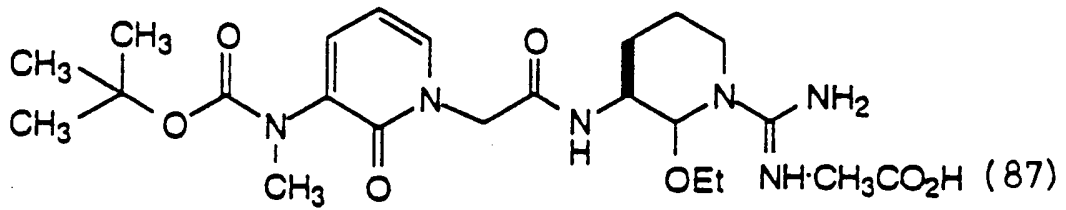
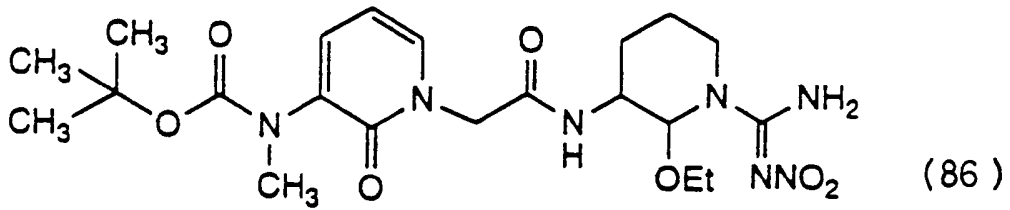
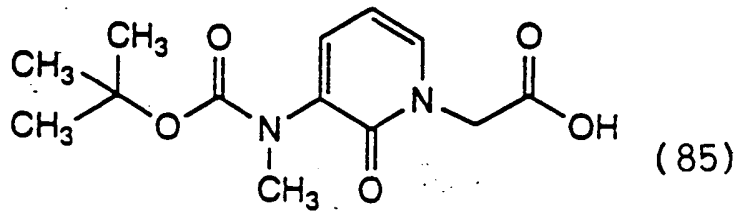


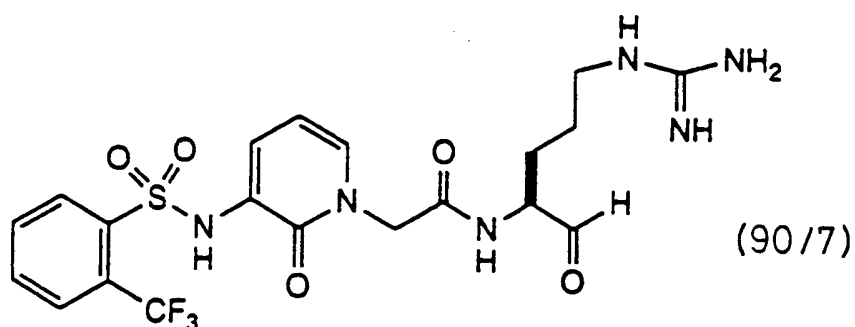
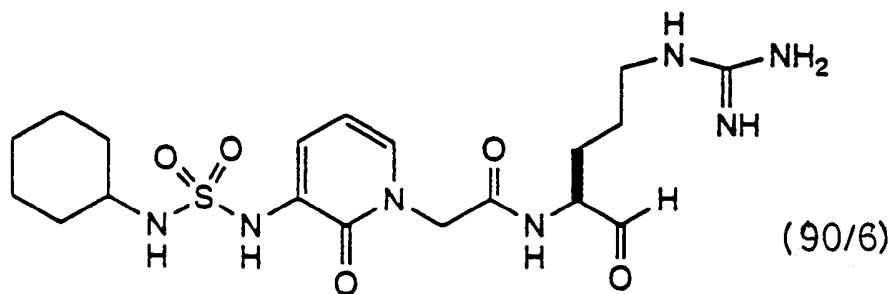
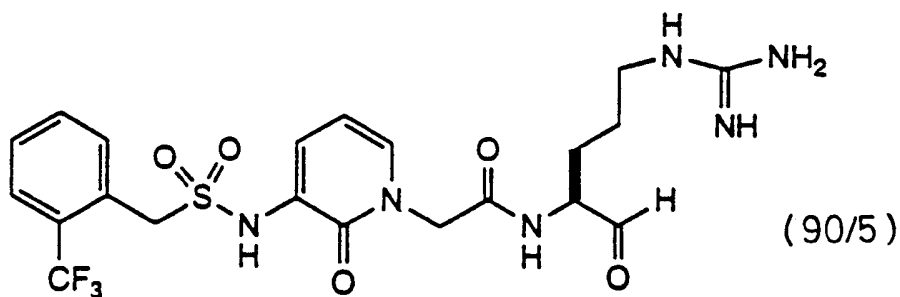
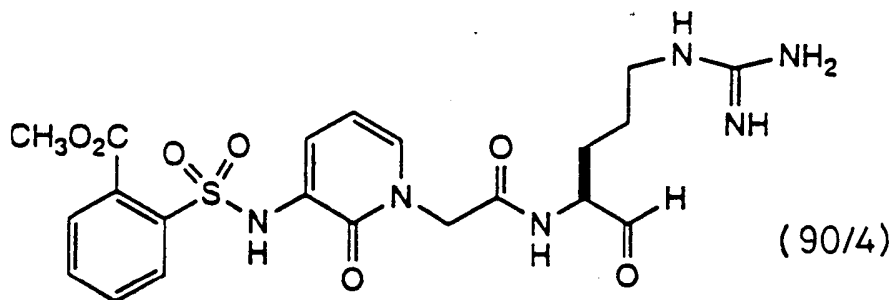
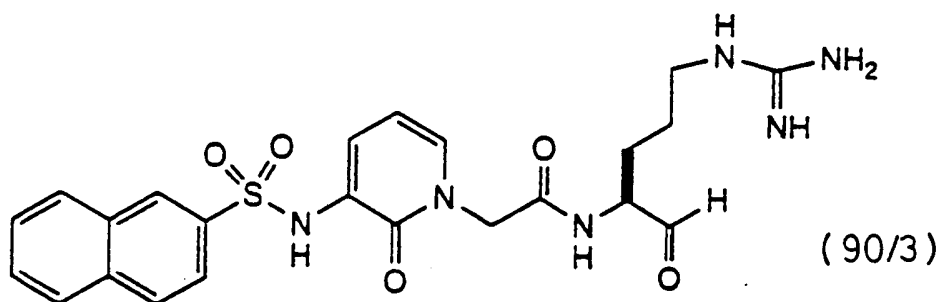
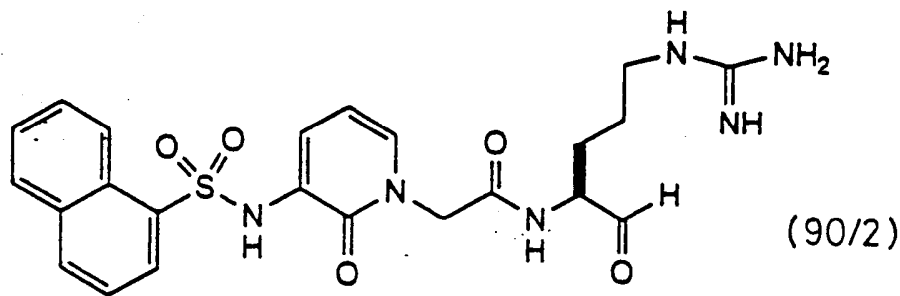
9901100

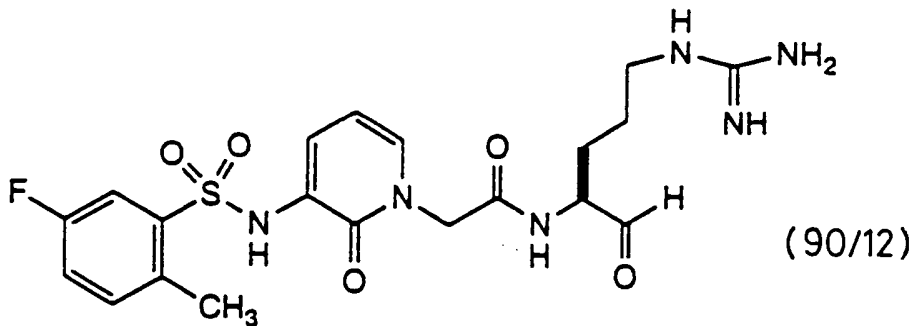
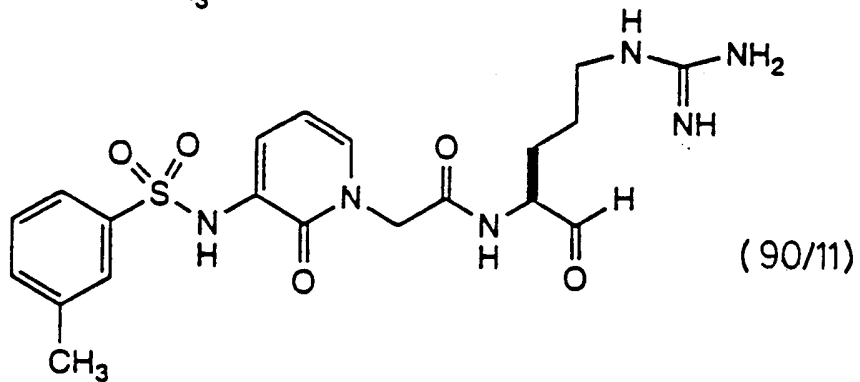
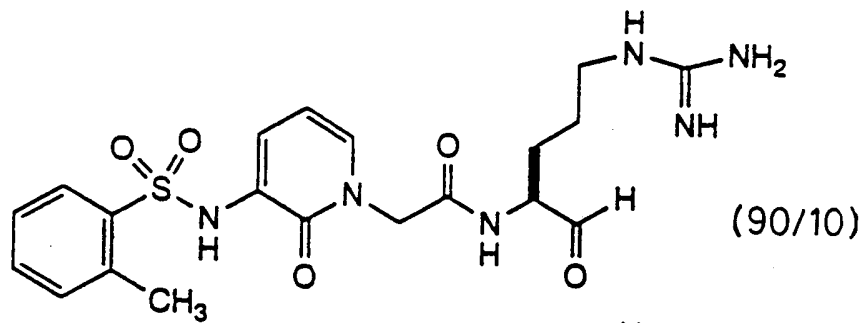
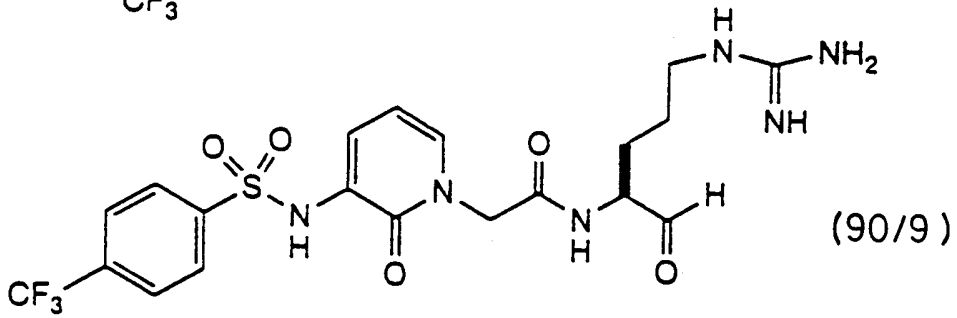
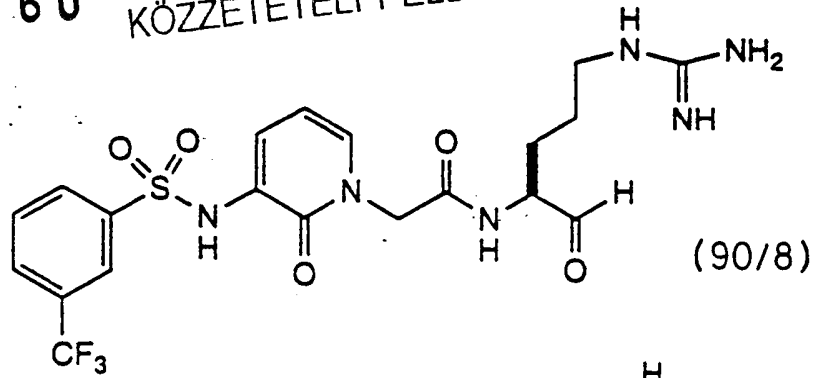
14/44

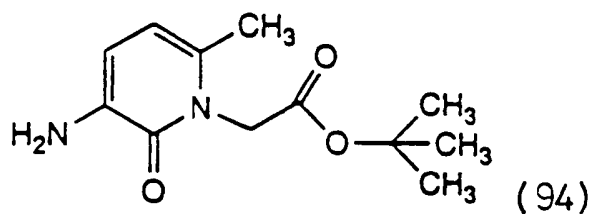
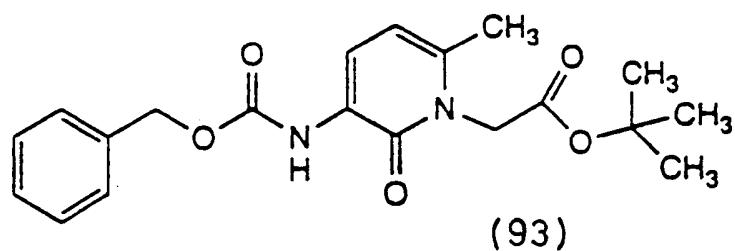
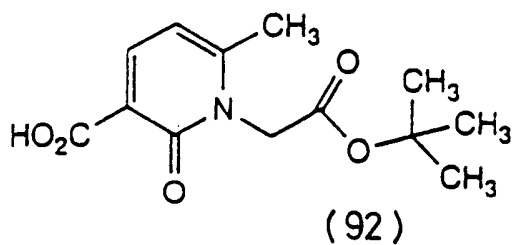
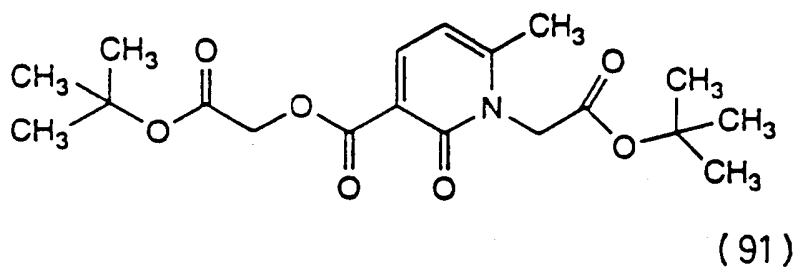
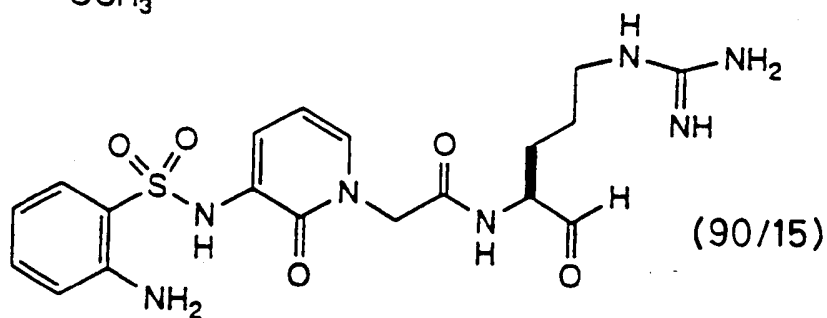
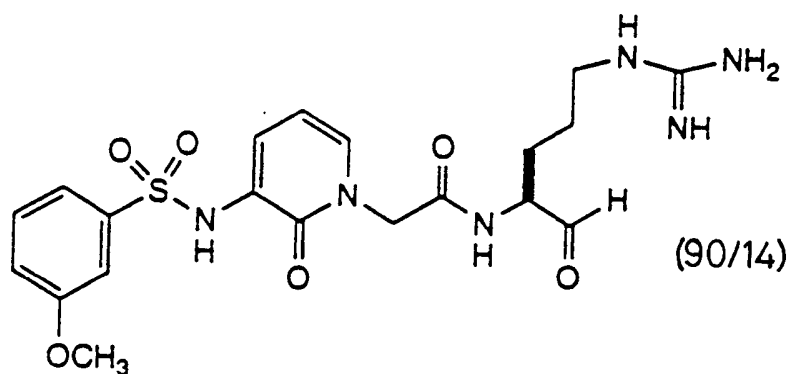
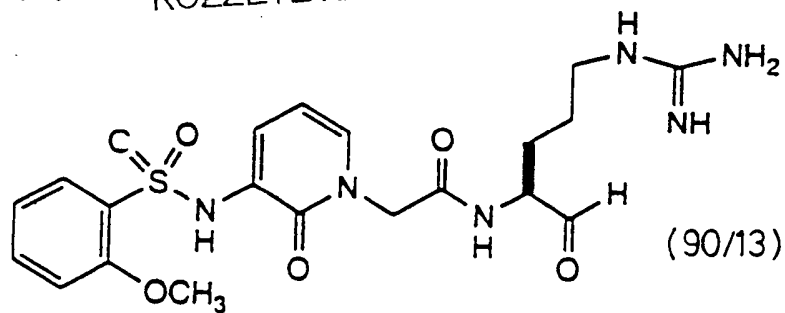


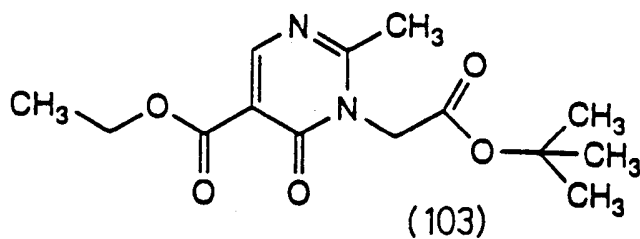
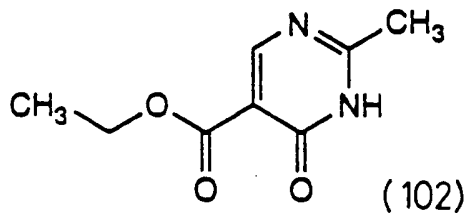
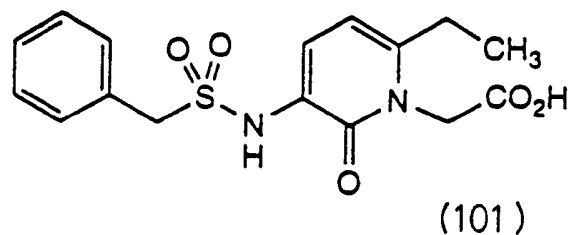
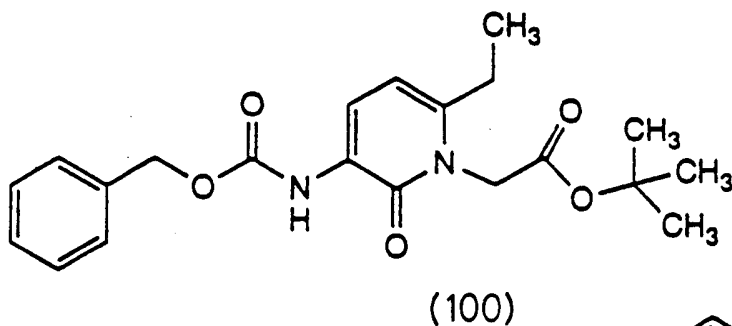
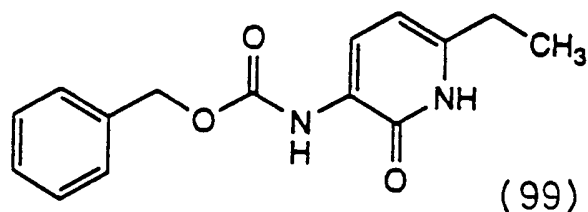
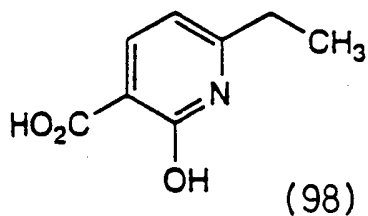
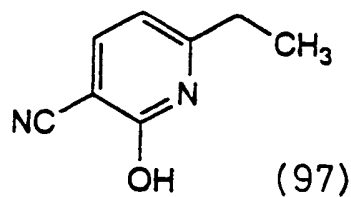
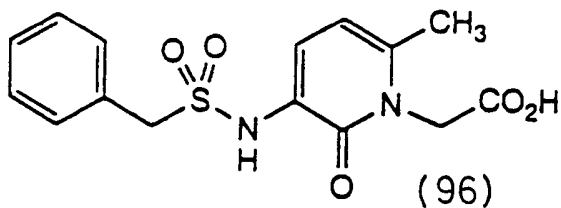
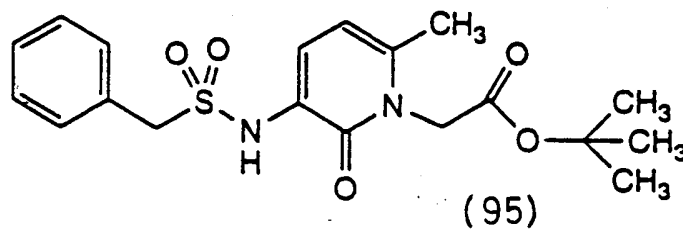


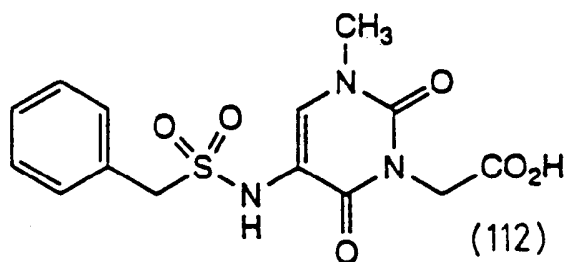
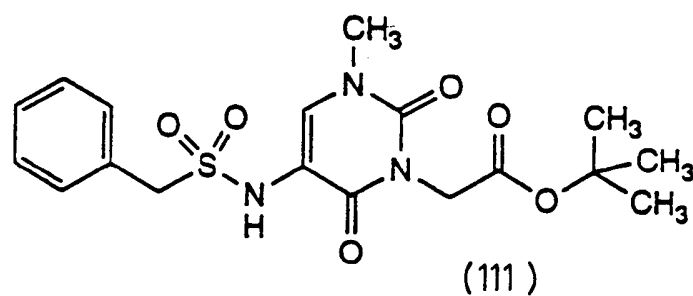
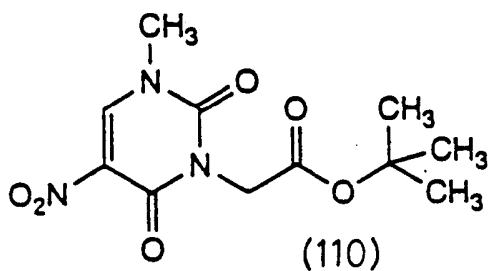
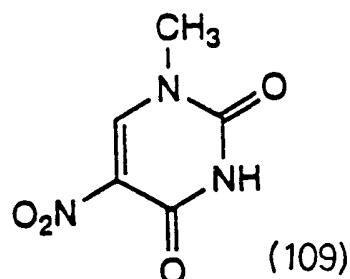
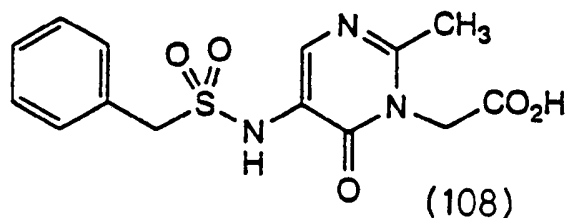
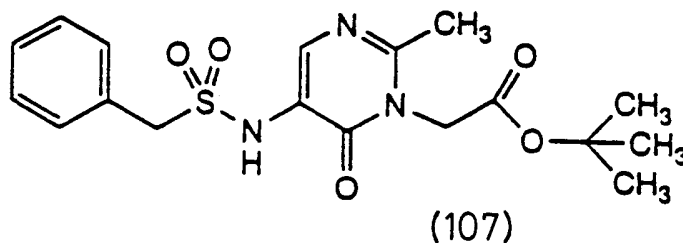
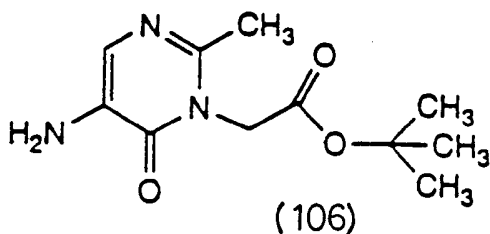
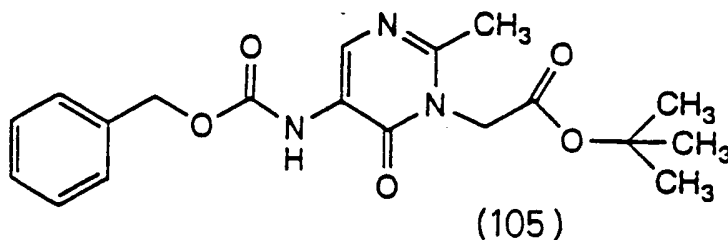
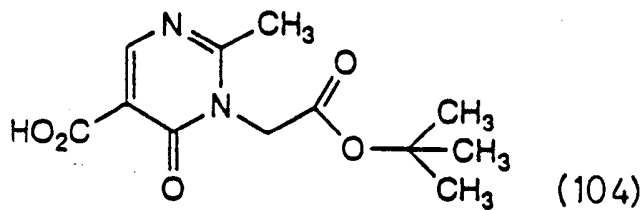


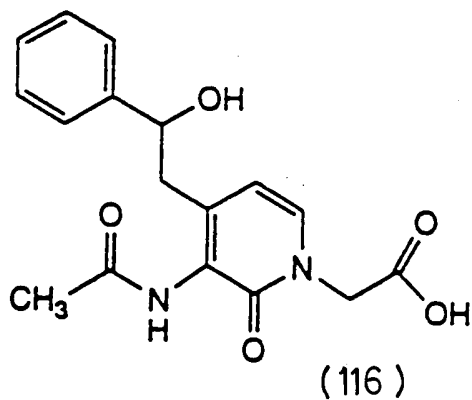
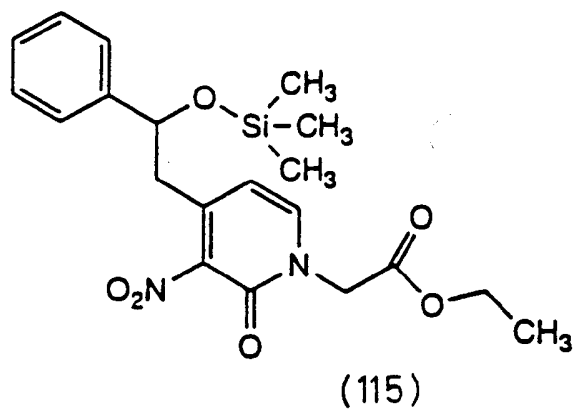
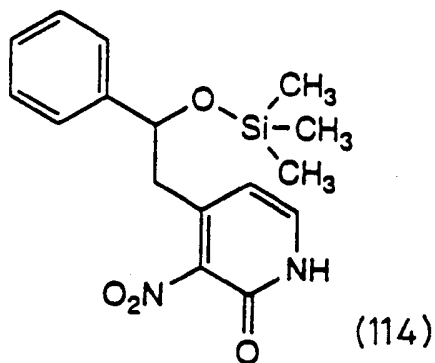
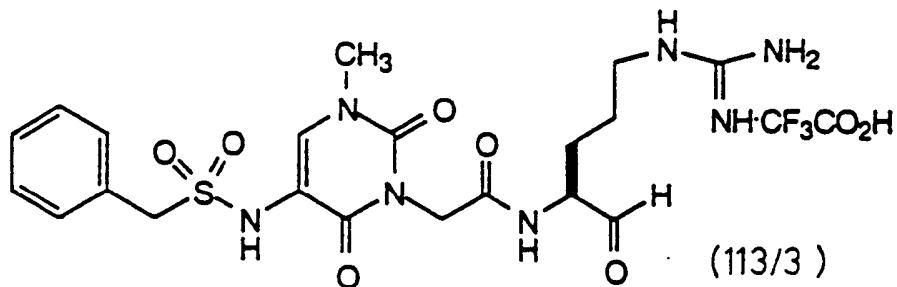
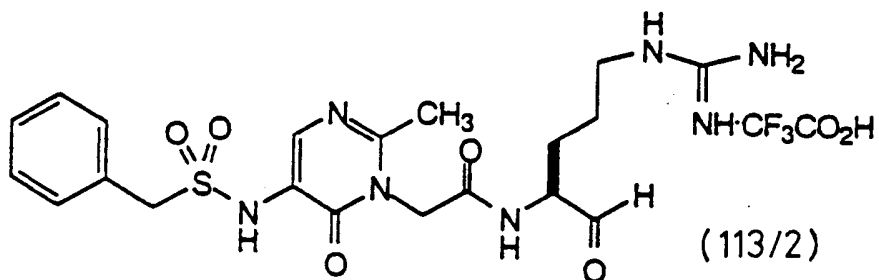
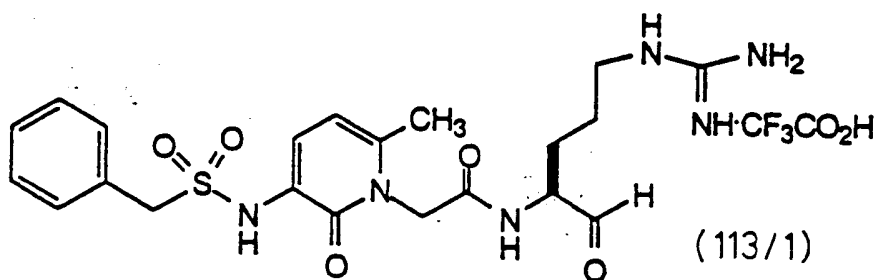


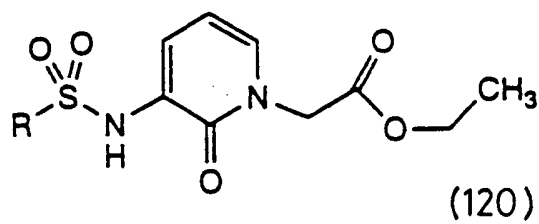
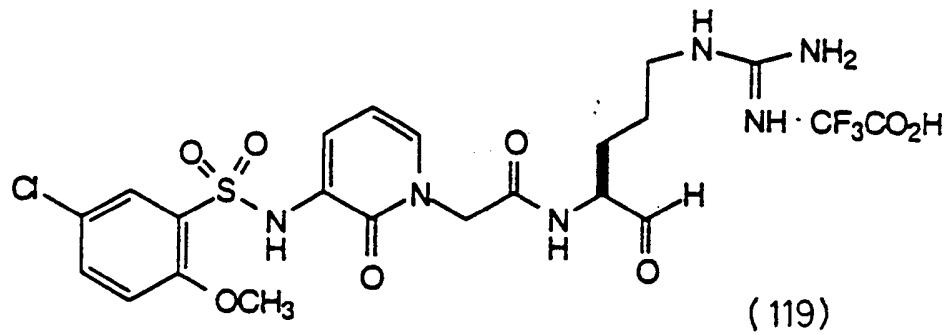
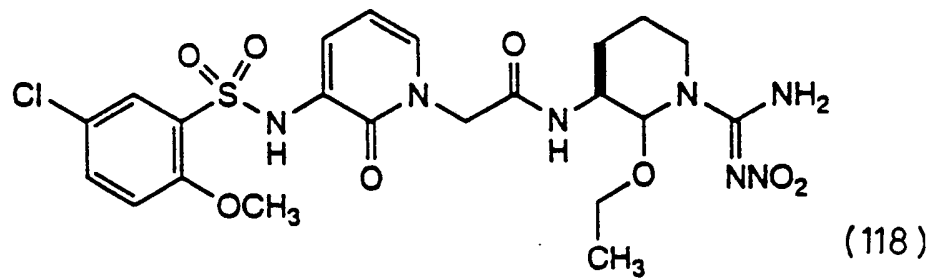
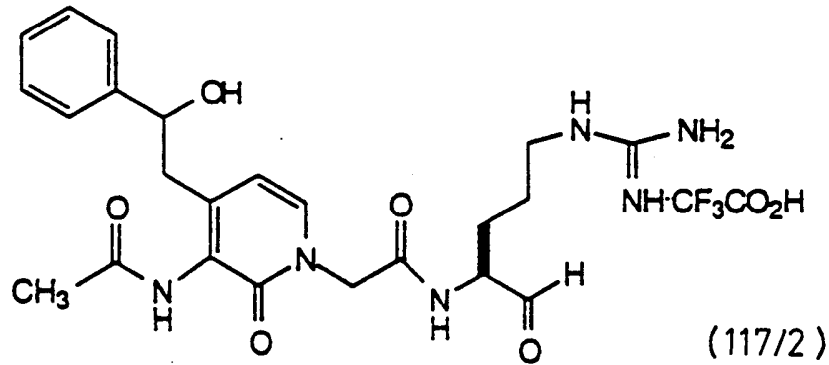
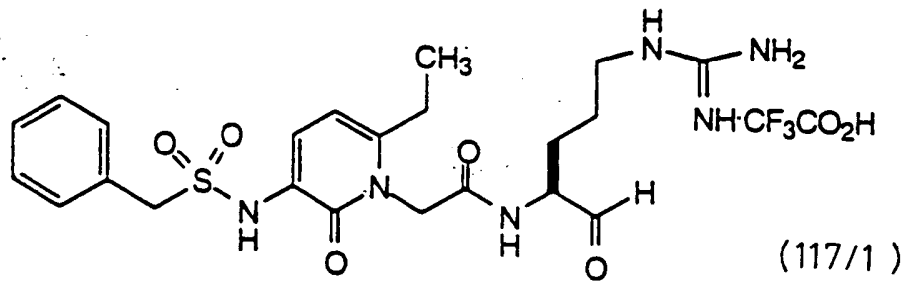


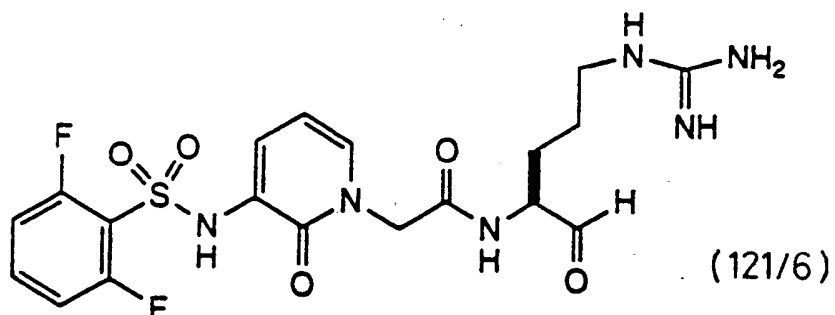
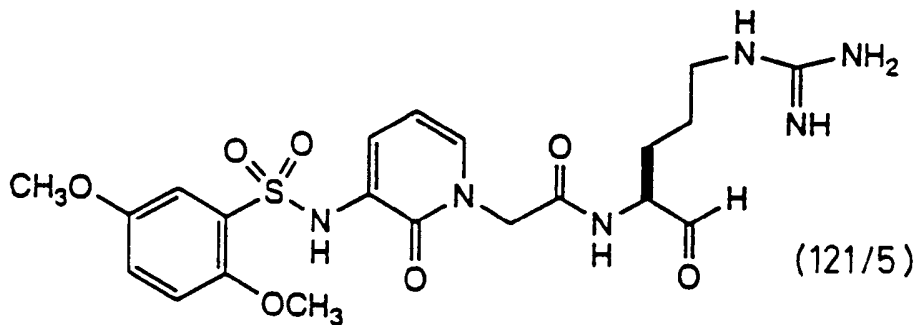
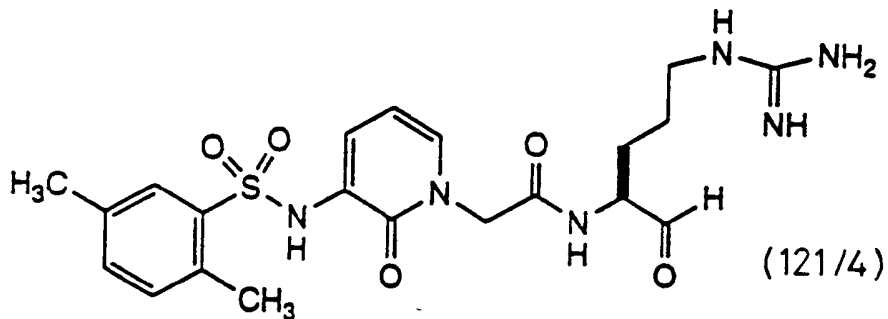
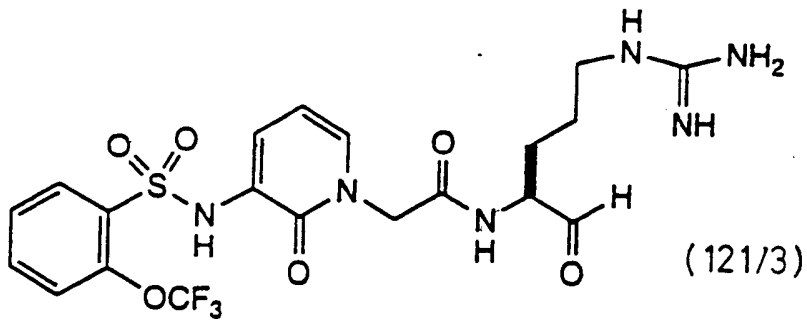
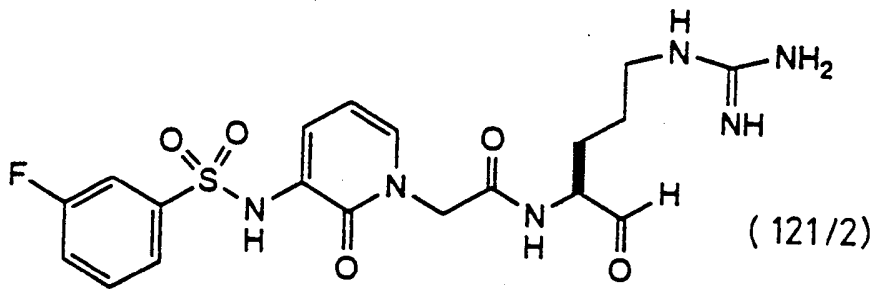
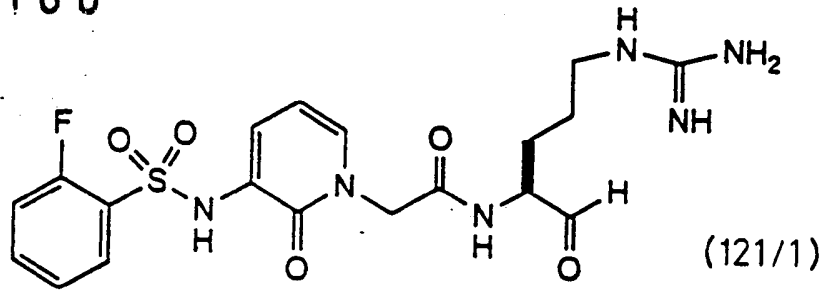


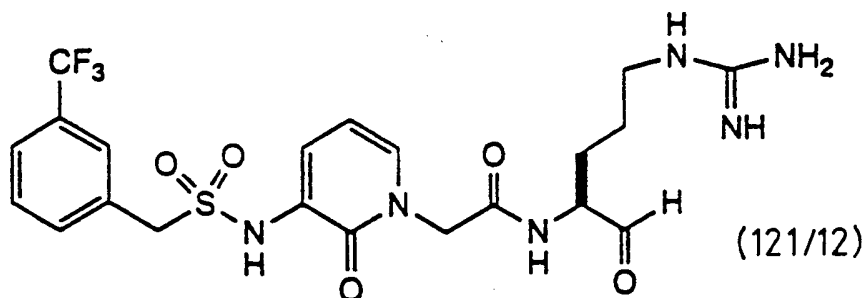
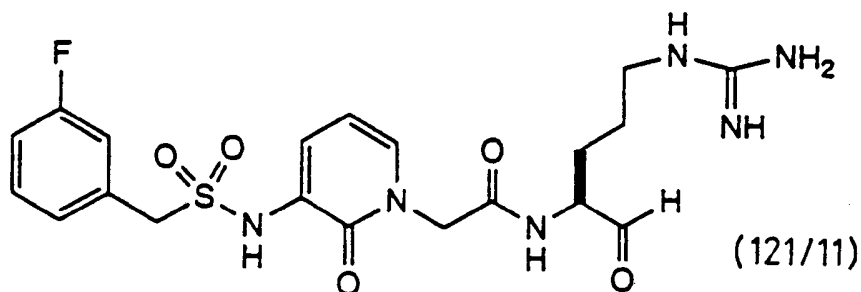
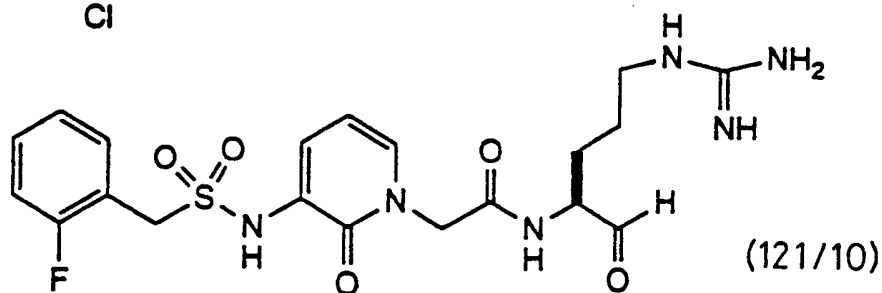
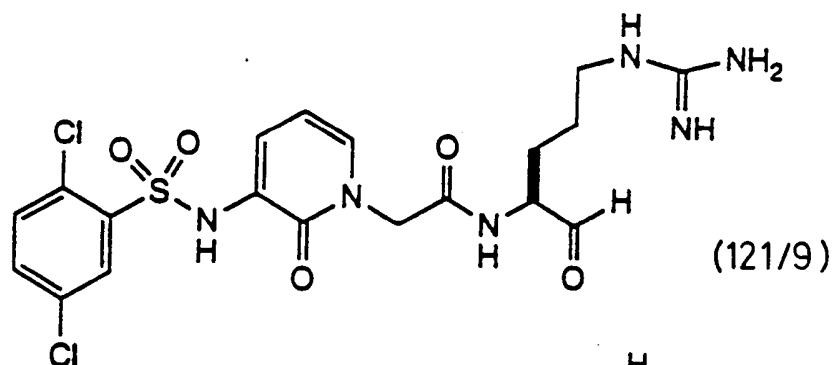
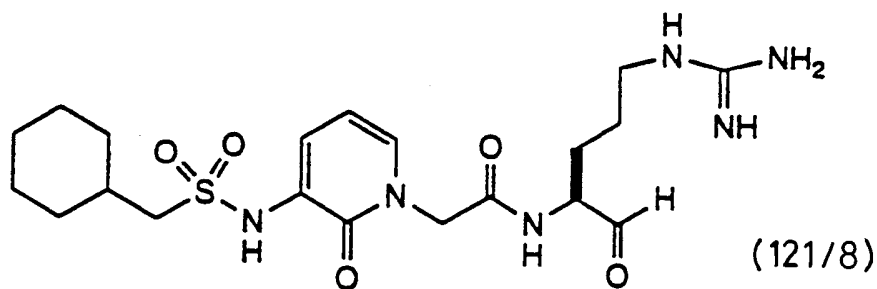
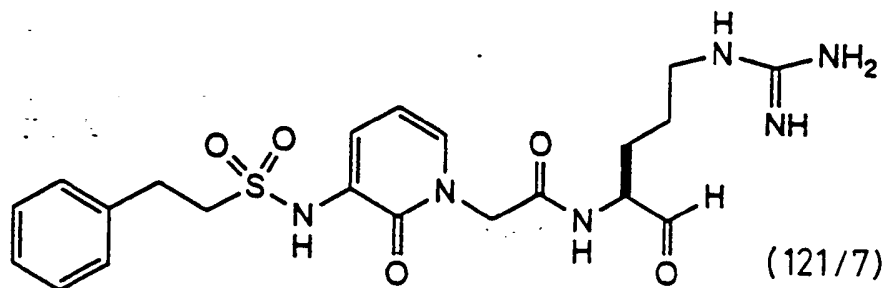


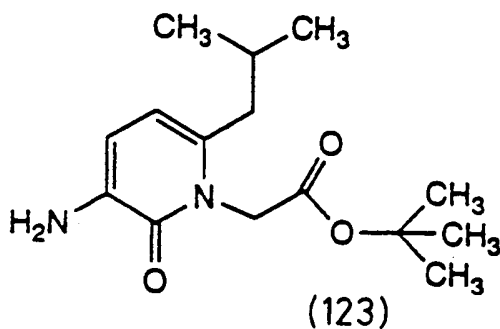
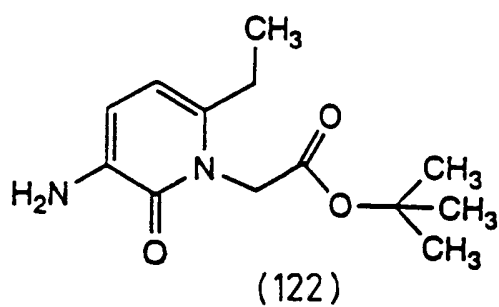
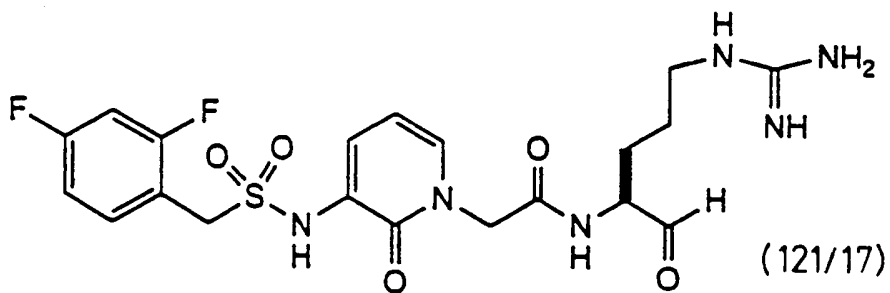
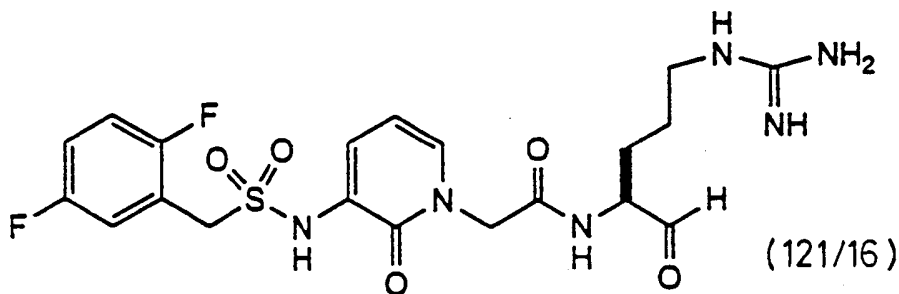
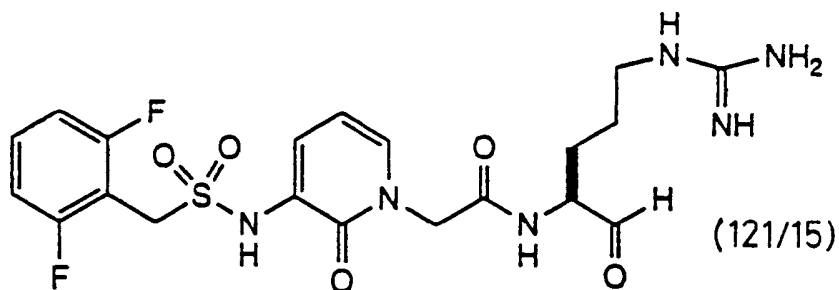
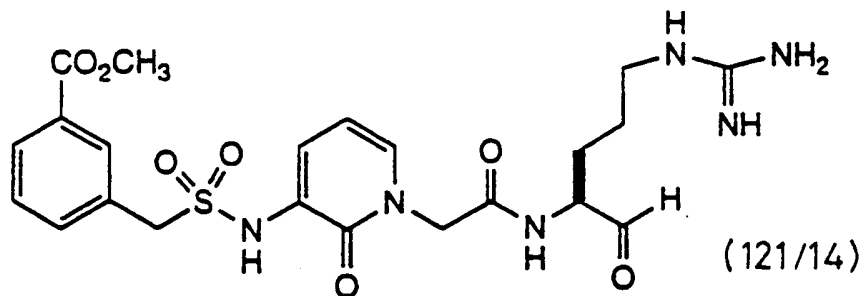
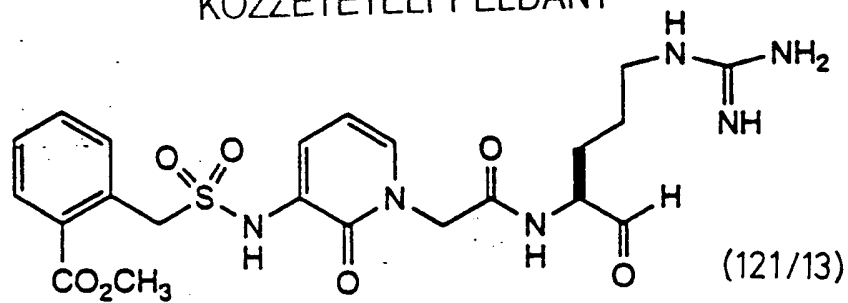


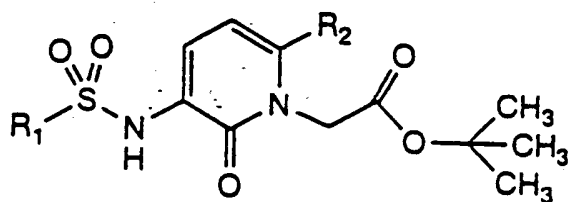




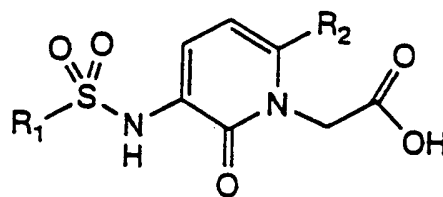




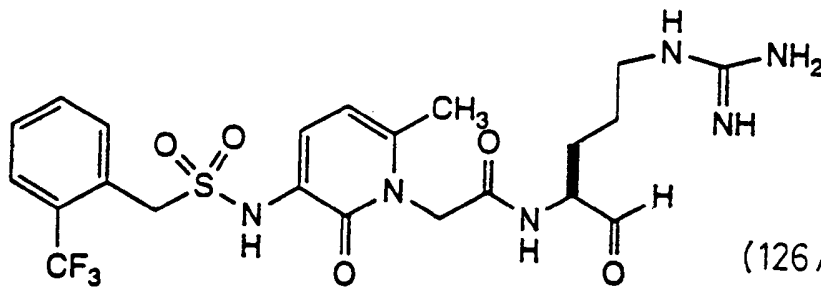




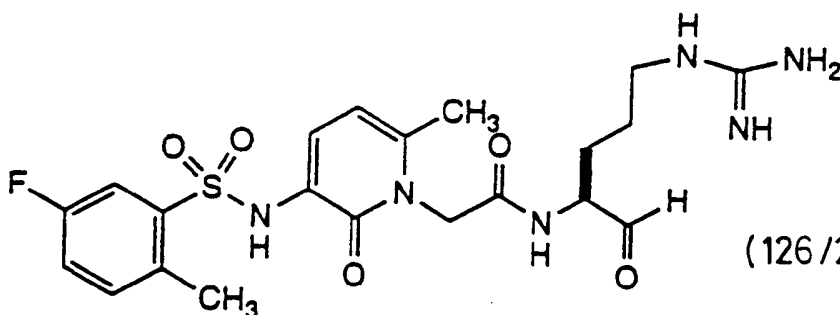
(124)



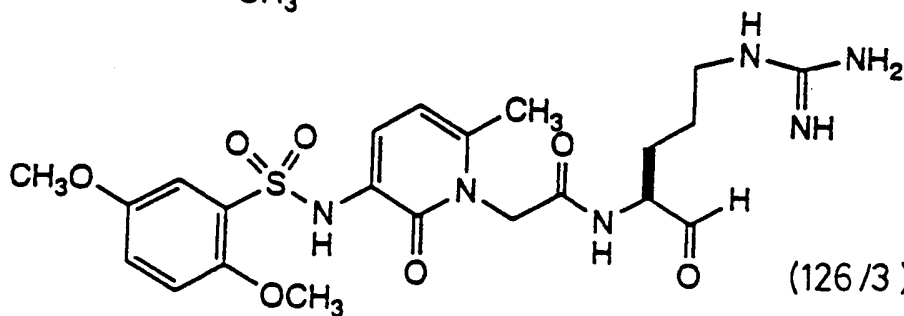
(125)



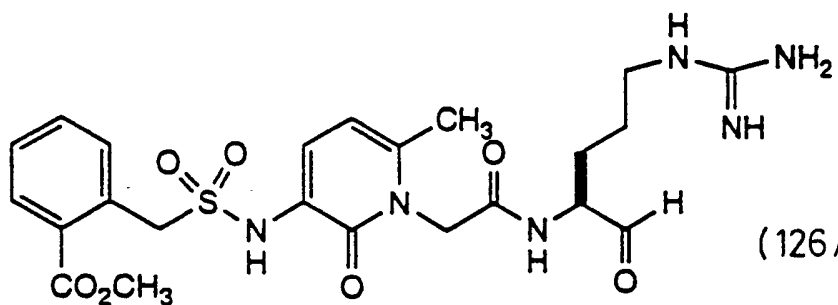
(126/1)



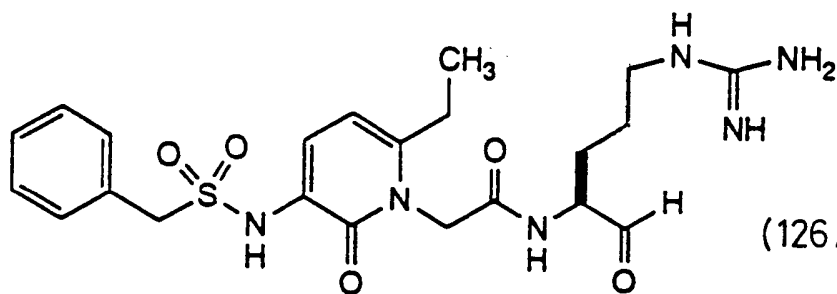
(126/2)



(126/3)



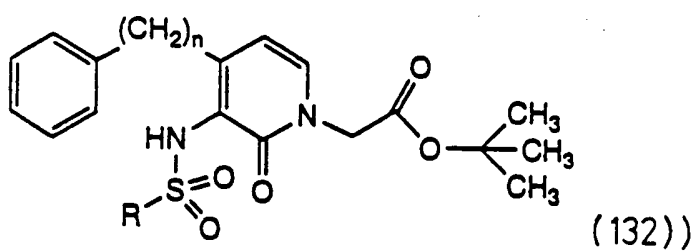
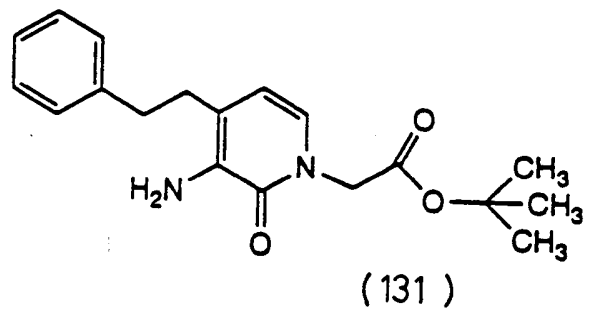
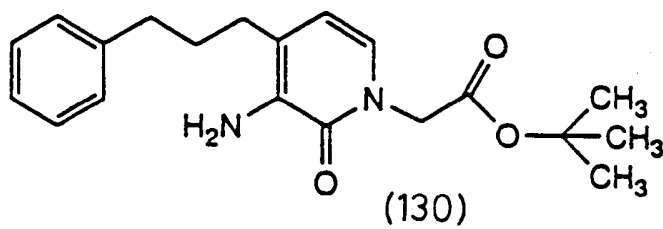
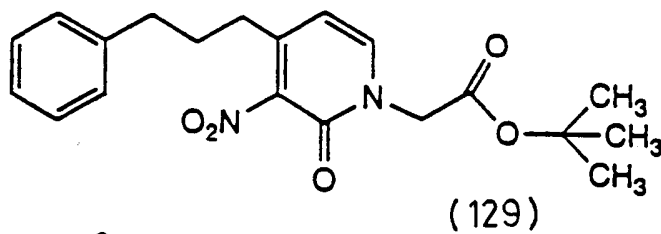
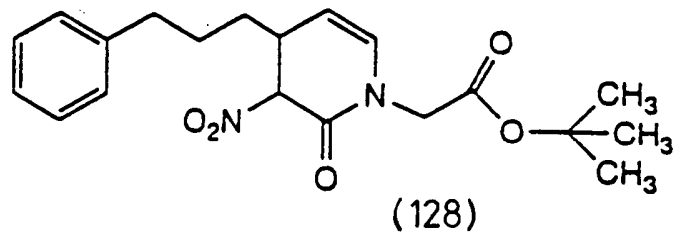
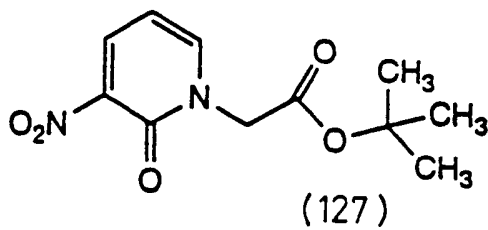
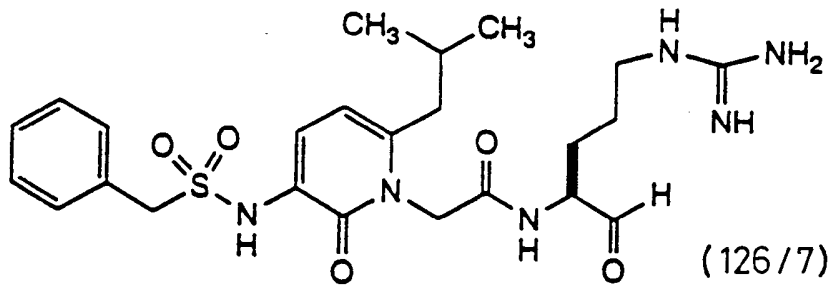
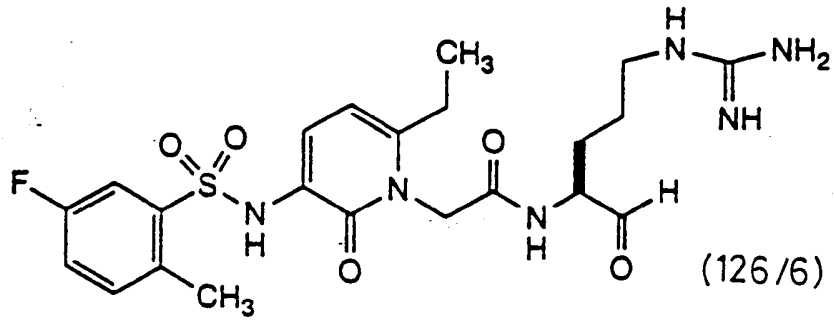
(126/4)

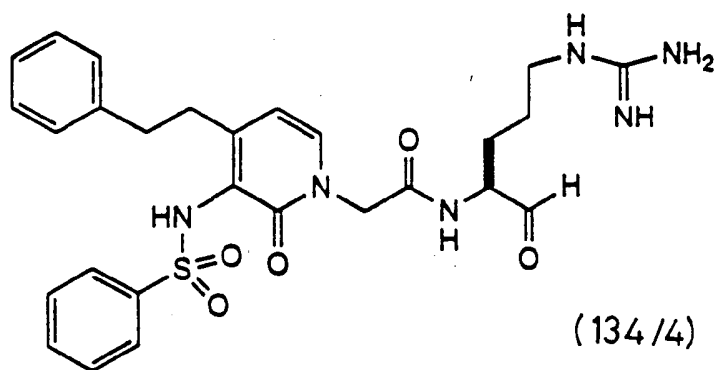
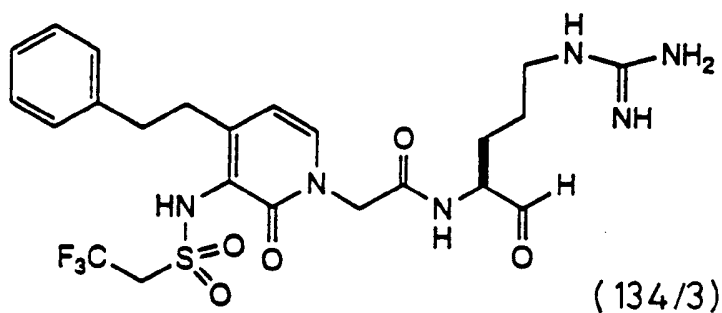
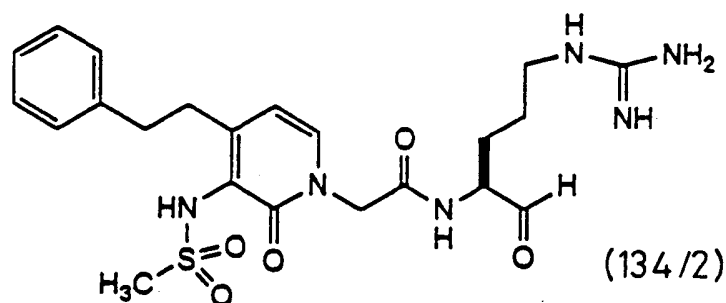
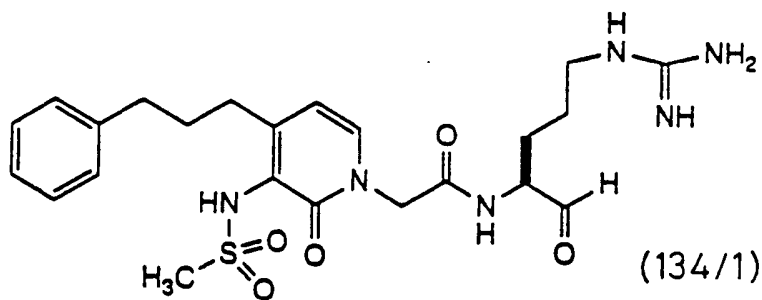
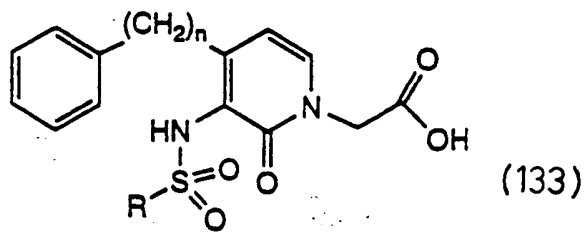


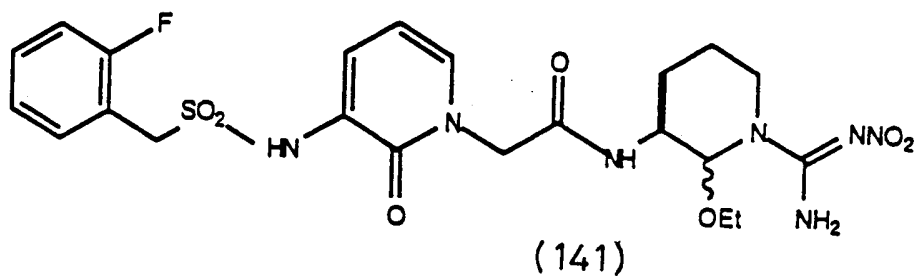
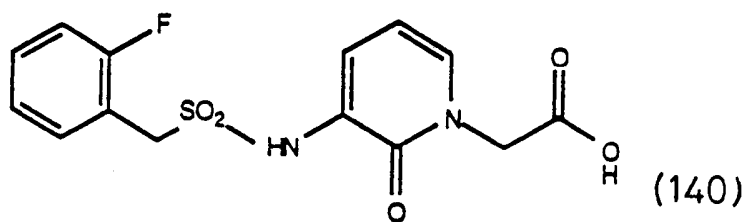
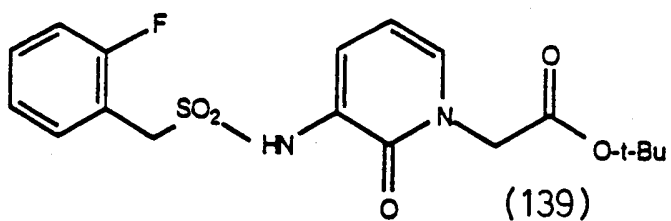
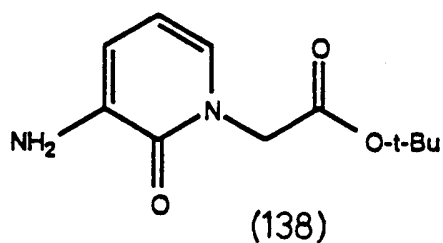
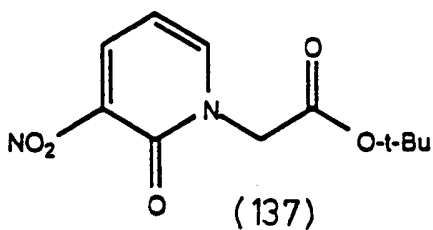
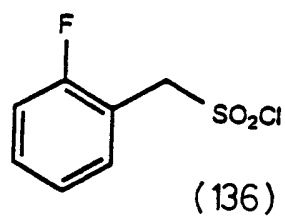
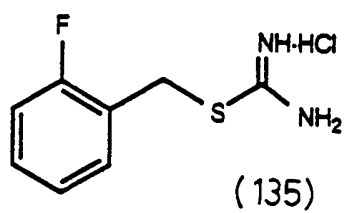
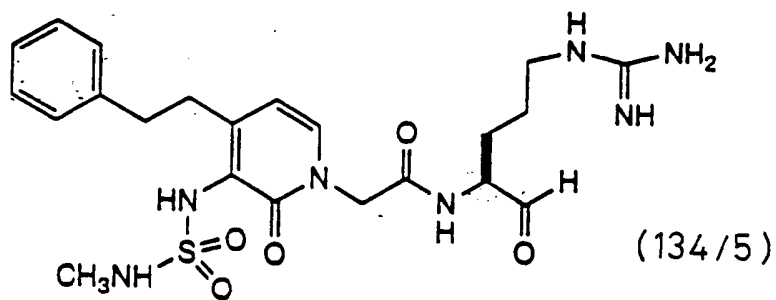
(126/5)

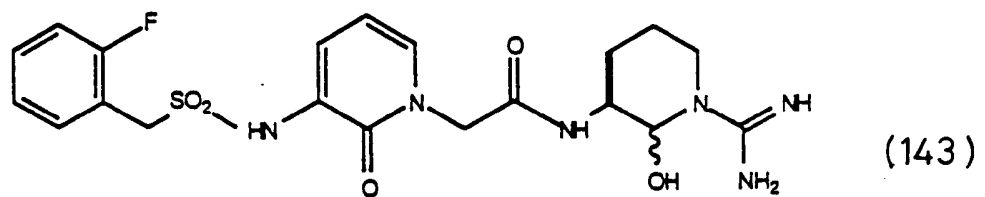
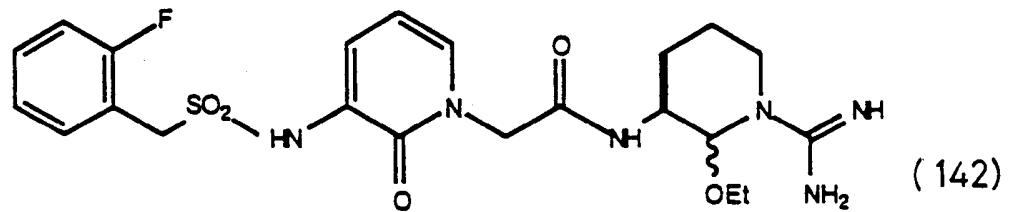
P 9801160

28/44

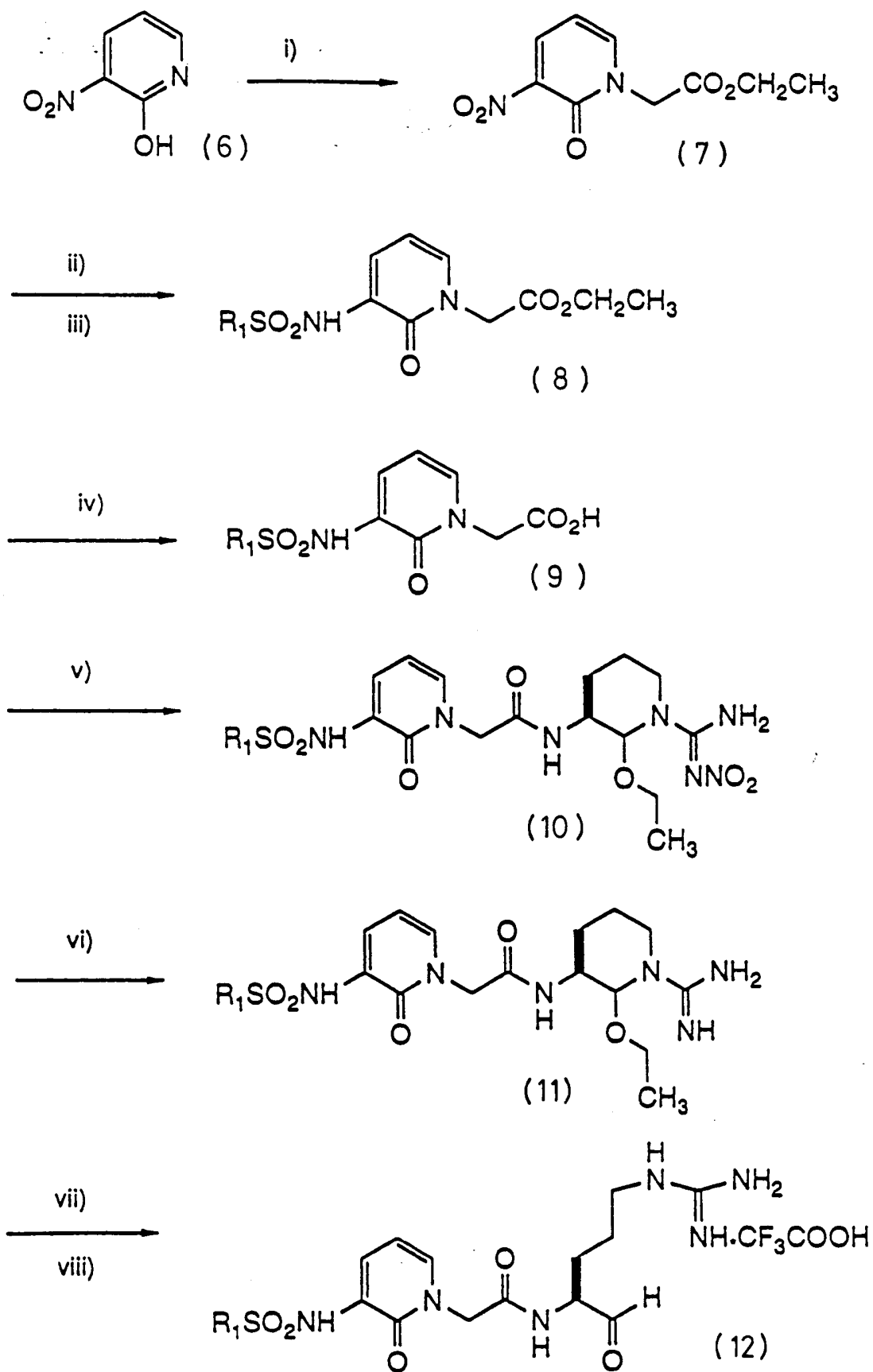






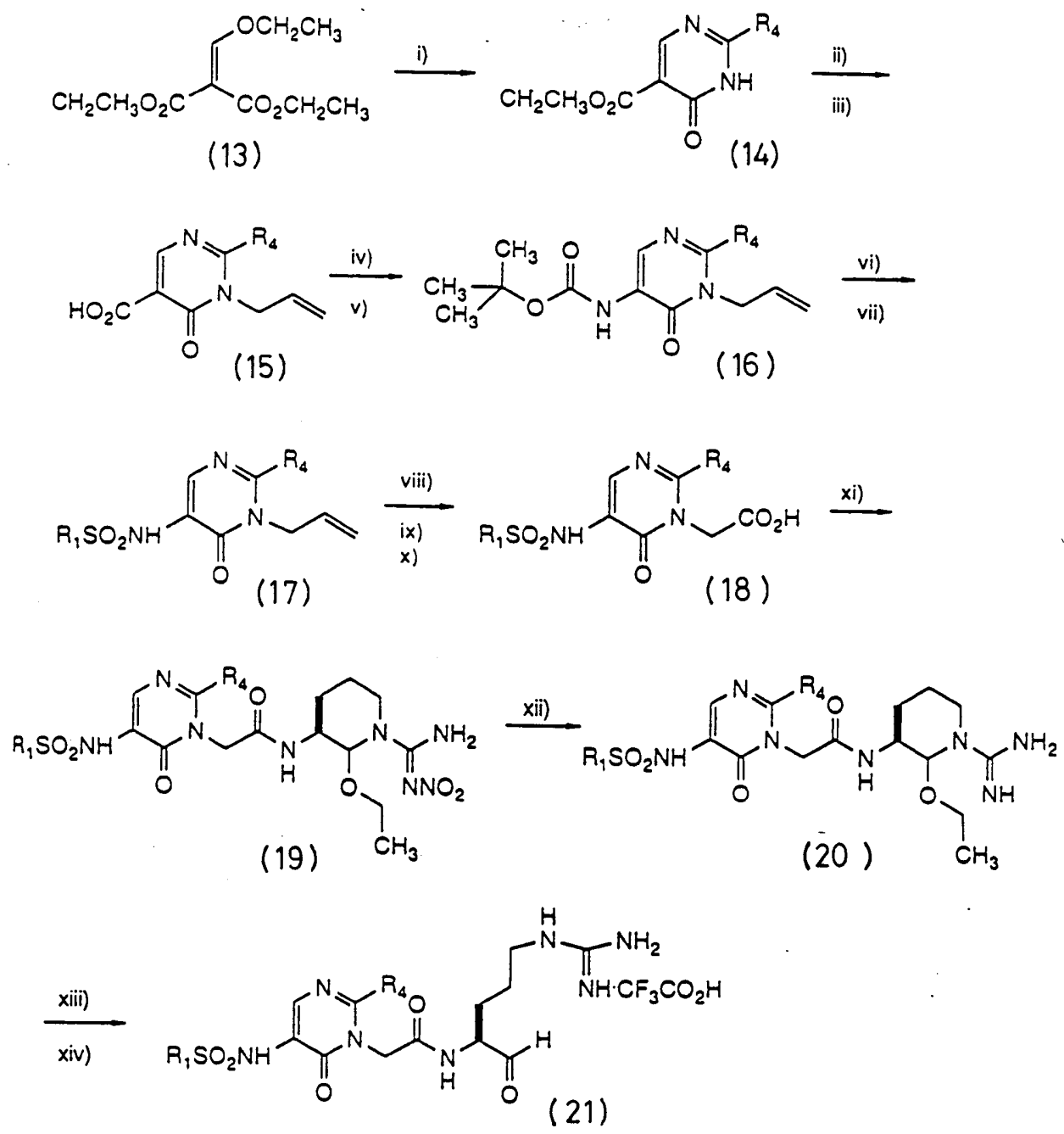






2. ábra

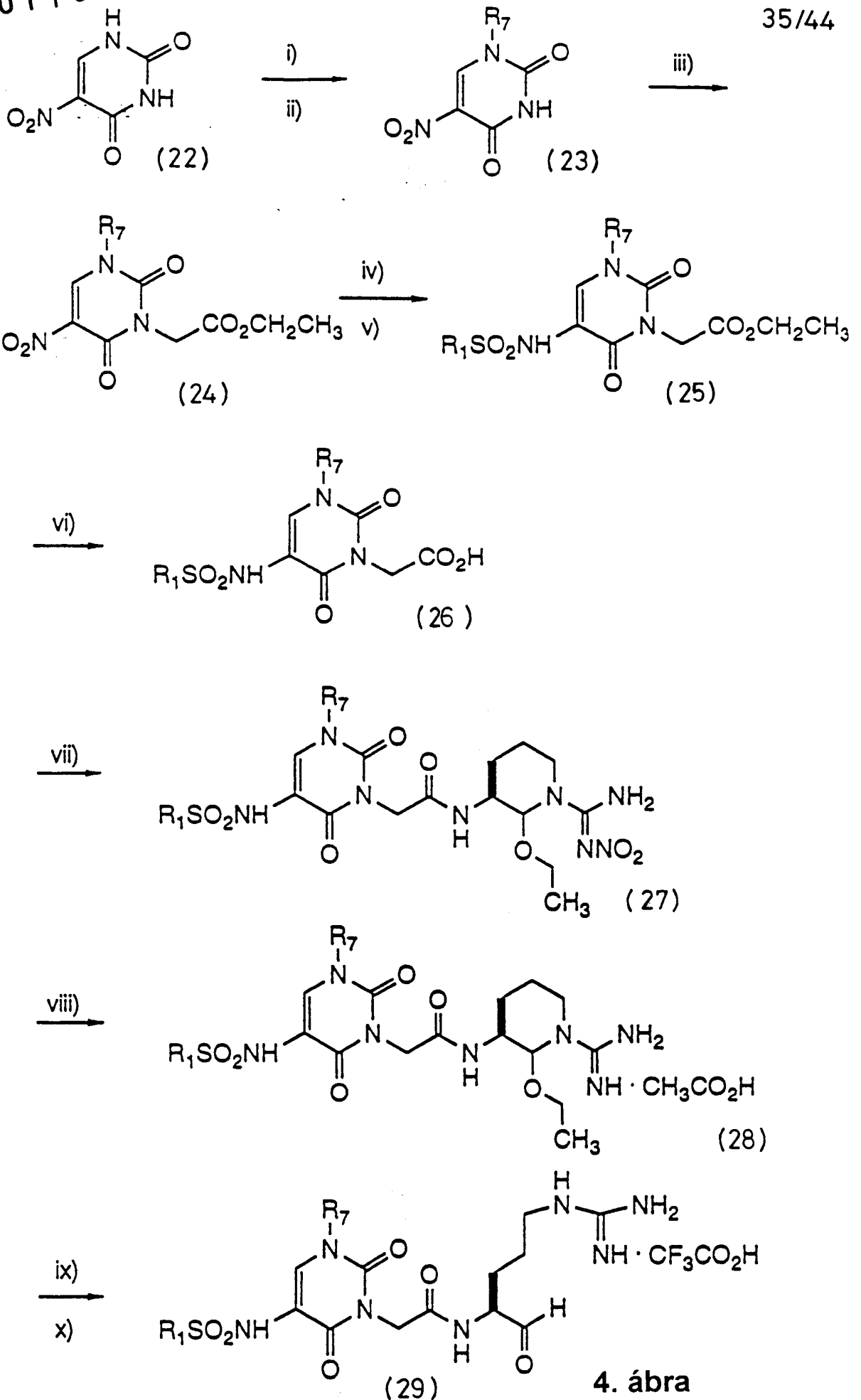
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



3. ábra

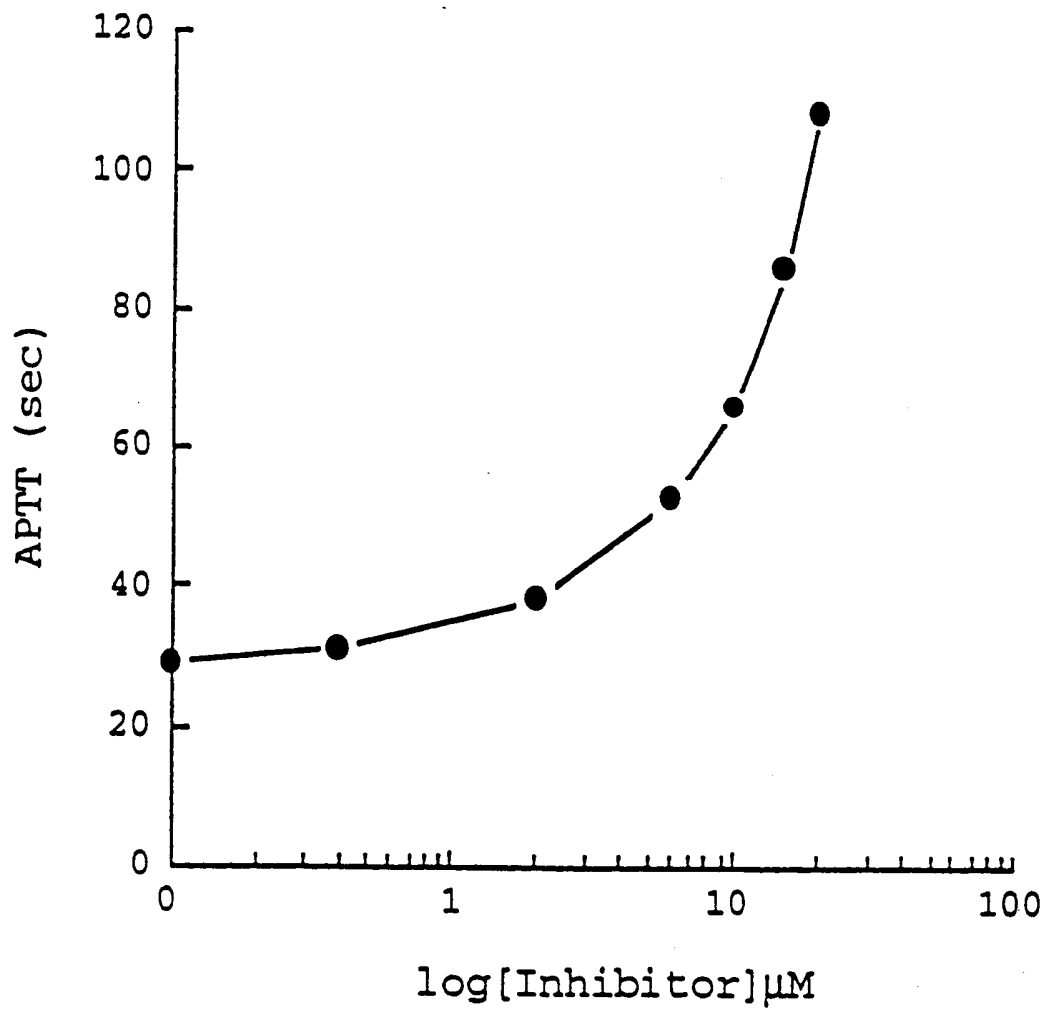
P 9 8 0 1 1 6 0

35/44

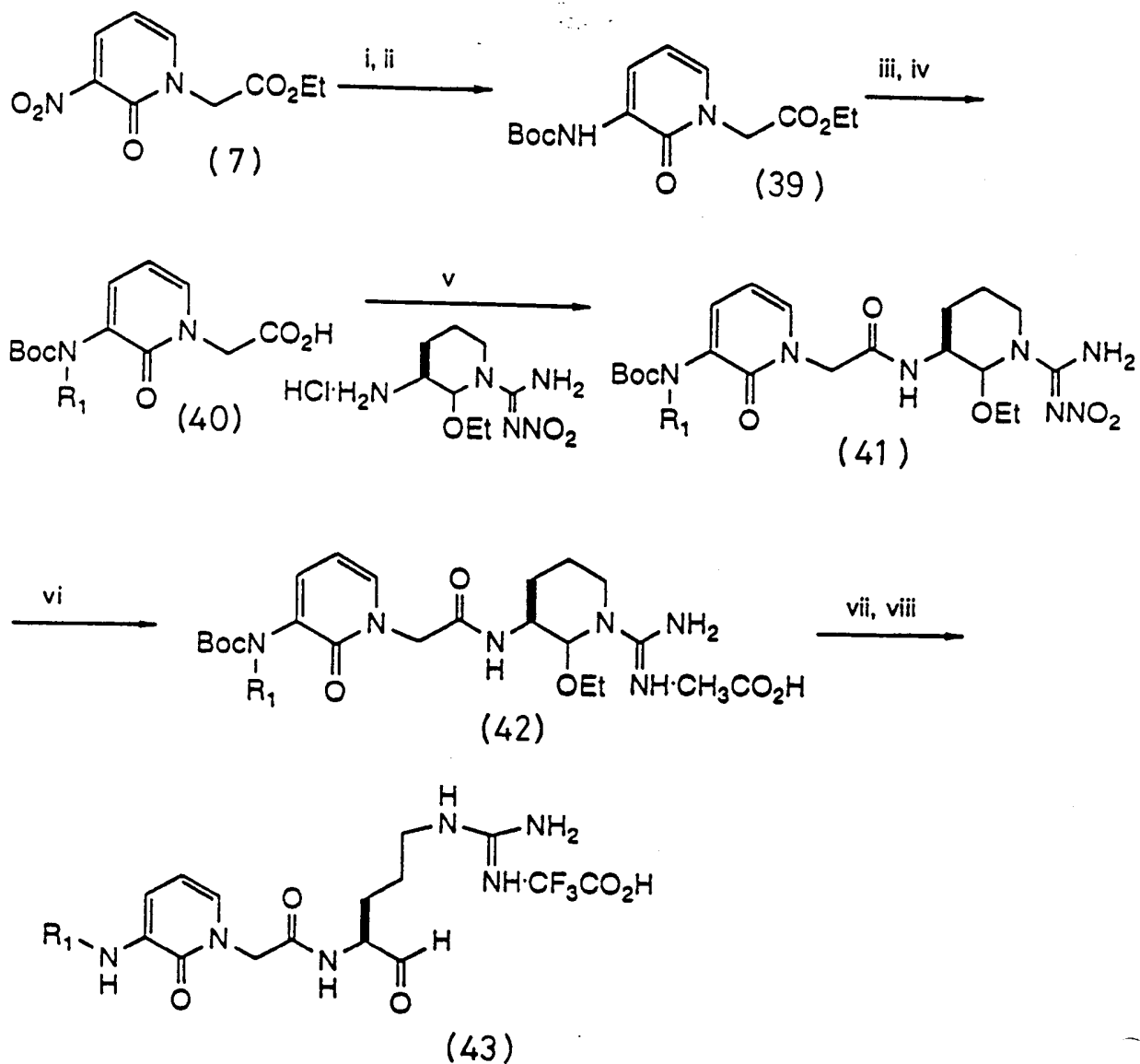


4. ábra

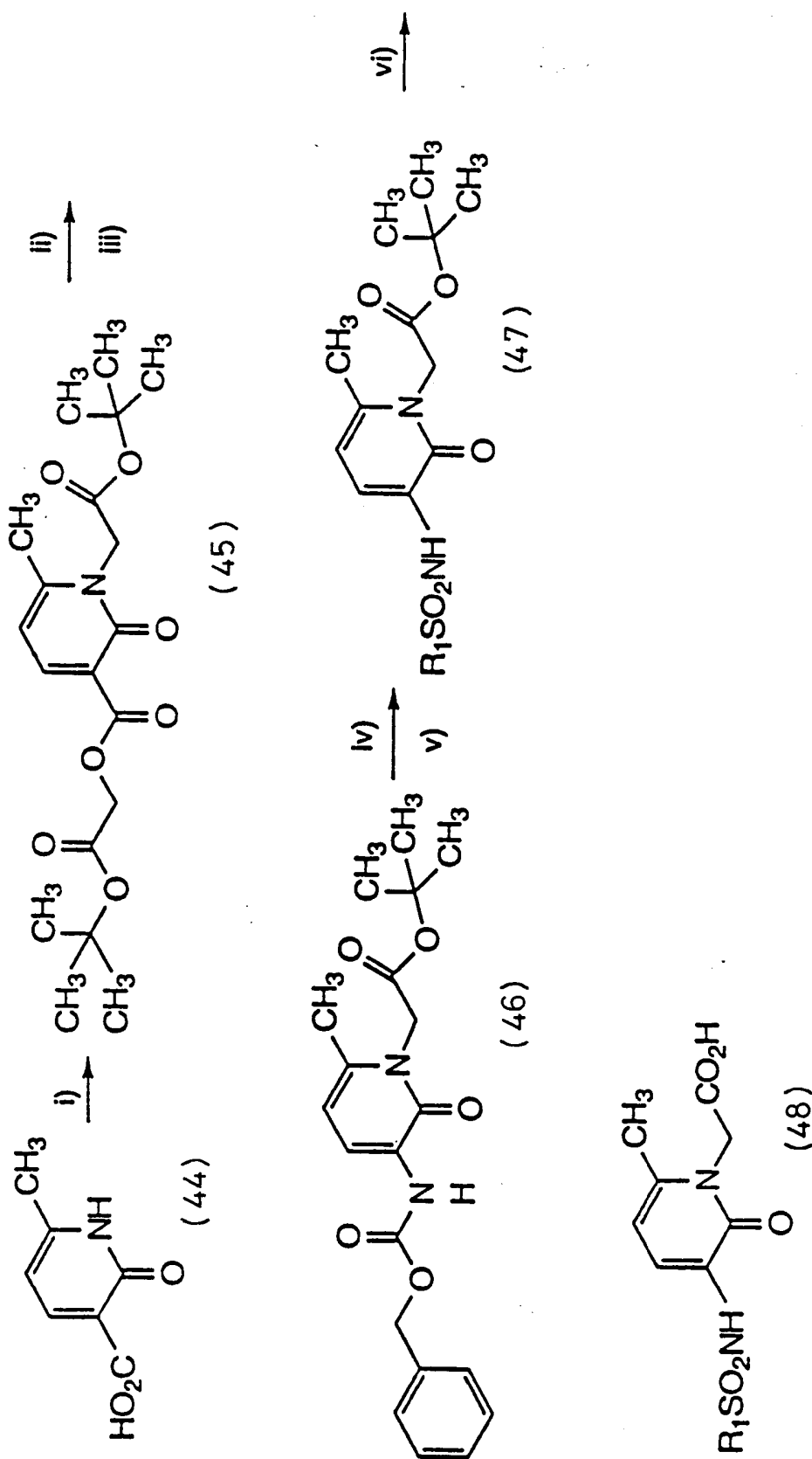




6. ábra

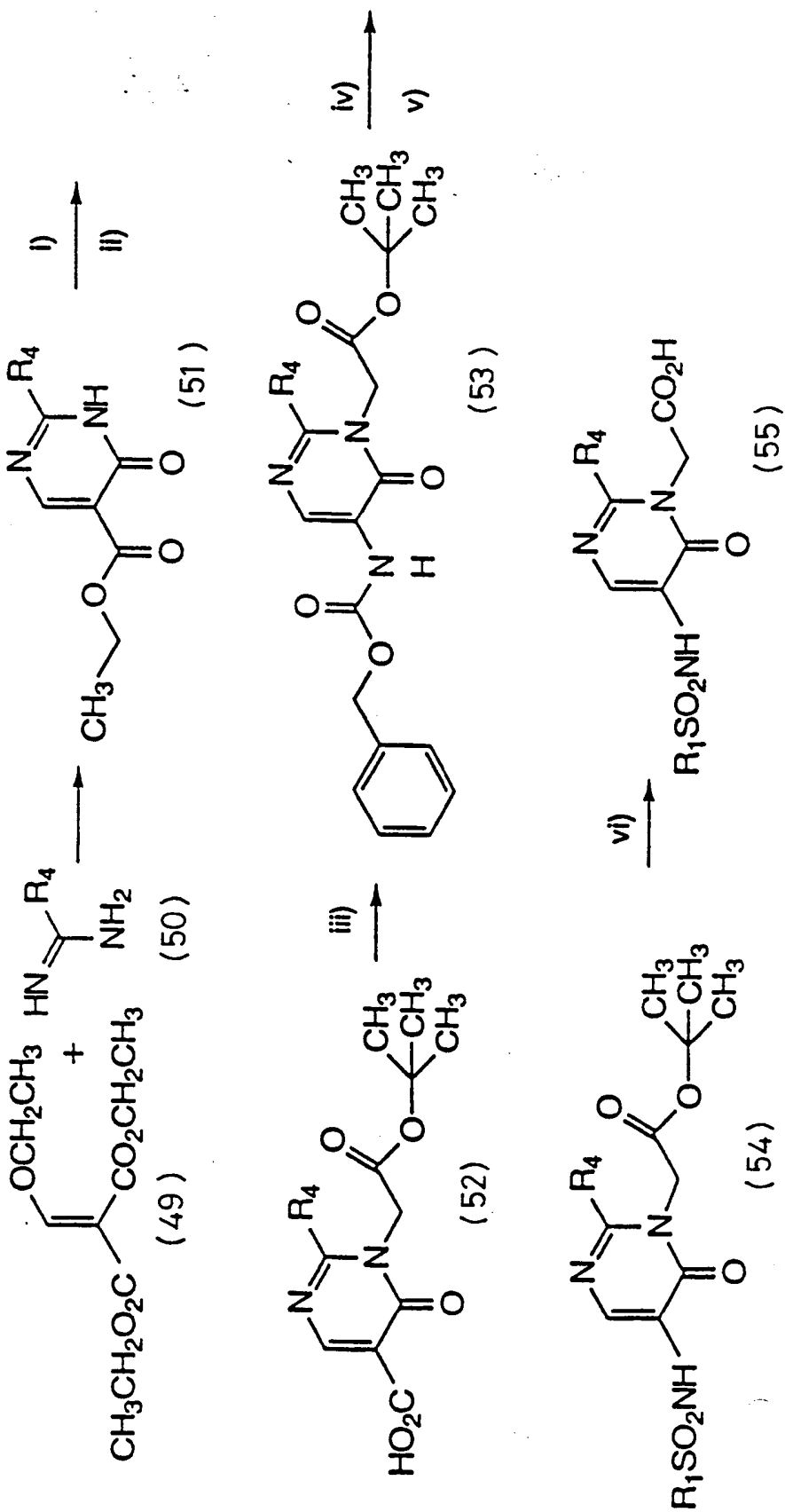


7. ábra



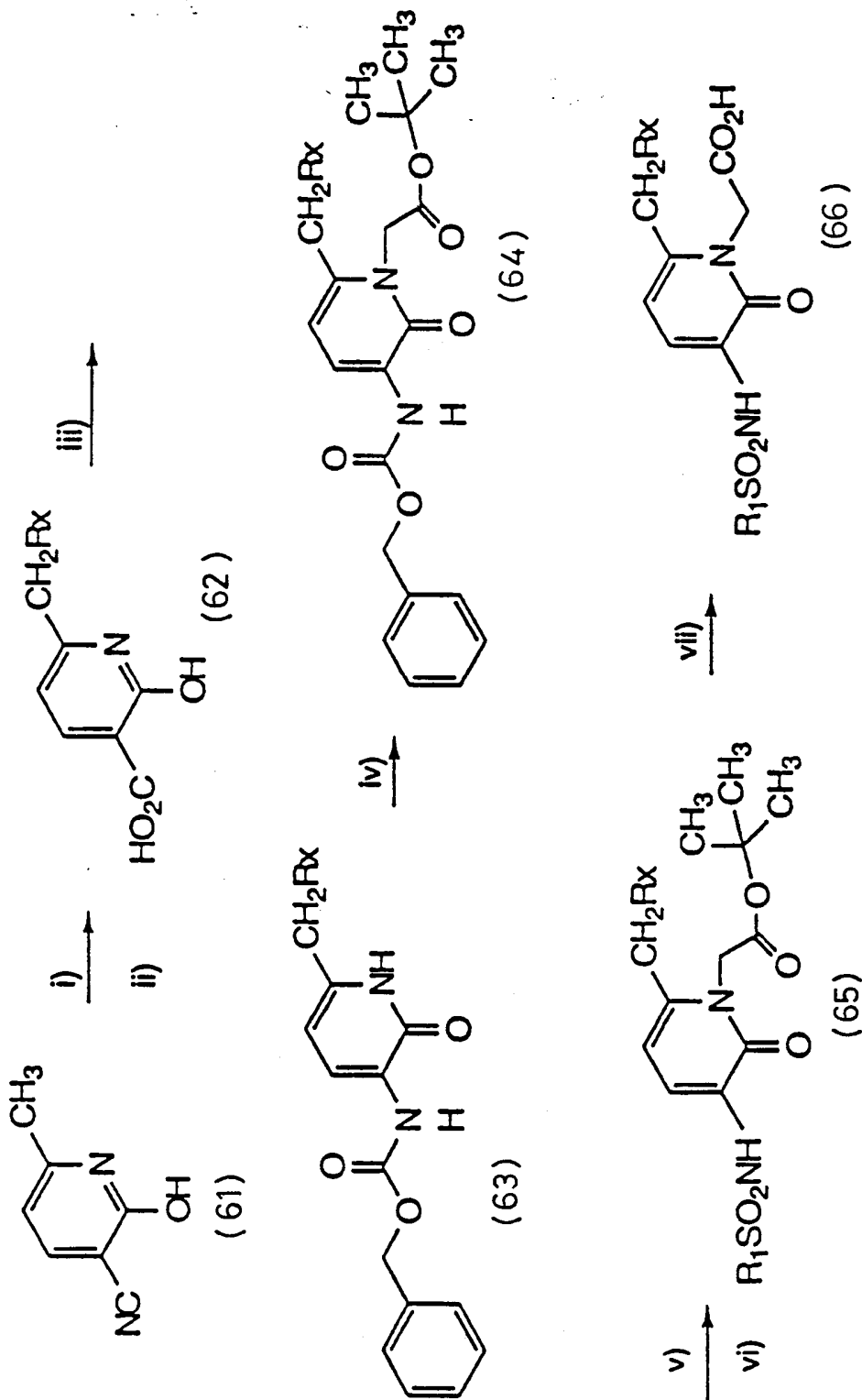
i)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF,  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{t-Bu}$ ; ii)  $\text{LiOH}$ , THF; iii)  $\text{Et}_3\text{N}$ , DPPA, dioxán,  $\Delta$ ;  $\text{BnOH}$ ,  $\Delta$ ;  
 iv)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ ; v)  $\text{R}_1\text{SO}_2\text{Cl}$ , collidin; vi) TFA

8. ábra



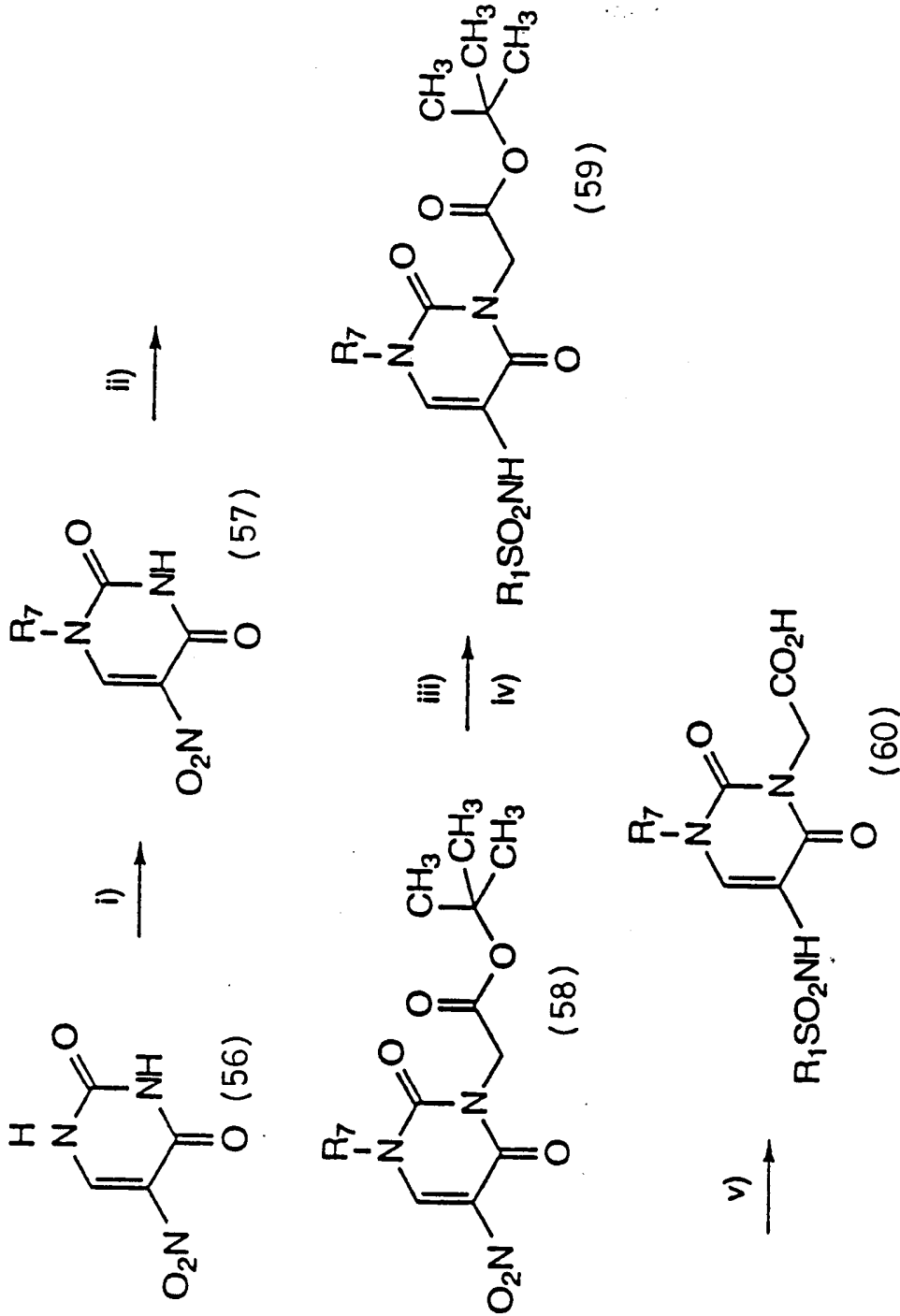
i) NaH, DMF,  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{t-Bu}$ ; ii) LiOH, THF; iii)  $\text{Et}_3\text{N}$ , DPPA, dioxán,  $\Delta$ ;  $\text{BnOH}$ ,  $\Delta$ ;  
 iv)  $\text{H}_2$ , Pd/C; v)  $\text{R}_1\text{SO}_2\text{Cl}$ , NMM; vi) TFA

9. ábra



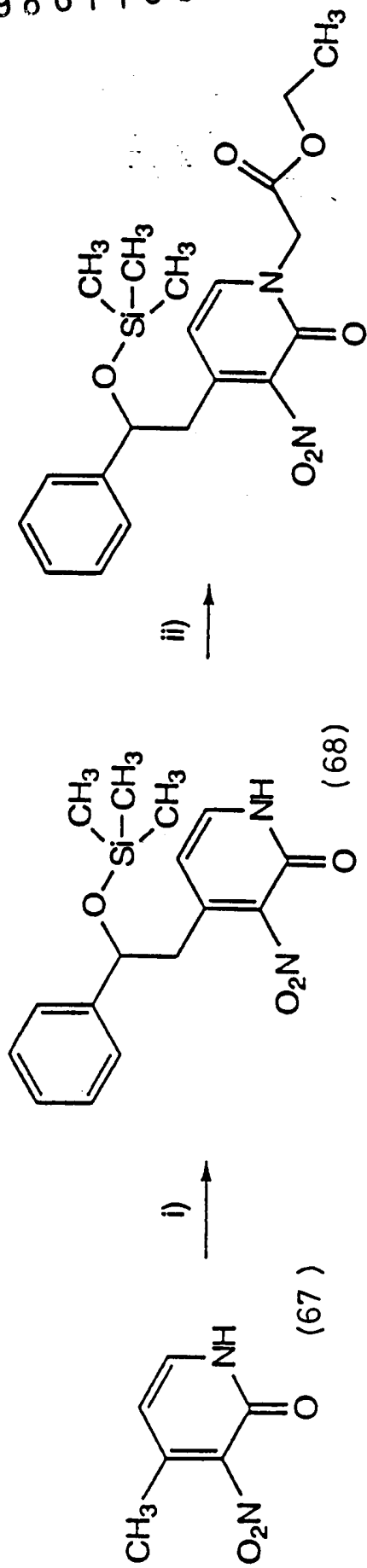
i) 2 ekv. LDA; R<sub>X</sub>X; 50% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; iii) Et<sub>3</sub>N, DPPA, dioxán, Δ; BnOH, Δ;  
 iv) NaH, DMF, BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>t-Bu; v) H<sub>2</sub>, Pd/C; vi) R<sub>1</sub>SO<sub>2</sub>Cl, kollidin; vii) TFA

10. ábra

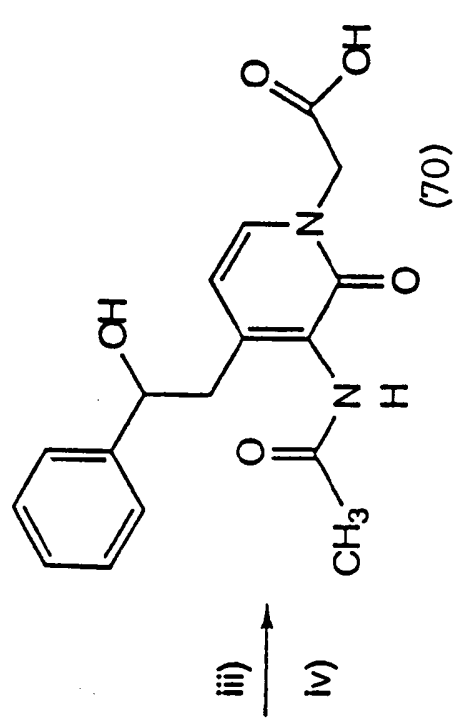


i) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, R<sub>7</sub>X, DMSO; ii) NaH, BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>t-Bu; iii) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C; iv) R<sub>1</sub>SO<sub>2</sub>Cl, NMM; v) trifluor-ecetsav

11. ábra



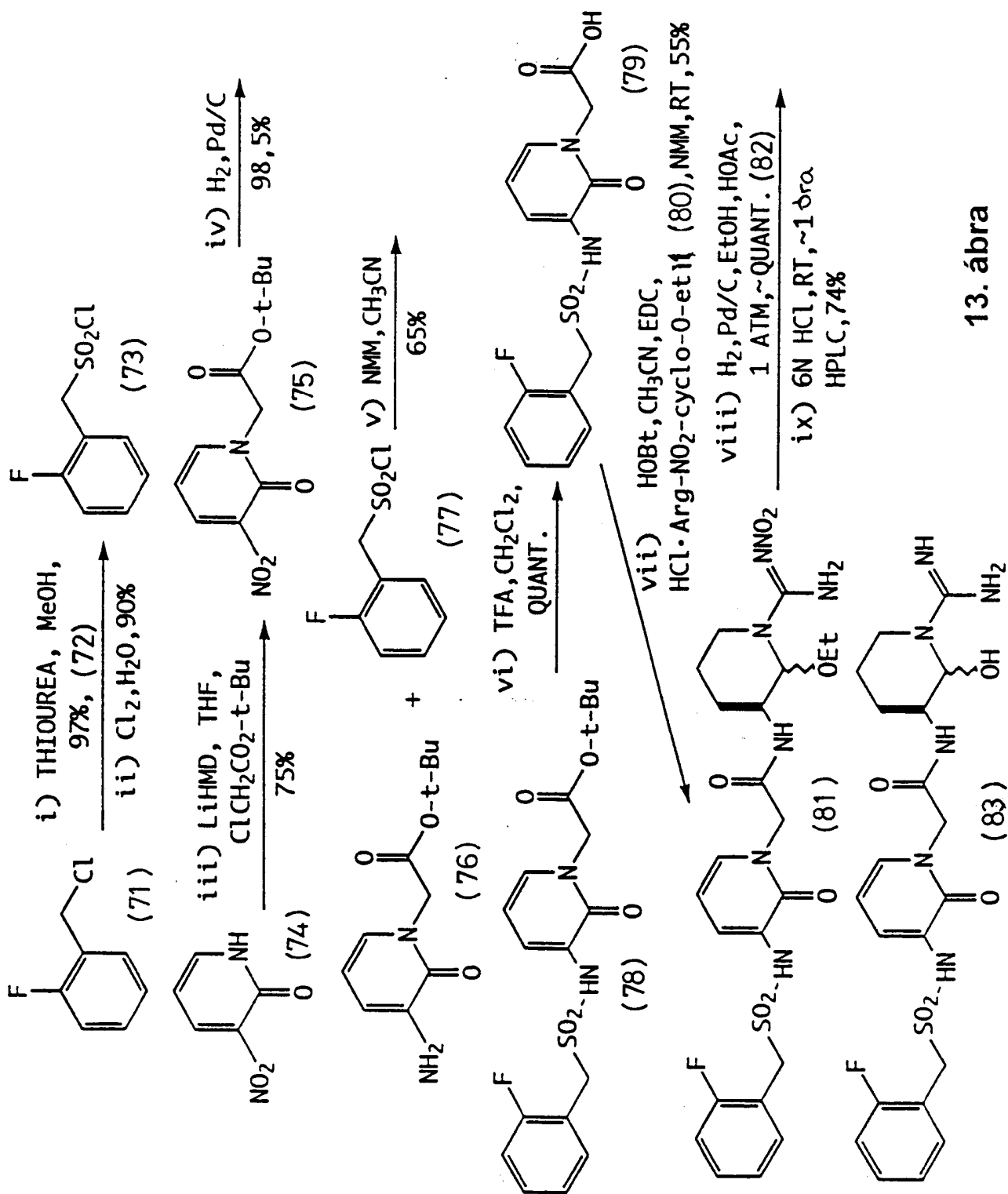
(69)



(70)

i) LiN(TMS)<sub>2</sub>; TMSCl; LiN(TMS)<sub>2</sub>; benzaldehyd    ii) LiN(TMS)<sub>2</sub>, etil - bróm-acetát ;  
 iii) Ac<sub>2</sub>O, 10% Pd/C, H<sub>2</sub>, iv) LiOH

12. ábra



13. ábra