

1802/90

1990. 1

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

165/995

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Bazel, Svájc

-53662-

ELJÁRAS AMINOSAV-SZARMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

A bejelentés napja: 1990. 03. 23.

Elsőbbsége: 1989. 03. 28. (1118/89)

Svájc

K I V O N A T

Az /I/ általános képletű új vegyületek optikailag tisztaságú diastereomerjei, diastereomer-keverékei, diastereomer-párokat és diastereomer-párokat keverékei vagy a vegyületek gyógyászati alapon való magasvérnyomás és szív-elégtelenség kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására alkalmazhatók.

Az /I/ általános képletű vegyületek önmagukban ismert eljárásokkal állíthatók elő,

amely képletben

R¹ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R² jelentése etil-, propil-, izopropil-, imidazol-2-il-, imidazol-4-il-, pirazol-3-il-, tiazol-4-il-, tien-2-il-, etoxikarbonil-, tercier butilkarbonil-metil-, benziloxikarbonil-metil- vagy tercier butoxycsoport;

R³ jelentése izobutil-, ciklohexil-metil- vagy benzilcsoport;

R⁴ jelentése nitro- vagy aminocsoport vagy -N/R⁵/R⁶/ általános képletű csoport és

- A jelentése valamely /a/ vagy /b/ általános képletű csoport;
- R⁵ jelentése alkil-, alkoxi-alkil- vagy adott esetben helyettesített fenil-, fenil-alkil- vagy fenilszulfonil-alkil-csoport és
- R⁶ jelentése alkil-, alkoxi-alkil-, adott esetben helyettesített fenil-, fenil-alkil- vagy fenilszulfonil-alkil-csoport, alkanoil-, alkoxikarbonil-, aralkoxikarbonil-csoport, adott esetben helyettesített benzimidazolinil-csoport vagy valamely adott esetben acilezett aminosav vagy adott esetben acilezett dipeptid maradéka; vagy
- R⁵ és R⁶ a szomszédos nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5- vagy 6-tagú laktámot vagy 5- vagy 6-tagú imidet képeznek azzal a feltétellel, hogy amennyiben R⁶ jelentése alkanoil-, alkoxikarbonil- vagy aralkoxikarbonilcsoport, úgy A nem képviselhet /b/ általános képletű csoportot;
- a szaggatott vonal további kötést jelent;
- R⁷ jelentése fenil-, helyettesített fenil-, benzil- vagy naftilcsoport és
- R⁸ jelentése hidrogénatom, ^{helyettesített alkil-,} ~~alkanoil-, alkoxikarbonil-, alkil-~~
~~karbonil-alkil-, cikloalkilkarbonil-alkil-, heterociklo-~~
~~-alkilkarbonil-alkil-, arilkarbonil-alkil-, aminokarbonil-~~
~~-alkil-, helyettesített aminokarbonil-alkil-, amino-alkil-~~
~~karbonil-alkil-, helyettesített amino-alkilkarbonil-alkil-,~~
~~amino-alkilszulfonil-alkil-, helyettesített amino-alkil-~~
~~szulfonil-alkil-, alkoxikarbonil-hidroxi-alkil-, alkil-~~
~~karbonil-hidroxi-alkil-, cikloalkilkarbonil-hidroxi-alkil-,~~
~~heterociklo-alkilkarbonil-hidroxi-alkil-, arilkarbonil-~~
~~-hidroxi-alkil-, aminokarbonil-hidroxi-alkil-, helyettesi-~~
~~tett aminokarbonil-hidroxi-alkil-, dialkoni-foszforoni-~~
~~-alkil-, difeniloni-foszforoni-alkil-, aralkil-, alkoxi-~~

karbonil-amino-, aralkoxikarbonil-amino-, ~~alkiltio-alkil-,~~
~~alkilszulfonil-alkil-, alkilszulfenil-alkil-, aril-tio-~~
~~alkil-, arilszulfonil-alkil-, arilszulfenil-alkil-, aralk-~~
~~il-tio-alkil-, aralkil-szulfonil-alkil-~~ vagy aralkilszul-
fenil-alkil-csoport; azzal a feltétellel, hogy amennyiben
 R^7 jelentése fenil-, benzil- vagy α -naftil-csoport, úgy
 R^8 alkoxikarbonil-amino- vagy aralkoxikarbonil-amino-cso-
porttól eltérő jelentésű;

- Y jelentése valamely adott esetben N- és/vagy α -metilezett
fenil-glicin, ciklohexil-glicin, fenil-alanin, ciklohexil-
-alanin, 4-fluor-fenil-alanin, 4-klór-fenil-alanin, tiro-
zin, O-metil-tirozin, α -naftil-alanin vagy homofenil-
-alanin kétértékű Z-hez kapcsolódó N-terminálisa és
- Z jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport χ .

Gwald

1802/90

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

A

-53662-

Képviselő:

Budapesti 14. sz. ügyvédi munkaközösség

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

NS205

C07K 5/02

C07K 5/06

A61K 37/69

165/995

ELJÁRÁS AMINOSAV-SZERMÁZÉKOK ELŐLLÍTÁSÁRA

P. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Bazel, Svájc

Feltalálók:

^dDr. BRANCA Quirico

Bazel, Svájc

^dDr. MARKI Hans Peter

Bazel, Svájc

^dDr. NEIDHART Werner

Freiburg im Breisgau,

Német Szövetségi Köztársaság

^dProf. Dr. RAMUZ Henri

Birsfelden, Svájc

^dDr. MOSTL Wolfgang

Grenzach-Wyhlen,

Német Szövetségi Köztársaság

A bejelentés napja: 1990. 03. 25.

Elsőbbsége: 1989. 03. 20. (1118/89)

Svájc

Találmányunk aminosav-származékok és az e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására vonatkozik.

Találmányunk tárgya eljárás /I/ általános képletű vegyületek

/mely képletben

- R^1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;
- R^2 jelentése etil-, propil-, izopropil-, imidazol-2-il-, imidazol-4-il-, pirazol-3-il-, tiazol-4-il-, tien-2-il-, etoxikarbonil-, tercier^{butil-}karbonil-metil-, benziloxikarbonil-metil- vagy tercier butoxycsoport;
- R^3 jelentése izobutil-, ciklohexil-metil- vagy benzilcsoport;
- R^4 jelentése nitro- vagy aminocsoport vagy $-N/R^5//R^6/$ általános képletű csoport és
- A jelentése valamely /a/ vagy /b/ általános képletű csoport;
- R^5 jelentése alkil-, alkoxi-alkil- vagy adott esetben helyettesített fenil-, fenil-alkil- vagy fenilszulfonil-alkil-csoport és
- R^6 jelentése alkil-, alkoxi-alkil-, adott esetben helyettesített fenil-, fenil-alkil- vagy fenilszulfonil-alkil-csoport, alkanoil-, alkokikarbonil-, aralkokikarbonil-csoport, adott esetben helyettesített benzimidazolinil-csoport vagy valamely adott esetben acilezett aminosav vagy adott esetben acilezett dipeptid maradéka; vagy
- R^5 és R^6 a szomszédos nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5- vagy 6-tagú laktámet vagy 5- vagy 6-tagú imidét képeznek azzal a feltétellel, hogy amennyiben R^6 jelentése alkanoil-, alkokikarbonil- vagy aralkokikarbonilcsoport, úgy A nem képviselhet /b/ általános képletű csoportot;

a szaggatott vonal további kötését jelent;

R^7 jelentése fenil-, helyettesített fenil-, bensil- vagy naftilcsoport és

R^8 jelentése hidrogénatom, alkoxikarbonil-alkil-, alkil-karbonil-alkil-, cikloalkilkarbonil-alkil-, heterociklo-alkilkarbonil-alkil-, arilkarbonil-alkil-, aminokarbonil-alkil-, helyettesített aminokarbonil-alkil-, amino-alkilkarbonil-alkil-, helyettesített amino-alkilkarbonil-alkil-, amino-alkilszulfonil-alkil-, helyettesített amino-alkilszulfonil-alkil-, alkoxikarbonil-hidroxi-alkil-, alkilkarbonil-hidroxi-alkil-, cikloalkilkarbonil-hidroxi-alkil-, heterociklo-alkilkarbonil-hidroxi-alkil-, arilkarbonil-hidroxi-alkil-, aminokarbonil-hidroxi-alkil-, helyettesített aminokarbonil-hidroxi-alkil-, dialkoxi-fosforoxi-alkil-, difeniloxi-fosforoxi-alkil-, aralkil-, alkoxikarbonil-amino-, aralkoxikarbonil-amino-, alkiltio-alkil-, alkilszulfonil-alkil-, alkilszulfonil-alkil-, aril-tio-alkil-, arilszulfonil-alkil-, aralkil-szulfonil-alkil- vagy aralkilszulfonil-alkil-csoport; azzal a feltétellel, hogy amennyiben R^7 jelentése fenil-, bensil- vagy α -naftil-csoport, úgy R^8 alkoxikarbonil-amino- vagy aralkoxikarbonil-amino-csoporttól eltérő jelentésű;

Y jelentése valamely adott esetben H- és/vagy α -metilozett fenil-glicin, ciklohexil-glicin, fenil-alanin, ciklohexil-alanin, 4-fluor-fenil-alanin, 4-klór-fenil-alanin, tirozin, O-metil-tirozin, α -naftil-alanin vagy homofenil-alanin kétértékű Z-hez kapcsolódó H-terminálisa és

Z jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport/

optikailag tiszta diasztereomerjei, diasztereomer-keverékei, diasztereomer racemátjai vagy diasztereomer racemátjainak keverékei továbbá e vegyületek gyógyászatilag alkalmas sói előállítására.

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

Találmányunk tárgya

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

A leírásban használt definíciók értelmezését az alábbiakban ismertetjük: ezek a meghatározások az önmagukban vagy kombinációkban szereplő egyes csoportokra egyaránt vonatkoznak.

A leírásban használt "alkilcsoport" kifejezésen egyenes- vagy elágazóláncon felépített 1-8 szénatomos - előnyösen 1-4 szénatomot tartalmazó - szénhidrogén-csoportok értendők

/pl. metil-, etil-, n-propil-, isopropil-, n-butil-, izobutil-, szekunder butil-, tercier butil-, pentil-, hexilcsoport stb/.

Az "alkoxicsoport" kifejezés a fenti meghatározásnak megfelelő alkilcsoportokat tartalmazó alkiléter-csoportokra vonatkozik

/pl. metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropaxi-, butoxi-, izobutoxi-, szekunder butoxi-, tercier butoxi-csoport stb/. A

"cikloalkilcsoport" kifejezésen telített gyűrűs 3-8 szénatomos - előnyösen 3-6 szénatomot tartalmazó - szénhidrogéncsoportok értendők /pl. ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexilcsoport stb/. A "heterocikloalkil-csoport" kifejezés ha-

sonlóképpen telített 3-8-tagú - előnyösen 3-6-tagú - olyan gyűrűs szénhidrogéncsoportokra vonatkozik, amelyek egy vagy két metilén-csoport helyén egy vagy két oxigén-, kén- vagy adott esetben alkil-, fenil-alkil-, alkanoil- vagy alkanoil-oxi-csoporttal helyettesített nitrogénatomot tartalmaznak /pl. piperidinil-, pirazinil-, N-benzil-pirazinil-,

morfolinil-, N-metil-piperidinil-,

N-benzil-morfolinil-csoport stb/. Az "alkanoilcsoport" kifejezésen egyenes- vagy elágazóláncú 1-8 szénatomos - előnyösen 1-4 szénatomot tartalmazó - alkánsavakból lezármaztatható savmaradékok értendők /pl. formil-, acetil-, propionil-,

butiril-, valeril-, isovalerilcsoport stb/. Az "arilcsoport"

kifejezés adott esetben alkil-, alkoxi-, alkanoil-oxi-, amino-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkilkarbonil-amino-, hidroxilcsoporttal, halogénatommal, trifluor-metil- vagy nitrocsoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyettesített .

6-14 szénatomos mono- vagy biciklikus aromás szénhidrogéncsoportokra vonatkozik /pl. fenil-, α - vagy β -naftil-, indenil-, antril-, vagy fenantrilcsoport stb/. Az "aralkilcsoport" kifejezésen egyenes- vagy elágazóláncú, egy vagy több

hidrogénatomjuk helyén arilcsoportot tartalmazó alkilcsoportok értendők /pl. benzil-, difenil-metil-, tritil-, α - vagy β -naftil-metil-, 2-fenetil-, 3-fenil-propil-, 4-fenil-3-butil-, 2- α - vagy β -naftil/-etil-, 3- α -naftil-2-propil-, 4- α -naftil-3-butil-csoport stb/ az aromás csoportok adott esetben a fentiekben meghatározott módon egyszeresen vagy többszörösen helyettesítve lehetnek. A "helyettesített fenilcsoport" kifejezésen adott esetben alkil-, alkoxi-, alkoxi-alkoxi-, alkanoil-, alkanoil-oxi-, hidroxilcsoporttal, halogénatommal vagy trifluor-metil-csoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyettesített fenilcsoportok értendők /pl. fenil-, 4-hidroxifenil-, 4-metoxi-fenil-, 4-metil-fenil-, 4-klór-fenil-, 4-etoxi-etoxi-fenil-csoport stb/. Az adott esetben helyettesített benzimidazonil csoportok példáulként a 3-metil-benzimidazonil-, 3-isopropil-benzimidazonil-, 3-butil-benzimidazonil-, 3-/morfolino-etil/-benzimidazonil-, 3-benzil-benzimidazonil-csoportot stb. említjük meg. Az "5- vagy 6-tagú heterociklikus" kifejezésen legalább egy nitrogénatomot és adott esetben további oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot mint gyűrűtagot tartalmazó 5- vagy 6-tagú heterociklusokat értünk /pl. piperidinil-, pirazinil-, morfolinil-, tiomorfolinil-, pirrolidinil-, tiazolidinil-, imidazolidinil-, oxazolidinil-csoport stb/. Az "5- vagy 6-tagú laktám" kifejezés egyenes- vagy elágazóláncú alkánsavak gyűrűs amidjaira vonatkozik. Az "5- vagy 6-tagú imid" kifejezés hasonlóképpen kétbázisú savak /pl. borostyánkősav, glutársav, itálsav stb/ gyűrűs diamidjaira vonatkozik.

aminocsoport"

A "helyettesített V kifejezés alkil-, aralkil-, alkanoil-, alkoxikarbonil- vagy aralkoxikarbonil-csoporttal egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített vagy adott esetben

oxigén- vagy kénatommal vagy alkil-, fenil-alkil-, alkanoil- vagy alkanoil-oxi-csoporttal helyettesített nitrogénatommal megssakított 1-6 szénatomos alkilén-csoporttal kétszeresen helyettesített aminocsoportokra vonatkozik. Az "acilcsoport" kifejezésen karbonsavak, ^{szénsav-félészterek} adott esetben N-helyettesített karbamin- vagy tiokarbaminsavak, adott esetben N-helyettesített oxálamidok, szulfonsavak vagy adott esetben N-helyettesített amidoszulfonsavak acilcsoportjai értendők. Az acilcsoportok előnyösen az $R^b\text{-CO-}$, $R^a\text{-O-CO-}$, $/R^b//R^b/N\text{-CO-}$, $/R^b//R^b/N\text{-CS-}$, $/R^b//R^b/N\text{-CO-CO-}$, $R^b\text{-SO}_2$ vagy $/R^b//R^b/N\text{-SO}_2\text{-}$ általános képletnek felel meg

/mely képletben

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

Az "acilcsoport" kifejezés továbbá adott esetben acilezett aminosavak vagy adott esetben acilezett dipeptidok egyértékű, karboxilcsoporton keresztül kapcsolódó maradékaira is vonatkozik.

As R^a vagy R^b helyén levő helyettesítetlen vagy helyettesített, telített vagy telítetlen, alifás, cikloalifás vagy cikloalifás-alifás szénhidrogéncsoportok pl. helyettesítetlen vagy helyettesített alkil-, alkenil-, alkinil-, mono-, bi- vagy tricikloalkil-, monocikloalkenil-, bicikloalkenil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkil-alkenil- vagy cikloalkenil-alkil-csoportok lehetnek. Ezek a csoportok egy vagy több hidroxil-, alkoxi-, ariloxi-, alkanoil-oxi-, halogén-, hidroxil-szulfenil-oxi-, karboxil-, alkozikarbonil-, karbanoil-, alkil-karbanoil-, dialkil-karbanoil-, ciano-, foszfons-, észterezett foszfons-, amino- és/vagy exo-helyettesítőt hordozhatnak; a szubsztituensek azonban csak abban az esetben helyezkedhetnek el az alkilcsoport 1-helyzetében, ha utóbbi csoport az R^b -CO-részképlettel csoportban a karbonilcsoporttal kapcsolódik.

A helyettesített alkilcsoportok példaként alábbi csoportokat említjük meg: 2-hidroxil-etil-, metoxi-metil-, 2-metoxi-etil-, fenoxi-metil-, α - vagy β -naftoxi-metil-, acetoxi-metil-, 2-acetoxi-etil-, klór-metil-, bróm-metil-, 2-klór- vagy 2-bróm-etil-, hidroxil-szulfeniloxi-metil-, 2-hidroxil-szulfeniloxi-etil-, karboxi-metil-, 2-karboxi-etil-, metoxikarbonil-metil-, 2-metoxikarbonil-etil-, etoxikarbonil-metil-, 2-etoxikarbonil-etil-, karbanoil-metil-, 2-karbanoil-etil-, metil-karbanoil-metil-, dimetil-karbanoil-metil-, ciano-metil-, 2-ciano-etil-, 2-exo-propil-, 2-exo-butyl-, hidroxil-karboxi-metil-, 1-hidroxil-2-karboxi-etil-, hidroxil-etoxikarbonil-etil-, hidroxil-metoxikarbonil-etil-, acetoxi-metoxikarbonil-metil-, 1,2-dihidroxil-2-karboxi-etil-, 1,2-dihidroxil-2-metoxikarbonil-etil-, 1,2-dihidroxil-2-etoxikarbonil-etil-, 1,2-diacetoxi-2-etoxikarbonil-etil-, 1,2-diacet-

oxi-2-metoxikarbonil-etil-, 1- α -naftoxi-3-karboxi-propil-, 1- α -naftoxi-2-etoxikarbonil-etil-, 1- α -naftoxi-3-tercier butoxikarbonil-propil-, 1- α -naftoxi-2-benziloxikarbonil-etil-, 1- α -naftoxi-3-karbamail-propil-, α -naftoxi-ciano-metil-, 1- α -naftoxi-3-ciano-propil-, 1- α -naftoxi-4-dimetilamino- vagy 1- α -naftoxi-3-exo-butyl-csoport.

Az "alkenilcsoportok" kifejezésen egyenes- vagy elágazóláncú telítetlen 2-8 szénatomos - előnyösen 2-4 szénatomot tartalmazó - szénhidrogén-csoportok értendők, mivellett a kettőskötés csak abban az esetben helyezkedhet el az alkilcsoport 1-helyzetében, ha utóbbi az R^b -CO- részképletben a karbonilcsoporthoz kapcsolódik. Az alkenilcsoport pl. vinil-, allil-, 2-butenil- vagy 3-butenil-csoport lehet. Az alkenilcsoportok adott esetben az alkilcsoportok kapcsán felsorolt helyettesítőket hordozhatják.

Az "alkinilcsoport" kifejezés 2-8 szénatomos - előnyösen 2-5 szénatomot tartalmazó - egy hármaskötést magukban foglaló szénhidrogén-csoportokra vonatkozik /pl. etinil-, 1-propinil- vagy 2-propinil-csoport/. A "bicikloalkil-csoport" kifejezésen biciklikus telített 5-10 szénatomos - előnyösen 6-9 szénatomot tartalmazó - szénhidrogén-csoportok értendők, pl. biciklo[3.1.0]hex-1-il-, biciklo[3.1.0]hex-2-il-, biciklo[3.1.0]hex-3-il-, biciklo[4.1.0]hept-1-il-, biciklo[4.1.0]hept-4-il-, biciklo[2.2.1]hept-2-il-, biciklo[3.2.1]okt-2-il-, biciklo[3.3.0]okt-3-il-, biciklo[3.3.1]non-9-il-, α - vagy β -dekahidronaftil-csoport stb.

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

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

A "bicikloalkenil-csoport" kifejezés 3-10 szénatomos - előnyösen 7-10 szénatomot tartalmazó - telítetlen biciklikus szénhidrogéncsoportokra vonatkozik, pl. 5-norbornén-2-il-, biciklo[2.2.2]oktén-2-il-, hexahidro-4,7-metano-ind-1-én-6-il-csoport stb.

A cikloalkil-alkil-csoportok példaként a ciklopropil-metil-, ciklobutil-metil-, ciklopentil-metil-, ciklohexil-metil-csoportot stb. említjük meg. A cikloalkil-alkenil-csoport pl. ciklohexil-vinil- vagy ciklohexil-allil-csoport stb., míg a cikloalkenil-alkil-csoport pl. 1-ciklohexenil-metil-, 1,4-ciklohexadienil-metil-csoport stb. lehet.

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

Az adott esetben helyettesített aromás vagy aromás-alifás csoportok pl. helyettesítetlen vagy helyettesített aril-, aralkil- vagy aril-alkenil-csoportok lehetnek. Az aril-alkenil-csoportok példaként a sztiril-, 3-fenil-allil-, 2-/α-naftil/-vinil-, 2-/β-naftil/-vinil-csoportot említjük meg.

A heteroaromás vagy heteroaromás-alifás szénhidrogén csoportokban levő heterociklus mono-, di- vagy triciklikus lehet és egy-két nitrogénatomot és/vagy oxigén- vagy kénatomot tartalmazhat és egyik gyűrű-szénatomjával kapcsolódik a

-CO- , -O-CO- , =N-CO- , =N-CS- , =N-CO-CO- , -SO₂- vagy =N-SO₂- csoportos. A fenti heterocaromás szénhidrogénecsoport pl. pirrolil-, furil-, tienil-, imidaselil-, piraselil-, oxaselil-, tiaselil-, piridil-, pirazinil-, pirimidinil-, indelil-, kinelil-, isekinelil-, kinexalinil-, β -karbolinil-csoport vagy benzannellált, ciklopenta-, ciklohexa- vagy ciklohepta-anellált származéka lehet. A heterocaromás csoport egy nitrogénatomján alkil-, fenil- vagy fenil-alkil-csoporttal /pl. benzilcsoporttal/ és/vagy egy vagy több szénatomján alkil-, fenil-, fenilalkil-csoporttal, halogénatommal, hidroxil-, alkoxi-, fenil-alkoxi- vagy oxocsoporttal helyettesítve és részlegesen telített lehet. A fenti heterocaromás csoportok példaként a 2- vagy 3-pirrolil-, fenil-pirrolil [pl. 4- vagy 5-fenil-pirrolil-], 2-furil-, 2-tienil-, 2-imidaselil-, 2-, 3- vagy 4-piridil-, 2-, 3- vagy 5-indelil-, helyettesített 2-indelil- [pl. 1-metil-, 5-metil-, 5-metoxi-, 5-benziloxi-, 5-klór- vagy 4,5-dimetil-2-indelil-, 1-benzil-2-indelil-, 1-benzil-3-indelil-, 4,5,6,7-tetrahidro-2-indelil-], ciklopenta[γ]-5-pirrolil-, 2-, 3- vagy 4-kinelil-, 4-hidroxil-2-kinelil-, 1, 3- vagy 4-isekinelil-, 1-oxo-1,2-dihidro-3-isekinelil-, 2-kinexalinil-, 2-benzofuranil-, 2-benzoxaselil-, 2-benzthiaselil-, benz[g]indol-2-il-, β -karbolin-3-il-csoportot említjük meg.

A heterocaromás-alifás szénhidrogénecsoportok közül az alábbiakat említjük meg: 2- vagy 3-pirrolil-metil-, 2-, 3- vagy 4-piridil-metil-, 2-/2-, 3- vagy 4-piridil/-etil-, 4-imidaselil-metil-, 2-/4-imidaselil/-etil-, 2-indelil-metil-, 3-indelil-metil-, 2-/3-indelil/-etil-, 2-kinelil-metil-csoport stb.

A telített 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoportok gyűrűtagként legalább egy szénatomot, egy-három nitrogénatomot

és adott esetben oxigén- vagy kénatomot tartalmának és a -CO- illetve -O-CO- , =N-CO- , =N-CS- , =N-CO-CO- , -SO₂- vagy =N-SO₂- csoportban egyik gyűrűszénatomjával kapcsolód-
nak. A heterociklus egyik szénatomján vagy egyik gyűrűnitro-
génatomján alkilcsoporttal /pl. metil- vagy etilcsoporttal/,
fenil- vagy fenil-alkil-csoporttal /pl. benzilcsoporttal/
vagy egyik szénatomján hidroxil- vagy oxocsoporttal helyette-
sítve és/vagy két szomszédos szénatomján bensannellálva le-
het. A fenti csoportok példaként a pirrolidin-3-il-,
4-hidroxil-pirrolidin-2-il-, 5-oxo-pirrolidin-2-il-, piperidin-
-2-il-, piperidin-3-il-, 1-metil-piperidin-4-il-, morfein-2-
-il-, morfein-3-il-, tiemorfein-2-il-, tiemorfein-3-il-,
1,4-dimetil-piperazin-2-il-, 2-indolinil-, 3-indolinil-,
1,2,3,4-tetrahidrokinel-2-il-, -3- vagy 4-il-, 1,2,3,4-tetra-
hidroisokinel-1-, -3- vagy 4-il-, 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-
isokinel-3-il-csoportot stb. említjük meg.

A karboxilcsoporton keresztül kapcsolódó aminosavak
maradékaí L-konfigurációjú természetes α-aminosavakból szár-
maztathatók le. Az alábbi aminosavak is tekintetbe jöhetnek:
a fenti aminosavak homológjai - azaz olyan aminosavak, amelyek-
ben az aminosavlánc egy vagy két metilén-csoporttal hosszabb
vagy rövidebb és/vagy egy metilcsoport helyén hidrogénatom
van jelen; helyettesített aromás α-aminosavak pl. helyette-
sített fenil-alanin vagy fenil-glicin, aholis a helyettesítő
alkilcsoport /pl. metilcsoport/, halogénatom /pl. fluor-,
klór-, bróm- vagy jódatom/: hidroxilcsoport, alkoxilcsoport
/pl. metoxilcsoport/, alkanciloxilcsoport /pl. acetoxilcsoport/,
aminocsoport, alkil-amino-csoport /pl. metil-amino-csoport/,
dialkil-amino-csoport /pl. dimetil-amino-csoport/, alkancil-

-amino-csoport /pl. acetil-amino- vagy pivaloíl-amino-csoport/, alkoxikarbonil-amino-csoport /pl. tercier butoxikarbonil-amino-csoport/, aril-metoxikarbonil-amino-csoport /pl. benziloxi-karbonil-amino-csoport/ és/vagy nitrocsoport lehet, és az aminosav egyszerűen vagy többszörösen lehet helyettesítve; benzannellált fenil-alanin vagy fenil-glicin pl. α -naftil-alanin; vagy hidrogénezett fenil-alanin vagy fenil-glicin pl. ciklohexil-alanin vagy ciklohexil-glicin; 5- vagy 6-tagú gyűrűs benzannellált α -aminosavak pl. indolin-2-karbonsav vagy 1,2,3,4-tetrahidroisokinolin-3-karbonsav; az oldalláncon levő karboxilcsoportot észterezett vagy amidált formában tartalmazó természetes vagy homológ α -aminosavak, pl. alkilészterek /pl. metoxikarbonil- vagy tercier butoxikarbonil-észterek/, karbamoil-, alkil-karbamoil- /pl. metil-karbamoil/ vagy dialkil-karbamoil- /pl. dimetil-karbamoil/-észterek; az oldalláncon levő aminocsoportot acilezett formában tartalmazó észterek pl. alkanoil-amino- /pl. acetil-amino- vagy pivaloíl-amino/, alkoxikarbonil-amino- /pl. tercier butoxikarbonil-amino-/, vagy arilmetoxikarbonil-amino-észterek /pl. benziloxikarbonil-amino-észterek/, az oldalláncon levő hidroxilcsoportot észterezett vagy éterezett formában tartalmazó észterek pl. alkoxi- /pl. metoxi-, aralkoxi- /pl. benziloxi-/, vagy alkanoil-oxi-észterek /pl. acetoxi-észterek/; a fenti aminosavak epimerjei, azaz nemtermészetes D-konfigurációjú aminosavak. A fenti aminosavak közül az alábbiakat említjük meg: glicin, alanin, valin, norvalin, leucin, isoleucin, norleucin, szerin, homoszerin, treonin, metionin, cistein, prolin, transz-3- és transz-4-hidroxiprolin, fenil-alanin, tirozin, 4-nitro-fenil-alanin, 4-amino-

-fenil-alanin, 4-klór-fenil-alanin, β -fenil-szerin, fenil-glicin, α -naftil-alanin, ciklohexil-alanin, ciklohexil-glicin, triptofán, indolin-2-karbonsav, 1,2,3,4-tetrahidroizo-kinolin-3-karbonsav, aszparaginsav, aszparagin, aminos-malonsav, aminomalonsav-monocamid, glutamin, glutaminsav-monotercier butil-észter, glutaminsav, N-dimetil-glutamin, hisztidin, arginin, lizin, N-tercier butoxikarbonil-lézin,

α -hidroxil-lizin, ornitin, N-pivaloil-ornitin, α , γ -diaminovajsav vagy α , β -diamino-propionsav stb. Az aminosav karboxilcsoporton keresztül kapcsolódó maradéka az /I/ általános képletű vegyület enzimatisz lebontással szembeni stabilitásának fokozása céljából alkilcsoporttal /pl. metil- vagy etilcsoport/ helyettesítve lehet.

A dipeptid karboxilcsoporton keresztül kapcsolódó maradéka két fentemlitett aminosavból áll.

Az "acilezett aminosav" illetve "acilezett dipeptid" kifejezésen valamely karbonsav, szén-sav-félesztér, adott esetben helyettesített karbamin- vagy tickarbaminsav, adott esetben N-helyettesített oxál-amid, szulfonsav vagy adott esetben N-helyettesített amidoszulfonsav acilmaradéka által az N-végcsoporton helyettesített fentemlitett aminosavak illetve két fentemlitett aminosavból álló dipeptidek értendők.

A "gyógyászatiilag alkalmas sók" szerves vagy szervetlen savakkal /pl. sósav, bróm-hidrogénsav, salétromsav, kénsav, foszforsav, citromsav, hangyasav, maleinsav, ecetsav, borostyánkősav, borkősav, metánszulfonsav, p-toluolszulfonsav stb/ képesett sók értendők. A sók a technika állása alapján, a sóképzéshez felhasznált vegyület tulajdonságainak figyelembevételével, a szakember kötelező tudásához tartozó módon állíthatók elő.

As /I/ általános képletű vegyületek legalább három asszimmetriás szénatomot tartalmaznak és optikailag tiszta diasztereomerek, diasztereomerek keverékei, diasztereomer racémátok vagy diasztereomer racémátok keverékei alakjában lehetnek jelen. Találmányunk as /I/ általános képletű vegyületek összes formáinak előállítására kiterjed. A diasztereomerek keverékeit, a diasztereomer racémátokat és a diasztereomer racémátok keverékeit szokásos módszerekkel /pl. oszlop-kromatográfia, vékonyrétegekromatográfia, HPLC stb/ választhatjuk szét.

As /I/ általános képletű vegyületek közül előnyösek az R^1 helyén hidrogénatomot tartalmazó származékok. R^2 jelentése előnyösen imidasol-2-il-, imidasol-4-il- vagy tiasol-4-il-csoport, különösen előnyösen imidasol-4-il-csoport; R^3 előnyösen ciklohexil-metil-csoportot képvisel. R^4 jelentése előnyösen $-N/R^5//R^6/$ csoport. R^5 előnyösen alkilcsoportot - különösen előnyösen metilcsoportot - képvisel. R^6 jelentése előnyösen valamely adott esetben acilezett aminosav vagy adott esetben acilezett dipeptid maradéka, különösen előnyösen hisztidin vagy fenil-alanin acilezett maradéka vagy hisztidinből és fenil-alaninból képezett dipeptid acilezett maradéka; vagy R^5 és R^6 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5- vagy 6-tagú laktámot képeznek. Előnyösek azok az /I/ általános képletű vegyületek, amelyekben A jelentése /a/ általános képletű csoport. R^7 jelentése előnyösen fenil- vagy helyettesített fenilcsoport, különösen előnyösen fenilcsoport. R^8 jelentése előnyösen alkilkarbonil-alkil-, aminos-alkilkarbonil-alkil-, helyettesített aminos-alkilkarbonil-alkil-, aminos-alkilszulfonil-alkil-, helyettesített aminos-

-alkilsulfonil-alkil- vagy alkilsulfonil-alkil-csoport, előnyösen alkylkarbonil-alkil- vagy alkilsulfonil-alkil-csoport, különösen előnyösen 1-4 szénatomos alkylkarbonil-metil- vagy 1-4 szénatomos alkilsulfonil-metil-csoport. Amennyiben A jelentése /b/ általános képletű csoport, Y előnyösen a fenil-alanin kétértékű Z-hez kapcsolódó N-végcsoportját jelenti. Z jelentése előnyösen $R^a-O-CO-$ csoport ahol R^a jelentése adott esetben helyettesített telített, legfeljebb 10 szénatomos alifás szénhidrogén-csoport vagy adott esetben helyettesített legfeljebb 18 szénatomos heterocarenás szénhidrogén-csoport. Z jelentése különösen előnyösen $R^a-O-CO-$ csoport, ahol R^a adott esetben helyettesített telített, legfeljebb 6 szénatomot tartalmazó alifás szénhidrogén-csoportot vagy adott esetben helyettesített legfeljebb 10 szénatomot tartalmazó heterocarenás szénhidrogén-csoportot képvisel.

Fentiekből következik, hogy az /I/ általános képletű vegyületek különösen előnyös csoportját képezik azok a származékok, amelyekben R^1 jelentése hidrogénatom; R^2 jelentése imidasol-4-il-csoport; R^3 jelentése ciklohexil-1-metil-csoport; R^4 jelentése $-N/R^5//R^6/$ csoport; R^5 jelentése metilcsoport; R^6 jelentése hisztidin vagy fenil-alanin acilezett maradéka vagy hisztidinből és fenil-alaninból képezett dipeptid acilezett maradéka; R^7 jelentése fenilcsoport és R^8 jelentése 1-4 szénatomos alkylkarbonil-metil- vagy 1-4 szénatomos alkilsulfonil-metil-csoport.

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

/S/-N- $\overline{\text{C}}$ /18,23/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-3-/2-oxo-piperidino/-propil $\overline{\text{C}}$ - α - $\overline{\text{C}}$ /R/- α - $\overline{\text{C}}$ /3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamid $\overline{\text{C}}$ -imidasol-4-propionamid;

/S/-N- $\square$ /1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-3- $\square$ /S/- α -/R/- α -/3,3-
 -dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid $\square$ -N-isopropil-imidasol-
 -4-propionamid $\square$ -2-hidroxi-propil/- α - $\square$ /R/- α -/3,3-dimetil-
 -2-oxo-butil/-hidrocinnamamid $\square$ -imidazol-4-propionamid;
 /S/-N- $\square$ /1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-3- $\square$ $\square$ /S/-1-
 - $\square$ /S/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid $\square$ -2-imida-
 -zol-4-il-etil $\square$ -metil-amin $\square$ -propil/- α - $\square$ /R/- α -/3,3-dimetil-
 -2-oxo-butil/-hidrocinnamamid $\square$ -imidazol-4-propionamid;
 /S/-N- $\square$ /1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-3- $\square$ /S/-3-
 -/imidazol-4-il/-2-hidrocinnamamid-N-metil-propionamid $\square$ -pro-
 -pil/- α - $\square$ /R/- α -3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid $\square$ -
 -imidazol-4-propionamid;
 tercier butil- $\square$ /S/- α - $\square$ $\square$ /S/-1- $\square$ $\square$ /1S,2S/-3- $\square$ $\square$ /S/-1- $\square$ /S/-
 - α -/1-tercier butoxiformamid/-hidrocinnamamid $\square$ -2-imidasol-
 -4-il-etil $\square$ -metil-karbamoil/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-
 -propil $\square$ -karbamoil $\square$ -2-imidasol-4-il-etil $\square$ -karbamoil $\square$ -fenetil/-
 -karbamát;
 tercier butil- $\square$ /S/- α - $\square$ $\square$ /2S,3S/-3- $\square$ /S/-2- $\square$ /S/- α -/1-ter-
 -cier butoxiformamid/-hidrocinnamamid $\square$ -3-imidasol-4-il-pro-
 -pionamid $\square$ -4-ciklohexil-2-hidroxi-butil $\square$ -metil-karbamoil $\square$ -
 -fenetil $\square$ -karbamát és
 /S/-N- $\square$ /1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-3-ftálimido-
 -propil/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid $\square$ -imi-
 -dasol-4-propionamid.

A találmányunk tárgyát képező eljárás szerint az /I/
 általános képletű vegyületek optikailag tiszta diasztereome-
 jeit, diasztereomer-keveréseit, diasztereomer racémátjait és
 a diasztereomer racémátok keveréseit valamint a vegyületek
 gyógyászatiilag alkalmas sóit oly módon állíthatjuk elő, hogy

a/ valamely /II/ általános képletű vegyületet /mely képletben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fent megadott/ az /a/ vagy /b/ általános képletű csoport /mely képletekben R^7 , R^8 , Y, Z és a szaggatott vonal jelentése a fent megadott/ leadására képes acilezőszerrel reagáltatunk; vagy

b/ valamely /III/ általános képletű vegyületet /mely képletben R^3 és R^4 jelentése a fent megadott/ valamely /IV/ általános képletű vegyülettel /mely képletben R^1 , R^2 és A jelentése a fent megadott/ vagy aktivált származékával reagáltatunk; vagy

c/ egy Z helyén hidrogénatomot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületet /ahol a többi szimbólum jelentése a fent megadott/ egy adott esetben acilezett aminosavval vagy adott esetben acilezett dipeptiddel reagáltatunk; vagy

d/ olyan /I/ általános képletű vegyületek előállításánál, amelyekben A szabad aminos csoportot tartalmaz és/vagy R^4 jelentése aminos csoport és/vagy R^2 jelentése imidasol-2-il-, imidasol-4-il- vagy pirazol-3-il-csoport, a megfelelő olyan /I/ általános képletű vegyületből, amelyben A védett N-védett aminos csoportot tartalmaz és/vagy egy olyan az /I/ általános képletnek megfelelő vegyületből, amelyben R^4 jelentése N-védett aminos csoport és/vagy R^2 jelentése N-védett imidasol-2-il-, imidasol-4-il- vagy pirazol-3-il-csoport, az N-védett csoportot vagy -csoportokat lehasítjuk; vagy

e/ R^4 helyén 5- vagy 6-tagú imidet tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállításánál esetén, a megfelelő, R^4 helyén aminos csoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületet egy kétfázisú sav anhidridjével reagáltatjuk; vagy

f/ R^5 helyén alkil-, alkoxi-alkil- vagy adott esetben helyettesített fenil-, fenil-alkil- vagy fenilszulfonil-alkil-csoportot és R^6 helyén alkil-, alkoxi-alkil-, adott esetben helyettesített fenil-, fenil-alkil- vagy fenilszulfonil-alkil-csoportot vagy alkanoil-, alkoxikarbonil-, aralkoxikarbonil-csoportot vagy valamely adott esetben acilezett aminosav vagy adott esetben acilezett dipeptid maradékot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására esetén, egy az /I/ általános képletben megfelelő olyan vegyületet amelyben R^6 jelentése hidrogénatom és R^5 jelentése alkil-, alkoxi-alkil- vagy adott esetben helyettesített fenil-, fenil-alkil- vagy fenilszulfonil-alkil-csoport, az R^6 csoport leadására képes acilezőszerrel reagáltatunk; vagy

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

h/ kívánt esetben egy diasztereomer keverékét az optikailag tiszta diasztereomerekre szétválasztunk; és/vagy

i/ kívánt esetben egy kapott /I/ általános képletű vegyületet gyógyászatiilag alkalmas sóvá alakítunk.

Az a/ eljárás szerinti acilezést önmagukban ismert módszerekkel végezhetjük el. Acilezőszerként különösen aktívált savszármazékokat /pl. észtereket, vegyes észtereket, savhalogenideket, savanhidrideket vagy vegyes savanhidrideket/ alkalmazhatunk. A reakciót inert szerves oldószerben vagy oldószer-elegyben, kb. 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőfokon végezhetjük el. Oldószerként előnyösen aromás szénhidrogéneket /pl. benzolt, toluolt vagy xilolt/, klórozott szénhidrogéneket

/pl. metilén-kloridot vagy kloroformot/, étereket /pl. dietil-
-étert, tetrahidrofuránt vagy dioxánt/ stb. alkalmazhatunk.
Amennyiben acilezőszerként egy peptidet alkalmazunk, a reak-
ciót a peptidkémiaiban szokásos reakciókörülmények között
előnyösen kondenzálószer jelenlétében hajthatjuk végre. Kon-
denzálószerként pl. HBTU /O-benzotriazolil-N,N,N',N'-tetra-
metil-uronium-hexafluorofoszfát/, BOP [benzotriazol-1-il-oxi-
-bisz/dimetil-amino/foszfonium-hexafluorofoszfát], BOPC
[bisz/2-oxo-2-oxazolidinil/-foszfin-klorid], HOBT /N-hidroxi-
-benzotriazol/, DBU /1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-én/,
DCC /diciklohexilkarbodiimid/, EDC [N-etil-N'-/3-dimetil-
-amino-propil/-karbodiimid-hidroklorid/, Hünig-bázis /etil-
-diisopropil-amin/ stb. alkalmazható. A reakciót célszerűen
inert oldószerben vagy oldószer-elegyben, kb. 0-50 °C-os hő-
mérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten végezhetjük el. Ol-
dószerként különösen előnyösen dimetil-formamid, metilén-
-klorid, acetonitril-, tetrahidrofuran stb. alkalmazható.

A b/ eljárás szerint a /III/ és /IV/ általános képletű
vegyületek reakcióját ugyancsak a peptidkémiaiban önmagukban
ismert módszerekkel hajthatjuk végre. Így a /II/ általános
képletű vegyület és valamely peptid reagáltatása kapcsán is-
mertetett körülmények között dolgozhatunk. A /IV/ általános
képletű vegyületek aktivált származékaként savhalogenidek,
savanhidridek, vegyes anhidridek, észterek, vegyes észterek
stb. alkalmazhatók.

A c/ eljárás szerint a Z helyén hidrogénatomot tar-
talmazó /I/ általános képletű vegyület és az adott esetben
acilezett aminosav vagy adott esetben acilezett dipeptid re-
akcióját szintén a peptidkémiaiban önmagukban ismert módszerek-

kel hajthatjuk végre. A reakciót a /II/ általános képletű vegyület és valamely peptid reagáltatása kapcsán ismertetett körülmények között végezhetjük el.

A d/ eljárás szerint a N-védőcsoport(ok) lehasítását önmagukban ismert módon végezhetjük el. Az adott módszer a lehasítandó N-védőcsoport jellegétől függően választjuk meg. A védőcsoport lehasítását előszerűen savas vagy bázikus hidrolízissel hajthatjuk végre. A savas hidrolízist előnyösen ásványi sav /pl. hidrogénklorid, bróm-hidrogénsav, trifluor-ecetsav, kénsav, foszforosav stb/ inert oldószerezrel vagy oldószerez-eleggyel képesett oldatával hajthatjuk végre. Oldószereként előnyösen alkoholekat /pl. metanolt vagy etanolt/, étereket /pl. tetrahidrefuránt vagy diexánt/, klórosott szénhidrogéneket /pl. metilén-kloridot/ stb. alkalmazhatunk. A bázikus hidrolízist alkálifém-hidroxidekkel vagy -karbonátokkal /pl. nátrium- vagy kálium-hidroxid vagy nátrium- vagy kálium-karbonát/, szerves aminekkal /pl. piperidin/ stb. végezhetjük el. Inert szerves oldószereként a savas hidrolízis kapcsán felsorolt oldószereket adhatjuk hozzá oldásközvetítőként. A reakció hőmérséklete savas és bázikus hidrolízis esetén kb. 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti érték, általában kb. 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőfokon dolgozhatunk. A tercier butoxikarbonil-csoportot előszerűen trifluor-ecetsavval vagy hangyasavval, inert oldószerez jelenlétében vagy anélkül hasíthatjuk le. A Fmoc védőcsoportot előszerűen piperidinnel szobahőmérséklet körüli hőfokon távolíthatjuk el. A benziloxikarbonil-csoportot önmagában ismert módon a fentiek során ismertetett savas hidrolízissel vagy hidrogenolitikus úton hasíthatjuk le.

As e/ eljárás szerint R^4 helyén aminocsoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyület és a kétfázisú sav anhidridje reakcióját ünnagukban ismert módon inert szerves oldószerben, szobahőmérséklet és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten hajthatjuk végre. Oldószerként előnyösen aromás szénhidrogéneket /pl. toluolt vagy xilolt/ acetonitrilt, dimetil-formamidot stb. alkalmazhatunk.

As f/ eljárás szerint az R^6 helyén hidrogénatomot és R^5 helyén alkil-, alkoxi-alkil-, vagy adott esetben helyettesített fenil-, fenil-alkil- vagy fenilszulfenil-alkilcsoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületeknek az R^6 csoport leadására képes acilezőszerrel történő reagáltatását ugyancsak ünnagukban ismert módszerekkel végezhetjük el. Acilezőszerként előnyösen savhalogenideket, savanhidrideket, vegyes anhidrideket, savazideket, észtereket, vegyes észtereket stb. alkalmazhatunk. A reakciót inert szerves oldószerben vagy oldószerelegyen, szobahőmérséklet és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten hajthatjuk végre - előnyösen szobahőmérsékleten dolgozhatunk. A reakciót savmegkötőszer jelenlétében vagy anélkül hajthatjuk végre. E célra pl. nátrium- vagy kálium-karbonátot, piridint, trietil-amint stb. alkalmazhatunk.

A /II/ általános képletű kiindulási anyagok újak és előállításuk ugyancsak találmányunk tárgyát képezi. A /II/ általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely /III/ általános képletű vegyületet adott esetben N-metilezett hisztidinnel, leucinnal, norleucinnal, norvalinnal, tiazolil-alaninnal, tienil-alaninnal, aszparaginsav-etil-észterrel, glutaminsav-tercier butil-észterrel, glutaminsav-benzil-észterrel vagy terciar butoxi-szerinnel reagáltatunk.

A reakciót ugyancsak a peptidkémiaiban ismert és szokásos módszerekkel hajthatjuk végre, így a /II/ általános képletű vegyületek és dipeptidok reagáltatása kapcsán ismertetett körülmények között dolgozhatunk.

A /III/ általános képletű vegyületek szintén újak és előállításuk ugyancsak találmányunk tárgyát képezi. A /III/ általános képletű vegyületeket pl. oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely /V/ általános képletű vegyületből /mely képletben B jelentése aminosvédőcsoport, előnyösen tercier butoxikarbonil- vagy benziloxikarbonil-csoport és R^3 és R^4 jelentése a fent megadott/ az aminosvédőcsoportot lehasítjuk.

Az N-védőcsoport lehasítását önmagukban ismert módszerekkel végezhetjük el. Az adott reakciókörülmények között inert szerves oldószerben vagy oldószer-elegyben, kb. 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten dolgozhatunk. Az aminosvédőcsoportot valamely savval /pl. hidrogénkloriddal, trifluor-ecetsavval stb/ hasíthatjuk le. Oldószerként előnyösen étereket /pl. tetrahidrofuránt vagy dioxánt/, alkoholokat /pl. metanolt/ vagy klórozott szénhidrogéneket /pl. metilén-kloridot stb/ alkalmazhatunk.

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

Az /V/ általános képletű vegyületek ugyancsak újak és előállításuk szintén találmányunk tárgyát képezi. Az /V/ általános képletű vegyületeket pl. oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely /VI/ általános képletű aminosvegyületet /mely képletben R^5 és R^6 jelentése a fent megadott/ valamely /VII/ általános képletű epoxiddal reagáltatunk /mely képletben B és R^3 jelentése a fent megadott/.

A /VI/ általános képletű amino-vegyület és /VII/ általános képletű epoxid reakcióját önmagukban ismert módszerekkel végezhetjük el. A reakciót pl. inert szerves oldószerben, szobahőmérséklet és a reakcióelegy forráspontja közötti hőfokon hajthatjuk végre. Oldószerként előnyösebb alkoholokat /pl. metanolt vagy etanolt/, étereket /pl. dietil-étert, tetrahidrofuránt vagy dioxánt stb/ vagy ezek elegyeit alkalmazhatjuk.

Az R^4 helyén nitrocsoportot tartalmazó /V/ általános képletű vegyületeket is önmagukban ismert módszerekkel állíthatjuk elő pl. oly módon, hogy valamely /VIII/ általános képletű aldehidet / mely képletben B és R^3 jelentése a fent megadott/ nitro-metánnal erős bázis /pl. nátrium-hidrid, nátrium-amid, kálium-tercier butilát stb/ jelenlétében inert szerves oldószerben /pl. valamely éterben mint pl. dietil-éterben, tetrahidrofuranban vagy dioxánban; vagy valamely alkoholban pl. terciér butanolban/ szobahőmérséklet és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten /előnyösen kb. 30-50 °C-on/ reagáltatunk. A /VI/-/VIII/ képletű vegyületek ismertek vagy állíthatók elő.

Az /I/ általános képletű vegyületek és gyógyászati lag alkalmas sóik a renin nevű természetes enzim működését gátolják. A renin enzim a vesékből a vérbe jut, ott az angiotenzinogént az angiotenzin I nevű deka-peptid keletkezése közben megbontja, utóbbi a tüdőben, vesékben és más szervekben az angiotenzin II nevű okta-peptiddé hasad. Az angiotenzin II a vérnyomást növeli, és pedig mind közvetlenül artériás összehúzódnás által, mind közvetett úton azáltal, hogy a mellékveséből felszabadítja a nátrium-ionokat visszatartó aldosteron hormont és ez az extracelluláris folyadéktérfeogat megnövekedésével jár együtt. Az extracelluláris folyadéktérfeogat növe-

kedése az Angiotenzin II és ezen ektapeptid hasadásával képződő Angiotenzin III heptapeptidin hatására vezethető vissza. A renin enzim aktivitását gátló szerek az Angiotenzin I képződését csökkentik és ennek következtében kevesebb Angiotenzin II képződik. A renin-gátlók vérnyomáscsökkentő hatásának közvetlen oka az aktív peptidhormon koncentrációjának csökkenése.

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

Tiszta humán reninnel végzett in vitro teszt

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

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

A mintákat 3 órán át 37 °C-on illetve 4 °C-on inkubáljuk; 3-3 meghatározást végünk. Az angiotenzin I termelés RIA-n keresztül történő mérése céljából /standard radioimmunoassay: Clinical Assay solid phase kit/ teszt csüvecskésként 2x100 μ l mintát alkalmazunk. A felhasznált antitestek kereszt-

-reaktivitási RIA szerint az alábbiak:

Angiotenzin I 100 %; Angiotenzin II 0,0013 %; hTD /Angiotenzin I-Val-Ile-His-Ser-OH/ 0,09 %. Az Angiotenzin I termelést a 37 °C-on és 4 °C-on végzett kísérletek különbségéből határozzuk meg.

Az alábbi kontroll-vizsgálatokat végezzük el:

/a/ hTD-minták inkubálása 37 °C-on és 4 °C-on renin és gátlószert nélkül. A kapott értékek különbsége adja az Angiotenzin I alapértéket.

/b/ hTD-minták inkubálása 37 °C-on és 4 °C-on reninrel, azonban gátlószert nélkül. A két érték különbsége adja az Angiotenzin I termelés maximális értékét.

Minden minta esetében a mért Angiotenzin I termelésből az Angiotenzin I termelés alapértékét levonjuk. A maximális érték és az alapérték különbsége adja a renin által előidézett maximális szubsztátum-hidrolízis értéket /≈100 %/.

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

A kapott eredményeket az I. táblázatban foglaljuk össze:

Össze:

I. táblázat

Teszt-vegyület	IC ₅₀ értékek $\mu\text{mol/liter}$
A	0,041
B	0,041
C	0,028
D	0,019
E	0,030
F	0,015
G	0,020

A-vegyület = /S/-N-[/1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-3-/2-oxo-piperidino/-propil]- α -[/R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid]-imidazol-4-propionamid;

B-vegyület = /S/-N-[/1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-3-[/S/- α -/R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid]-N-isopropil-imidazol-4-propionamid]-2-hidroxil-propil]- α -[/R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid]-imidazol-4-propionamid;

C-vegyület = /S/-N-[/1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-3-[/S/-1-[/S/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid]-2-imidazol-4-il-etil]-metil]-amin]-propil]- α -[/R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid]-imidazol-4-propionamid;

D-vegyület = /S/-N-[/1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-3-[/S/-3-imidazol-4-il/-2-hidrocinnamamid]-N-metil-propionamid]-propil]- α -[/R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid]-imidazol-4-propionamid;

A lágysszelatinkapszulák készítésénél excipientsként pl. növényi olajokat, viaszokat, zsírokat, félszilárd és folyékony poliolokat stb. alkalmazhatunk.

As oldatok és szirupok excipientsként pl. vizet, poliolokat, szacharózt, inverteukret, glikózt stb. tartalmazhatnak.

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

A kupek excipientsként pl. természetes vagy keményített olajokat, viaszokat, zsírokat, félfolyékony vagy folyékony poliolokat stb. tartalmazhatnak.

A gyógyászati készítmények továbbá konzerválószerket, oldásközvetítőket, viszkozitásnövelő adalékokat, stabilizáló-, nedvesítő-, emulgeáló-, édesítő-szerket, színezőanyagokat, aromaanyagokat, az ozmózisnyomás változását előidéző sókat, puffereket, bevonatanyagokat vagy antioxidánsokat és kívánt esetben gyógyászatiilag értékes további anyagokat tartalmazhatnak.

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

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

A példákban alkalmazott rövidítések jelentése a következő:

H-His-OH	= L-hisztidin;
H-Phe-OH	= L-fenil-alanin;
H-Phe-His-OH	= N-[<u>/s/-2-amino-3-fenil-propil</u>]-L-hisztidin;
Boc	= tercier butoxikarbonil;
Fmoc	= 9-fluorenilmetoxikarbonil.

1. példa

63 mg /0,248 millimól/ α -[5/-1-amino-2-ciklohexil-
-etil]-1-piperidin-etanol $\angle_{\text{OR}} : \angle_{\text{S}} = 5:1$ / 10 ml acetonitril-
lel képezett oldatához 0,065 ml Hünig-bázist, 110 mg BOP-t és
100 mg Boc-Phe-His-OH-t adunk. A kapott oldatot 12 órán át
szobahőmérsékleten keverjük. A szokásos feldolgozás után ka-
pott nyersanyagot kovacsavval történő kromatográfiával és
10:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel végrehajtott elu-
álással tisztítjuk. Gyanta alakjában 50 mg tercier butil-[5/-
- α -[5/-1-[1S/2R:2S=5:1]-1/-ciklohexil-metil/-2-
-hidroxil-3-piperidin-propil]-karbamát]-2-imidazol-4-il-etil]-
-karbamát]-fenetil]-karbamátot kapunk, kitermelés 33 %,
MS: 639 /M+H⁺.

A fenti eljárással analóg módon 183 mg /0,715 millimól/
/R:S = 5:1/- α -[5/-1-amino-2-ciklohexil-etil]-morfolino-
-etanol és 286 mg /0,715 millimól/ Boc-Phe-His-OH reakciódjával
130 mg tercier butil-[5/- α -[5/-1-[1S,2R:2S = 5:1/-
-1/-ciklohexil-metil/-2-hidroxil-3-morfolino-propil]-karbamát]-
-2-imidazol-4-il-etil]-karbamát]-fenetil]-karbamátot kapunk,
habszerű termék alakjában. Kitermelés 28 %, MS: 641 /M+H⁺.

A kiindulási anyagként felhasznált α -[5/-1-amino-2-
-ciklohexil-etil]-1-piperidin-etanol a következőképpen állít-
juk elő:

600 mg /2,22 millimól/ tercier butil-[1S,2R:8=9:1/-
-3/-ciklohexil-metil/-2,3-epoxi-propil]-karbamátot $\angle_{\text{OZT}}$ a
vegyületet S.W. Rosenberg és társai módszerével: J.Med.Chem. 30,
1224 /1987/ 2-tercier butoxikarbonil-amino-3/S/-ciklohexil-
-propilaldehidből állítjuk elő; utóbbi vegyületet J. Boger és
társai módszerével: J.Med.Chem. 28, 1779 /1985/ készítjük elő

10 ml etanolban 0,658 g /6,7 millimól/ piperidinnel elegyítünk és a kapott elegyet 12 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyben lehűlés után étert és vizet adunk, a két fázist elválasztjuk, a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk, a maradékot kovasavgélén kromatografáljuk és 10:1 arányú kloroform-metanol eleggyel eluáljuk. Fehér szilárd anyag alakjában 600 mg tercier butil- γ /18/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-3-piperidine-propil γ -karbamátot /2R:S = 5:1/ kapunk, kitermelés 76 %, MS: 355 /M+H/⁺.

600 mg /1,69 millimól/ tercier butil- γ /18/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-3-piperidine-propil γ -karbamátot 6 ml 5,2 n dioxánes hidrogén-kloridban oldunk és az oldatot szebachmódszerrel 2 órán át keverjük. A reakcióoldatot vákuumban bepároljuk, a maradékot 25 %-os ammónia-oldattal meglugosítjuk, éterrel extraháljuk, szárítjuk és az éteres extraktumot bepároljuk. Gyanta alakjában 400 mg α - γ /3/-1-amino-2-ciklohexil-etil γ -1-piperidin-etanolat / α R: α S = 5:1/ kapunk, kitermelés 93 %, MS: 236 /M-H₂O/⁺.

A fenti eljárással analóg módon 600 mg /2,22 millimól/ tercier butil- γ /18,2R:S=9:1/-1-/ciklohexil-metil/-2,3-epoxi-propil γ -karbamát és 0,4 ml /4,4 millimól/ morfelin reakciójával 700 mg tercier butil- γ /18,2R:2S=5:1/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-3-morfeline-propil γ -karbamátot kapunk olaj alakjában, MS: 338 /M-H₂O/⁺. A kapott terméket 5,2 n dioxánes hidrogénkloriddal összekeverve 564 mg /R:S=5:1/- α - γ /3/-1-amino-2-ciklohexil-etil γ -morfeline-etanolat kapunk, kitermelés 90 %, MS: 156 /M-morfeline-metil/⁺.

2. példa

58 mg /0,2 millimól/ α -[β -amino-2-ciklohexil-etil]-
 -N-etil-N-fenil-amino-etanol β -est a vegyületet tercier butil-
 -[β -1R,2R:S=5:1/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-3-/etil-fenil-
 -amino/-propil]-karbamátból a Boc-védőcsoport 5 n dioxáns só-
 savval történő lehasításával állítjuk elő; utóbbi vegyületet
 tercier butil-[β -1S,2R:S=9:1/-1-/ciklohexil-metil/-2,3-epoxi-
 -propil]-karbamát és N-etil-amidin reakciójával, az 1. példá-
 ban ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő 5 ml
 acetonitrilben oldunk és az oldathoz 42 ml Hünig-bázist, 91 mg
 BOP-t és 100 mg 1-/tercier butoxikarbonil/-N-[β -R/- α -/3,3-di-
 metil-2-oxo-butil/-hidrocinnamoyl]-L-hisztidint adunk. A re-
 akcióelegyet 12 óráig át szobahőmérsékleten keverjük, majd vá-
 kuumban bepároljuk. A maradékot telített nátrium-hidrogén-kar-
 bonát-oldat és etil-acetát keverékkel mosgatjuk, a szerves fázist
 elválasztjuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kovácsav-
 lon kromatografáljuk és 20:1 arányú metilén-klorid/metanol
 eleggyel eluáljuk. 120 mg terméket kapunk, amelyet az imidasol-
 -gyűrűn levő Boc-védőcsoport lehasítása céljából metanolban
 oldunk és spatulahegynyel kálium-karbonát hozzáadásán után
 2 óráig át szobahőmérsékleten keverjük. Gyanta alakjában 76 mg
 /S/-N-[β -1S,2R:S=5:1/-1-/ciklohexil-metil/-3-/etil-fenil-
 -amino/-2-hidroxil-propil]- α -[β -R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-
 -hidrocinnamoyl]-imidazol-4-propionamidet kapunk, kitermelés
 MS: 658 /M+H/⁺.

A kiindulási anyagként felhasznált 1-/tercier butoxi-
 karbonil/-N-[β -R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamoyl]-
 -L-hisztidint a következőképpen állítjuk elő:

3,0 g /12 millimól/ α -pivaloöl-metil/-hidrofahéj-sav /O 184 550 sz. európai szabadalmi leírás/ és 2,66 g /11 millimól/ L-hisztidin-metil-észter-dihidroklorid 340 ml dimetil-formamiddal képezett szuszpenziójához szobahőmérsékleten és nitrogén-atmoszférában 3,45 g /34 millimól/ trietil-amint és 4,58 g /12 millimól/ HBTU-t adunk. A reakcióelegyet 5 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd magavákuumban bepároljuk. A maradékot 500 ml etil-acetátban oldjuk és egymásután 100 ml vízzel, 3x100 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott sárgás nyersanyagot kovasavgélen kromatografáljuk és 95:5 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel /0,1 % ammóniát tartalmaz/ eluáljuk. Szintelen hab alakjában 3,6 g α -(3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamoil)-L-hisztidin-metil-észtert kapunk, MS: 399 $[M+H]^+$.

3,56 g /8,9 millimól/ α -(3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamoil)-L-hisztidin-metil-észter és 9,36 ml 1 n nátrium-hidroxid 50 ml metanollal képezett oldatát 15 órán szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet hidegen vákuumban bepároljuk. A maradékot 70 ml diexán és 30 ml víz elegyében oldjuk, szobahőmérsékleten 2,95 g /13,5 millimól/ di-tercier butil-dikarbonátot adunk hozzá és további 15 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióoldatot feldolgozás céljából vákuumban térfogatának kb. egyharmadára bepároljuk, majd 200 ml etil-acetáttal hígítjuk. A reakcióelegyhez 50 ml jégvizet adunk, a pH-t 2,5-re állítjuk be és a vizes fázist szilárd nátrium-kloriddal telítjük. A vizes fázist etil-acetáttal kétszer extraháljuk, az egyesített etil-acetátos fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A kapott nyers-

terméket kovesavgálen kromatografáljuk és 95:5 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel /0,1 % ecetsavat tartalmaz/ eluáljuk. Szintelen por alakjában 3,5 g 1-/tercier butoxikarbenil/-N- γ -[R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamoyl]-L-hisztidint kapunk. MS: 486 /M+H/⁺.

3. példa

3,45 g /5 millimól/ benzil- γ -[2S,3S/-4-ciklohexil-3- γ -[S/- α -[R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamoyl]-imidazol-4-propionamido]-2-hidroxi-butyl]-karbamát 50 ml metanollal képezett oldatához 0,57 g piridin-hidrokloridot adunk, majd 0,5 g 5 %-os palládium-észén katalizátor hozzáadása után 4 órán át hidrogénezzük. A katalizátort leesszük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Amorf szilárd anyag alakjában 3,25 g /S/-N- γ -[1S,2S/-3-amino-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-propyl]- α -[R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamoyl]-imidazol-4-propionamid-hidrokloridot kapunk. MS: 554 /M+H/⁺.

A kiindulási anyagként felhasználált benzil- γ -[2S,3S/-4-ciklohexil-3- γ -[S/- α -[R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamoyl]-imidazol-4-propionamido]-2-hidroxi-butyl]-karbamátot a következőképpen állítjuk elő:

11,9 g /29,7 millimól/ terciér butil- γ -[S/-3-amino-/S/-2-/tercier butil-dimetil-szilil-oxi/-1-/ciklohexil-metil/-propyl]-karbamátot /lásd 4 599 198 sz. USA szabadalmi leírás/ 150 ml dimetil-formamidben oldunk, 6,6 ml Münig-bázist adunk hozzá és 5 °C-ra hűtjük. Az elegyhez esen a hőmérsékleten 10 perc alatt 4,65 ml klór-hangyasav-benzil-észtert csepegtetünk, majd a reakcióelegyet egy órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet magasvákuumban bepároljuk, vissza üntjük és metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-kloridos extraktumokat

kálium-karbonát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 150 g kovássavgélén kromatografáljuk és metilén-klorid/hexán eleggyel eluáljuk. Olaj alakjában 11,05 g 3-benzil-1-tercier butil- $\square$ /18,28/-2-/tercier butil-dimetil-szililoxi/-1-/ciklohexil-metil/-propil $\square$ -dikarbanátot kapunk. 8,2 g /19,5 millimól 3-benzil-1-tercier butil $\square$ /18,28/-2-/tercier butil-dimetil-szililoxi/-1-/ciklohexil-metil/-propil $\square$ -dikarbanátot 100 ml metilén-kloridban oldunk, jégűtés közben 25 ml 90 %-os tri-fluor-ecetsavval elegyítjük és 4,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet jéges vízbe öntjük, nátrium-karbonát-oldattal meglugosítjuk és metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-klorides extraktumokat kálium-karbonát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot 100 g kovássavgélén kromatografáljuk és metilén-klorid/isopropanol eleggyel eluáljuk. Amorf szilárd anyag alakjában 4,95 g benzil- $\square$ /28,38/-3-amino-2-hidroxi-butil $\square$ -karbanátot kapunk. MS: 321 /M+H⁺.

A benzil- $\square$ /28,38/-3-amino-2-hidroxi-butil $\square$ -karbanátot 1-/tercier butoxikarbonil/-N- $\square$ /R/- α -/-3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamoid $\square$ -L-hisztidinnel reagáltatjuk, a Boc-védőcsoportot az imidazol-gyűrűről kálium-karbonáttal metanolban, a 2. példában ismertetett eljárással analóg módon lehasítjuk. Amorf szilárd anyag alakjában benzil- $\square$ /28,38/-4-ciklohexil-3- $\square$ /8/- α - $\square$ /R/- α -/-3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamoid $\square$ -imidazol-4-propionamid $\square$ -2-hidroxi-butil $\square$ -karbanátot kapunk. MS: 688 /M+H⁺.

4. példa

408 mg /0,565 millimól/ /S/-N- $\square$ /18,28/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-3-/2-oxo-1-pirrolidinil/-propil $\square$ - α - $\square$ /R/-

- α -/ β , β -dimetil-2-oxo-butil-hidrocinnamamidg/-3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamidot 5,5 ml metanolban oldunk, 23 mg kálium-karbonátot adunk hozzá és 5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet jeges vízbe öntjük és metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-kloridos extraktumokat kálium-karbonát felett szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot 35 g kovasavgélen kromatografáljuk és metilén-klorid/izopropanol eleggyel eluáljuk. Amorf szilárd anyag alakjában 280 mg /S/-N- $\square$ /1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-3-/2-oxo-1-pirrolidinil/-propilg/- α - $\square$ /R/- α -/ β , β -dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamidg/-imidazol-4-propionamidot kapunk. MS: 622 /M+H⁺.

A kiindulási anyagként felhasznált /S/-N- $\square$ /1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-3-/2-oxo-1-pirrolidinil/-propilg/- α -/ β , β -dimetil-2-oxo-butil-hidrocinnamamidg/-3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamidot a következőképpen állítjuk elő:

1,6 g /4,0 millimól/ terciér butil $\square$ /S/-3-amino-/S/-2-/tercier butil-dimetil-szililexi/-1-/ciklohexil-metil/-propilg/-karbonátot 20 ml dimetil-formamidban oldunk és az oldatot szobahőmérsékleten 1,12 ml trietil-amminnal és 0,68 g 4-bróm-vaajsav-etil-észterrel elegyítjük. A reakcióelegyet 3 órán át 95 °C-on keverjük, lehűtjük, majd jeges vízbe öntjük és metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-kloridos extraktumokat kálium-karbonát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot 20 g kovasavgélen kromatografáljuk és metilén-klorid/izopropanol eleggyel eluáljuk. Olaj alakjában 1,543 g terciér butil- $\square$ /1S,2S/-2-/tercier butil-dimetil-szi-

liloxi/-1-/ciklohexil-metil/-3- $\square$ -/etoxikarbonil/-propil $\square$ -
-amin $\square$ -propil $\square$ -karbamátot kapunk, amelyet a következő lépés-
ben további tisztítás nélkül használunk fel.

1,24 g /2,41 millimól/ tercier butil- $\square$ /1S,2S/-2-
-/tercier butil-dimetil-szililoxi/-1-/ciklohexil-metil/-3-
- $\square$ 3-/etoxikarbonil/-propil $\square$ -amin $\square$ -propil $\square$ -karbamátot
15 ml etanolban oldunk és 5,0 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldattal
elegyítjük. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten ke-
verjük, majd vissza öntjük, ecetsavval pH 4,5 értékre savanyít-
juk és metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-kloridos
extraktumokat magnézium-szulfát felett szűritjük és vákuumban
bepároljuk. A maradékot 15 g kovasavgélen kromatografáljuk és
metilén-klorid/metanol eleggyel eludljuk. Sűrű olaj alakjában
687 mg 4- $\square$ /2S,3S/-3-/1-tercier butoxiformamido/-2-/tercier
butoxi-dimetil-szililoxi/-3-/ciklohexil-metil/-propil $\square$ -amin $\square$ -
-vajsavat kapunk, amelyet a következő lépésben közvetlenül
használunk fel.

0,6 g /1,23 millimól/ 4- $\square$ /2S,3S/-3-/1-tercier bu-
toxi-dimetil-szililoxi/-3-/ciklohexil-metil/-propil $\square$ -amin $\square$ -
-vajsavat 2 ml metilén-kloridban oldunk és -20 °C-on 285 mg
EDC és 200 mg HOBt 13 ml metilén-kloriddal képezett oldatához
csepegtetjük. A reakcióelegyet 15 perc alatt szobahőmérséklet-
re hagyjuk felmelegedni, majd 17 órán át ezen a hőmérsékleten
keverjük, vissza öntjük és metilén-kloriddal extraháljuk. A
metilén-kloridos extraktumokat magnézium-szulfát felett szű-
ritjük, vákuumban bepároljuk. A maradékot 10 g kovasavgélen
kromatografáljuk és metilén-klorid/izopropanol eleggyel elu-
áljuk. Olaj alakjában 480 mg tercier butil- $\square$ /1S,2S/-2-/ter-
cier butil-dimetilszililoxi/-1-/ciklohexil-metil/-3-/2-oxo-1-

-pirrelidinil/-propil]-karbamátot kapunk, amelyet a következő lépésben közvetlenül használunk fel.

0,62 g /1,28 millimól/ tercier butil- χ /1S,2S/-2-
-/tercier butil-dimetil-szililoxi/-1-/ciklohexil-metil/-3-/2-
-oxo-1-pirrelidinil/-propil]-karbamátot polipropilénből készi-
tett berendezésben 9 ml acetonitrilben oldunk és szobahőmér-
sékleten 1,2 ml 40 %-os vizes fluor-hidrogénssavval elegyítjük.
A reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, 2 n
nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük és metilén-kloriddal
extraháljuk. A metilén-klorides extraktumokat magnézium-szul-
fát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Olaj alakjában
434 mg tercier butil- χ /1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-
-3-/2-oxo-1-pirrelidinil/-propil]-karbamátot kapunk, amelyet a
következő lépésben közvetlenül használunk fel.

0,41 g /1,16 millimól/ tercier butil- χ /1S,2S/-1-/cik-
lohexil-metil/-2-hidroxil-3-/2-oxo-1-pirrelidinil/-propil]-kar-
bamátot 5 ml metilén-kloridban oldunk és 0 °C-on 1,5 ml 90 %-os
trifluor-ecetsavval elegyítjük és 5 órán át szobahőmérsékleten
keverjük. A reakcióelegyet lassan 2 n nátrium-karbonát-oldatba
csöpegtetjük, 3 n nátrium-hidroxid-oldattal elegyítjük és me-
tilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-klorides extraktumokat
kálium-karbonát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Olaj
alakjában 249 mg 1- χ /2S,3S/-3-amino-4-ciklohexil-2-hidroxil-
-butil]-2-pirrelidinont kapunk. MS: 255 /M+H⁺.

220 mg /0,865 millimól/ 1- χ /2S,3S/-3-amino-4-ciklo-
hexil-2-hidroxil-butil]-2-pirrelidinont és 300 mg /0,618 milli-
mól 1-/tercier butoxikarbonil/-N- χ /R/- χ -/3,3-dimetil-2-oxo-
-butil/-hidrocinnamoil]-L-hisztidint 5 ml metilén-kloridban
oldunk, az oldatot -20 °C-ra hűtjük és 0,16 ml N,N-diisopropil-
-etil-aminnal és 0,12 ml dietil-cian-foszfonáttal elegyítjük.

A reakcióelegyet 19 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd jég és hig nátrium-hidrogén-karbonát-oldat elegyébe öntjük. Az elegyet metilén-kloriddal extraháljuk, az extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 5 g kevasavgélon kromatografáljuk és etilén-klorid/isopropenol eleggyel eluáljuk. Sárga hab alakjában 430 g /S/-N- $\square$ /18,28/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-3-/2-oxo-1-pirrolidinil/-propil $\square$ - $\square$ - $\square$ /R/- $\square$ - $\square$ /3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid $\square$ -3-tercier butoxikarbenil-4-propionamidot kapunk, amelyet a következő lépésben közvetlenül felhasználunk.

5. példa

A 4. példában ismertetett eljárással analóg módon /S/-N- $\square$ /18,28/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-3-/2-oxo-1-piperidinil/-propil $\square$ - $\square$ - $\square$ /R/- $\square$ - $\square$ /3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid $\square$ -3-tercier butoxikarbenil-imidaszol-4-propionamidot metanolban kálium-karbonáttal kezelünk. A szilárd anyag alakjában /S/-N- $\square$ /18,28/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-3-/2-oxo-piperidinil/-propil $\square$ - $\square$ - $\square$ /R/- $\square$ - $\square$ /3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid $\square$ -imidaszol-4-propionamidot kapunk. MS: 636 /N+H⁺.

A kiindulási anyagként felhasznált /S/-N- $\square$ /18,28/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-3-/2-oxo-1-piperidinil/-propil $\square$ - $\square$ - $\square$ /R/- $\square$ - $\square$ /3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid $\square$ -3-tercier butoxikarbenil-imidaszol-4-propionamidot a 4. példában ismertetett eljárással analóg módon, terciér butil- $\square$ /S/-3-amino-/S/-2-/tercier butil-dimetil-szililoxil/-1-/ciklohexil-metil/-propil $\square$ -karbamáttól állítjuk elő, azsal a változtatással, hogy ezt a vegyületet 4-bróm-vejnsav-etil-észter helyett 3-bróm-valeriansav-etil-észterrel reagáltatjuk.

A 4. példában ismertetett eljárással analóg módon az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

/S/-N- $\left[\begin{array}{l} \text{1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-3-} \\ \text{-/fenil-szulfenil/-propil-} \end{array} \right]$ -amino- $\left[\begin{array}{l} \text{-propil-} \\ \text{-} \end{array} \right]$ - $\left[\begin{array}{l} \text{R/-} \\ \text{-} \end{array} \right]$ - $\left[\begin{array}{l} \text{-} \\ \text{-} \end{array} \right]$ -3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamido-3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamidból kiindulva /S/-N- $\left[\begin{array}{l} \text{1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-3-} \\ \text{-/fenil-szulfenil/-propil-} \end{array} \right]$ -amino- $\left[\begin{array}{l} \text{-propil-} \\ \text{-} \end{array} \right]$ - $\left[\begin{array}{l} \text{R/-} \\ \text{-} \end{array} \right]$ - $\left[\begin{array}{l} \text{-} \\ \text{-} \end{array} \right]$ -3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamido-3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamidot, amorf szilárd anyag, MS: 750 /M+H/⁺;

/S/-N- $\left[\begin{array}{l} \text{1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-3-} \\ \text{-/6-/2-oxo-1-benzimidazolidinil/-hexil-} \end{array} \right]$ -amino- $\left[\begin{array}{l} \text{-propil-} \\ \text{-} \end{array} \right]$ - $\left[\begin{array}{l} \text{R/-} \\ \text{-} \end{array} \right]$ - $\left[\begin{array}{l} \text{-} \\ \text{-} \end{array} \right]$ -3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamido-3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamidból kiindulva /S/-N- $\left[\begin{array}{l} \text{1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-3-} \\ \text{-/6-/2-oxo-1-benzimidazolidinil/-hexil-} \end{array} \right]$ -amino- $\left[\begin{array}{l} \text{-propil-} \\ \text{-} \end{array} \right]$ - $\left[\begin{array}{l} \text{R/-} \\ \text{-} \end{array} \right]$ - $\left[\begin{array}{l} \text{-} \\ \text{-} \end{array} \right]$ -3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamido-3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamidot, amorf szilárd anyag, MS: 784 /M+H/⁺; 6s

/S/-N- $\left[\begin{array}{l} \text{1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-3-} \\ \text{-/4-/2-etoxi-etoxi/-fenetil-} \end{array} \right]$ -metil-amino- $\left[\begin{array}{l} \text{-propil-} \\ \text{-} \end{array} \right]$ - $\left[\begin{array}{l} \text{R/-} \\ \text{-} \end{array} \right]$ - $\left[\begin{array}{l} \text{-} \\ \text{-} \end{array} \right]$ -3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamido-3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamidból kiindulva /S/R=2:1/-N- $\left[\begin{array}{l} \text{1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-3-} \\ \text{-/4-/2-etoxi-etoxi/-fenetil-} \end{array} \right]$ -metil-amino- $\left[\begin{array}{l} \text{-propil-} \\ \text{-} \end{array} \right]$ - $\left[\begin{array}{l} \text{R/-} \\ \text{-} \end{array} \right]$ - $\left[\begin{array}{l} \text{-} \\ \text{-} \end{array} \right]$ -3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamido-3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamid-dihidrokloridot, amorf szilárd anyag, MS: 760 /M+H/⁺

állítunk elő.

A kiindulási anyagként felhasznált propionamidokat a következőképpen állítjuk elő:

/S/-N-[-/18,2S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-3-[-metil-[-3-
-/fenil-szulfonil/-propil]-amino]-propil]- α -[-/R/- α -/3,3-
-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid]-3-tercier butoxikar-
bonil-imidasol-4-propionamid előállítás

A fenti vegyületet az 1. és 2. példában ismertetett eljárással analóg módon terciér butil-[-/18,2R:S=9:1/-1-/ciklohexil-metil/-2,3-epoxi-propil]-karbamát és N-metil-3-/fenil-szulfonil/-propil-amin reakciójával, a Boc-védőcsoport metilén-kloridban végzett trifluor-ecetsavas /90 %-os/ lehasításával, majd a kapott /2S,3S/-3-amino-4-ciklohexil-1-[-metil-[-3-
-/fenilszulfonil/-propil]-amino]-2-butanol és 1-/tercier butoxikarbonil/-N-[-/R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamoid]-L-hisztidin reakciójával állítjuk elő.

/S/-N-[-/18,2S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-3-[-metil-[-6-
-/2-oxo-1-benzimidazolidinil/-hexil]-amino]-propil]- α -[-/R/-
- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid]-3-tercier
butoxikarbonil-imidasol-4-propionamid előállítás

A fenti vegyületet az 1. és 2. példában ismertetett eljárással analóg módon terciér butil-[-/18,2R:S=9:1/-1-/ciklohexil-metil/-2,3-epoxi-propil]-karbamát és 1-[-6-[-metil-amino/-hexil]-2-benzimidazolinon reakciójával, a Boc-védőcsoport metilénkloridban 90 %-os trifluor-ecetsavval végzett lehasításával, majd a kapott 1-[-6-[-/2S,3S/-3-amino-2-hidroxil-4-ciklohexil-butil]-metil-amino]-hexil]-2-benzimidazolinon és 1-/tercier butoxikarbonil/-N-[-/R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamoid]-L-hisztidin reakciójával állítjuk elő.

/8/-N-[18,2S/-1-/ciklohexil-metil/-3-[4-/2-etoxi-etoxi/-
-fenetil]-metil-amin]-propil]- α -[18/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-
-butil/-hidrocinnamamid]-3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-
-propionamid előállítás

A fenti vegyületet szintén az 1. és 2. példában ismer-
tetett eljárással analóg módon, terciér butil-[18,2R:S-9:1/-
-1-/ciklohexil-metil/-2,3-epoxi-propil]-karbonát és 4-/2-etoxi-
-etoxi/-N-metil-fenetilamin reakciójával, a Boc-védőcsoport 1 n
sósavval dioxánban végzett lehasításával, majd a kapott /2S,3S/-
-3-amino-4-ciklohexil-1-[4-/2-etoxi-etoxi/-fenetil]-metil-
-amin]-2-butanol és 1-/tercier butoxikarbonil/-N-[18/- α -/3,3-
-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid]-L-hisztidin reakciójával
állítjuk elő.

A kiindulási anyagként felhasznált aminokat a követke-
zőképpen állítjuk elő:

N-metil-3-/fenilszulfonil/-propil-amin előállítás

25,5 g /71,9 millimól/ 3-/fenilszulfonil/-1-propanol-
-4-metilbenzolszulfonátot H_2O . Feng és tsai: Can. J. Chem.
57, 1206 /1979/ 45 ml metil-aminben oldunk és 24 órán át
80 °C-on és 1000 kPa nyomáson keverjük. A metil-amint vákuumban
eltávolítjuk, a maradékot jeges vízbe öntjük és metilén-klorid-
dal extraháljuk. A metilén-kloridos extraktumokat kálium-kar-
bonát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Olaj alakjában
14,1 g N-metil-3-/fenilszulfonil/-propil-amint kapunk,
MS: 214 /M+H/⁺.

4-/2-etoxi-etoxi/-N-metil-fenetilamin előállítás

90,12 g /1 mól/ 2-etoxi-etanol 1,3 liter piridinnel ké-
pezett oldatát 0-5 °C-on 15 perc alatt 114,5 g /1 mól/ metán-

szulfonilkloriddal elegyítjük. A reakcióelegyet 2 órán át a fenti hőmérsékleten keverjük, majd magasvákuumban bepároljuk. A maradékot 1 liter etil-acetátban felveszük, a szerves oldatot 2 n sósavval és vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A kapott metánszulfonsav-2-etoxi-etil-észter a következő lépésnél további tisztítás nélkül használjuk fel.

3,06 g 55 %-os olajos nátrium-hidrid-diszperziót hexánal mosunk és 85 ml dimetil-formamidot rétegezünk föléje. Jég-hűtés közben 17,0 g /71,6 millimól/ tercier butil-/4-hidroxi-fenetil/-karbamátot [lásd P. Rocchiccioli és tsai: Tetrahedron 34, 2917 /1978/] adunk hozzá és a reakcióelegyet 15 percen át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet 0 °C-ra hűtjük, majd 12,04 g /71,6 millimól/ metánszulfonsav-2-etoxi-etilészter 85 ml dimetil-formamiddal képezett oldatát csapogatjuk 10 perc alatt hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük, majd jéges vízbe öntjük és metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-kloridra extraktumot magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot 240 g kovasavgélen kromatografáljuk és hexán/etil-acetát eleggyel eluáljuk. Éter-hexán elegyből történő átkristályosítás után 19,1 g tercier butil-/4-/2-etoxi-etoxi/-fenetil/-karbamátot kapunk, op.: 56-57 °C.

3,2 g 55 %-os olajos nátrium-hidrid-diszperziót hexánal mosunk és 190 ml dimetil-formamidot rétegezünk föléje. Ezután jég-hűtés és keverés közben 19,0 g /61,6 millimól/ szilárd tercier butil-/4-/2-etoxi-etoxi/-fenetil/-karbamátot adunk hozzá és a reakcióelegyet 15 percen át szobahőmérsékleten keverjük, majd 5,7 ml metil-jodid 10 ml dimetil-formamiddal

képezett oldatát 5 perc alatt hozzácsépegtetjük. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, jeges vízbe öntjük és metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-kloridos extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot 240 g kovasavgélen kromatografáljuk és hexán/etil-acetát eleggyel eluáljuk. Olaj alakjában 19,5 g tercier butil- α -[4-/2-etoxi-etoxi/-fenetil]-metil-karbamátot kapunk, amelyet a következő lépésben közvetlenül használunk fel.

17,06 g /55,4 millimól/ tercier butil- α -[4-/2-etoxi-etoxi/-fenetil]-metil-karbamátot 350 ml diokszánban oldunk, 66,4 ml 1 n sósavval elegyítünk és a reakcióelegyet 2 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd bepároljuk. A maradékot ammóniával meglugosítjuk és 4:1 arányú metilén-klorid/izopropanol eleggyel extraháljuk. A szerves extraktumokat kálium-karbonát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Olaj alakjában 12,1 g 4-/2-etoxi-etoxi/-N-metil-fenetil-amint kapunk, MS: 180 / $\text{N-C}_2\text{H}_5\text{N}^+$.

7. példa

170 mg /0,74 millimól/ α , β -[α S, β S]- β -amino- α -[isopropil-amino/-metil]-ciklohexil-propanol, 796 mg /1,64 millimól/ 1-/tercier butoxi-karbonil/-N-[R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamoil]-L-hisztidin, 0,46 ml /3,28 millimól/ trietil-amin, 417 mg BOPC és 20 ml metilén-klorid elegyét 2 napon át szobahőmérsékleten argon-atmoszférában keverjük. A reakcióelegyet szárazra pároljuk, a maradékot 20 ml etanolban oldjuk, 20 mg kálium-karbonátot adunk hozzá és az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet szárazra

pároljuk, majd a maradékot 50 g kovasavgélen kromatografáljuk és 14:1:0,1 arányú metilén-klorid/metanol/ammónia eleggyel eluáljuk. Peralakú szilárd anyag alakjában 80 mg /S/-N-[1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-3-[S/- α -[R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid]-N-isopropil-imidazol-4-propionamid]-2-hidroxipropil]- α -[R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil]-hidrocinnamamid/-imidazol-4-propionamidot [MS: 963 /M+H/⁺] és hab alakjában 270 mg /RS/-N-[1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxipropil-3-/isopropil-amino/-propil]- α -[R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid]-imidazol-4-propionamidot [MS: 596 /M+H/⁺] kapunk.

A kiindulási anyagként felhasználált [α S, β S]- β -amino- α -[isopropil-amino/-metil]-ciklohexil-prepanolt a következőképpen állítjuk elő:

1,0 g /3,7 millimól/ tercier butil-[1S,2R:S=9:1/-1-/ciklohexil-metil-2,3-epoxipropil]-karbamát, 10 ml metanol és 1,0 ml isopropil-amin elegyét szobahőmérsékleten 2 napon át keverjük. A reakcióelegyet szárastra pároljuk, a maradékot 20 ml 3,6 n dioxánes hidrogén-kloriddal elegyítjük és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán át állni hagyjuk. Az oldószert eltávolítjuk, a maradékot 50 g kovasavgélen kromatografáljuk és 50:10:1 arányú metilén-klorid/metanol/ammónia eleggyel eluáljuk. Olaj alakjában 570 mg [α S, β S]- β -amino- α -[isopropil-amino/-metil]-ciklohexil-prepanolt kapunk, MS: 229 /M+H/⁺.

A fenti eljárással analóg módon tercier butil-[1S,2R:S=9:1/-1-/ciklohexil-metil/-2,3-epoxipropil]-karbamát és metil-amin reakciójával [α S, β S]- β -amino- α -[metil-amino/-metil]-ciklohexil-prepanolt állítunk elő, MS: 201 /M+H/⁺.

8. példán

100 mg /0,168 millimól/ /RS/-N- γ /18,28/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-3-/isopropil-amino/-propil γ - α - γ /R/- α -/ β , β -dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamid γ -imidazol-4-propionamid, 10 ml metanol és 1 ml trietil-amin elegyítés 100 mg /Boc/₂O-t adunk és a reakcióelegyet egy éjjelen át állni hagyjuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot 30 g kovasavgélen kromatografáljuk és 14:1:0,1 arányú metilén-klorid/metanol/-ammónia eleggyel eluáljuk. A nyersanyag 88 mg/ éter-hexán elegyből történő kristályosítása után fehér szilárd anyag alakjában 62 mg tercier butil- γ /28,38/-4-/ciklohexil-3- γ /R/-2- γ /8/- α -/ β , β -dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamid γ -3-/imidazol-4-il/-propionamid γ -2-hidroxil-butyl γ -isopropil-karbanátot kapunk, op.: 81 °C, MS: 696 /M+H⁺.

9. példán

100 mg /0,168 millimól/ /RS/-N- γ /18,28/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-3-/isopropil-amino/-propil γ - α - γ /R/- α -/ β , β -dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamid γ -imidazol-4-propionamid, 10 ml tetrahidrofuran, 1 ml trietil-amin és 0,063 ml /0,5 millimól/ kapreonsav-klorid elegyét szobahőmérsékleten egy éjjelen át állni hagyjuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és etil-acetáttal háromszor extraháljuk. A szerves extraktumokat 2 n nátrium-hidrogén-karbanát-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 30 g kovasavgélen kromatografáljuk és 20:1:0,1 arányú metilén-klorid/metanol/ammónia eleggyel eluáljuk. Hab alakjában 57 mg /RS/- γ /18,28/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-3-N-isopropil-hexánamid γ - α - γ /R/- α -/ β , β -dimetil-2-oxo-butyl/-

-hidrocinnamamid γ -imidazol-4-propionamidet kapunk. MS: 694 /M+H/⁺.

10. példa

A 7. példában ismertetett eljárással analóg módon α , β γ - β -amino- α -[metil-amino/-metil]-ciklohexil-propionel és 1-/tercier butoxi-karbenil/-N-[R/- α -/3,3-dimetil-2-exo-butyl/-hidrocinnamoid γ -L-hisztidin reakciójával, majd a Boc-védőcsoport metanolban kálium-karbonáttal történő lebontásával polárisabb komponensként /S/-N-[1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-3-[S/-1-[S/- α -/3,3-dimetil-2-exo-butyl/-hidrocinnamamid γ -2-imidazol-4-il-etil]-metil-amino γ -propil]- α -[R/- α -/3,3-dimetil-2-exo-butyl/-hidrocinnamamid γ -imidazol-4-propionamidet 118 °C-on olvadó fehér szilárd anyag, MS: 935 /M+H/⁺] továbbá kevésbé poláris komponensként /RS/-N-[1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-3-/metil-amino/-propil]- α -[R/- α -/3,3-dimetil-2-exo-butyl/-hidrocinnamamid γ -imidazol-4-propionamidet állítunk elő.

11. példa

120 mg /0,2 millimól/ /RS/-N-[1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-3-/metil-amino/-propil]- α -[R/- α -/3,3-dimetil-2-exo-butyl/-hidrocinnamamid γ -imidazol-4-propionamidet a 7. példában ismertetett eljárással analóg módon 1-/tercier butoxikarbenil/-N-/tercier butoxikarbenil/-L-hisztidinnel reagáltatunk. A reakcióelegyet bepároljuk és a maradékot 20 ml 3,6 n dioxánes hidrogén-kloridban szobahőmérsékleten 2 óráig állni hagyjuk. A reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot a 9. példában ismertetett eljárással analóg módon hidrénsavkloridval reagáltatjuk. A kapott nyersanyagot 30 g

kovacsavágáson kromatografáljuk és 140:1:0,1 arányú metilén-klorid/metanol/-ammónia eleggyel eluáljuk. A kapott nyereseményeket /77 mg/ metilén-klorid és hexán elegyből kristályosítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában /S/-H-[1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-3-[S/-3-/imidazol-4-il/-2-hidrocinnamamid]-H-metil-propionamid]-propil]- α -[R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamid]-imidazol-4-propionamidet kapunk. Op.: 109 °C. MS: 837 /M+H/⁺.

12. példa

A 7. példában ismertetett eljárással analóg módon [2S,3S]- β -amino- α -[metil-amino/-metil]-ciklohexil-propanol és 1-/tercier butoxikarbonil/-H-/tercier butoxikarbonil/-L-hisztidin reakciójával, majd a Boc-védőcsoport lehasításával fehér szilárd anyag alakjában terciar butil-[S/-1-[2S,3S/-4-ciklohexil-3-[S/-2-/1-tercier butoxiferramid/-2-imidazol-4-il-propionamid]-butil]-karbamoil]-2-imidazol-4-il-etil]-karbamátot [MS: 675 /M+H/⁺] és hab alakjában terciar butil-[S/-1-[1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-3-/metil-amino/-propil]-karbamoil]-2-imidazol-4-il-etil]-karbamátot [MS: 537 /M+H/⁺] állítunk elő.

13. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon terciar butil-[S/-1-[1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-3-/metil-amino/-propil]-karbamoil]-2-imidazol-4-il-etil]-karbamát és Boc-Phe-OH reakciójával terciar butil-[S/- α -[2S,3S/-3-[S/-2-[S/- α -/tercier butoxiferramid/-hidrocinnamamid]-3-imidazol-4-il-propionamid]-4-ciklohexil-2-hidroxi-butyl]-metil-karbamoil]-fenetil]-karbamátot állítunk elő, fehér szilárd anyag, MS: 832 /M+H/⁺.

14. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon tercier butil- $\left[\begin{array}{c} /S/-1- \\ \left[\begin{array}{c} /2S,3S/-4- \\ ciklohexil-3- \\ \left[\begin{array}{c} /S/-2- \\ /1-ter- \\ oier\ butoxiformamido/-2-imidazol-4-il-propionamid\end{array} \right] \end{array} \right] \end{array} \right]$ -butil- $\left[\begin{array}{c} /S/-2- \\ /1-ter- \\ oier\ butoxiformamido/-2-imidazol-4-il-etil/-karbamátból\ a\ Boc-védőcsoportet\ lehasítjuk,\ a\ kapott\ terméket\ Boc-Pha-OH-al\ reagáltatjuk\ és\ ily\ módon\ fehér\ szilárd\ anyag\ alakjában\ tercier\ butil- \\ \left[\begin{array}{c} /S/- \\ -\alpha- \\ \left[\begin{array}{c} /S/-1- \\ \left[\begin{array}{c} /1S,2S/-3- \\ \left[\begin{array}{c} /S/-1- \\ /S/-\alpha- \\ /1-tercier\ butoxiformamido/-hidrocinnamamid\end{array} \right] \end{array} \right] \end{array} \right] \end{array} \right]$ -etil- $\left[\begin{array}{c} /S/-1- \\ /S/-\alpha- \\ /1-tercier\ butoxiformamido/-hidrocinnamamid\end{array} \right]$ -2-imidazol-4-il-etil- $\left[\begin{array}{c} /S/-1- \\ /S/-\alpha- \\ /1-tercier\ butoxiformamido/-hidrocinnamamid\end{array} \right]$ -karbamátot állítunk elő, MS: 969 /M+H/⁺.

15. példa

50 mg /0,08 millimól/ $\left[\begin{array}{c} /S/-H- \\ \left[\begin{array}{c} /1S,2S/-3-amino-1- \\ ciklohexil-metil/-2-hidroxi-propil\end{array} \right] \end{array} \right]$ - $\left[\begin{array}{c} /R/-\alpha- \\ /3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamid\end{array} \right]$ -imidazol-4-propionamid-hidrokloridot és 1,5 g /10 millimól/ ftálsavanhidridet 15 ml acetónitrilben szuszpendálunk és egy éjjelen át vízszfalyatós hűtő alkalmazása mellett fenzaljuk. A reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk, a maradékot 10 g kovanavágólon kromatografáljuk és metilén-klorid, metanol és ammónia elegyével eluáljuk. 31 mg $\left[\begin{array}{c} /S/-H- \\ \left[\begin{array}{c} /1S,2S/-1- \\ ciklohexil-metil/-2-hidroxi-3-ftálimido-propil\end{array} \right] \end{array} \right]$ - $\left[\begin{array}{c} /R/-\alpha- \\ /3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamid\end{array} \right]$ -imidazol-4-propionamidet kapunk. MS: 684 /M+H/⁺.

16. példa

A 4. példában ismertetett eljárással analóg módon $\left[\begin{array}{c} /S/- \\ -H- \\ \left[\begin{array}{c} /1S,2RS/-1- \\ ciklohexil-metil/-2-hidroxi-3-nitro-propil\end{array} \right] \end{array} \right]$ - $\left[\begin{array}{c} /R/-\alpha- \\ /3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamid\end{array} \right]$ -imidazol-4-propionamidet kapunk. MS: 684 /M+H/⁺.

- α -[R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamido]-3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamidból a Boc-védőcsoportot metanolban kálium-karbonáttal lehasítjuk, majd a nyersterméket 50 g kovasavgélen végzett kromatografálással és 200:10:1 arányú metilén-klorid/metanol/ammónia eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. A két epimer /S/-N-[1S,2S vagy R]-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-3-nitro-propil]- α -[R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamido]-imidazol-4-propionamidot és /S/-N-[1S,2R vagy S]-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-3-nitro-propil]- α -[R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamido]-imidazol-4-propionamidot kapjuk. Mindkét termék habzerű, MS /mindkét esetben/: 584 /M+H⁺.

A kiindulási anyagként felhasznált /S/-N-[1S,2RS/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-3-nitro-propil]- α -[R/- α -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamido]-3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamidot a következőképpen állítjuk elő:

0,40 ml /7,5 millimól/ nitro-metán és 5 ml tetrahidrofuran elegyéhez 306,8 g 65 %-os olajos nátrium-hidrid-diszperziót adunk és a reakcióelegyet egy órán át 50 °C-on állni hagyjuk. Az elegyet -78 °C-ra hűtjük, majd 383 mg /1,5 millimól/ 2-tercier butoxikarbonilamino-3/S/-ciklohexil-propilaldehyd és 5 ml tetrahidrofuran oldatát csepegtetjük hozzá. A hűtőfürdőt eltávolítjuk és az elegyet 3 órán át állni hagyjuk, majd jégre öntjük és 3x120 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátes extraktumokat 60 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnésium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A nyersterméket /390 mg/ 35 g kovasavgélen kromatografáljuk és toluol/etil-acetát eleggyel eluáljuk. Olaj alakjában

170 mg tercier butil- $\text{[1S,2RS/-1-/ciklohexil-metil]-3-hidroxi-3-nitro-propil-karbamát}$ ot kapunk, MS: 317 $/M+H^+$.

A 7. példában ismertetett eljárással analóg módon tercier butil- $\text{[1S,2RS/-1-/ciklohexil-metil]-2-hidroxi-3-nitro-propil-karbamát}$ ból a Boc-védőcsoportot dioxános hidrogén-kloriddal lehasítjuk, majd a közbeneső termékként keletkező $\text{[1S,2RS/-2-amino-1-/ciklohexil-metil/-4-nitro-bután-3-olt 1-/tercier butoxikarbonil/-N-[R/-\alpha-/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamoil]-1-hisztidinnel}$ reagáltatva $/S/-N-[1S,2RS/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-3-nitro-propil]-\alpha-[R/-\alpha-/3,3-dimetil-2-oxo-butil]-hidrocinnamamido/-3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamid$ ot állítunk elő, amelyet a következő lépésben közvetlenül felhasználunk.

17. példa

A tercier butil- $\text{[S/-\alpha-[S/-1-[1S,2S/-3-[S/-1-[S/-\alpha-/1-tercier butoxiformamido/-hidrocinnamamido]-2-imidazol-4-il-etil]-metil-karbamoil]-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-propil]-karbamoil]-2-imidazol-4-il-etil]-karbamoil]-fenetil]-karbamát}$ sterilreszűrt vizes oldatát melegítés közben fenol konzerválószerrel tartalmazó steril zselatin-oldattal aszeptikus körülmények között olyan arányban elegyítjük, hogy 1,0 ml oldat összetétele az alábbi legyen:

KomponensMennyiség

tercier butil- $\left[\begin{array}{c} /S/-\alpha- \\ /S/-1- \\ /1S,2S/-3- \\ /S/-1- \\ /S/-\alpha- \\ /1- \end{array} \right]$ -tercier butoxifermamide/- -hidrocinnamamide $\left[\begin{array}{c} /2- \\ imidazol-4- \\ il-etil \end{array} \right]$ -etil- -karbamoyl $\left[\begin{array}{c} /1- \\ ciklohexil-etil- \\ /2- \end{array} \right]$ -hidroxipropil $\left[\begin{array}{c} /- \\ /2- \\ imidazol-4- \\ il-etil \end{array} \right]$ -karbamoyl $\left[\begin{array}{c} /- \\ fenetil- \\ /- \end{array} \right]$ -karbamát	3,0 mg
Zsöletin	150,0 mg
Fenol	4,7 mg
Desztillált vízzel feltöltve	1,0 ml-re

A kapott keveréket aseptikus körülmények között
1,0 ml-re töltjük fel.

18. példa

5 mg terciar butil- $\left[\begin{array}{c} /S/-\alpha- \\ /S/-1- \\ /1S,2S/-3- \\ /S/-1- \\ /S/-\alpha- \\ /1- \end{array} \right]$ -tercier butoxifermamide/-hidrocinnamamide $\left[\begin{array}{c} /2- \\ imidazol-4- \\ il-etil \end{array} \right]$ -etil-karbamoyl $\left[\begin{array}{c} /1- \\ ciklohexil-etil- \\ /2- \end{array} \right]$ -hidroxipropil $\left[\begin{array}{c} /- \\ /2- \\ imidazol-4- \\ il-etil \end{array} \right]$ -karbamoyl $\left[\begin{array}{c} /- \\ fenetil- \\ /- \end{array} \right]$ -karbamátot 20 mg mannit 1 ml vízzel készített oldatában oldunk. Az oldatot sterilre szűrjük, majd aseptikus körülmények között 2 ml-es ampullákba töltjük, mélyhűtésnek vetjük alá és liofilizáljuk. A liofilizátumot felhasználás előtt 1 ml desztillált vízben vagy 1 ml fiziológiai konyhasó-oldatban oldjuk. Az oldatot intramuszkulárisan vagy intravénásan alkalmazzuk. A készítményt kettősfali fecskendő ampullákba is tölthetjük.

19. példa

3,5 mg Myglyol 812 és 0,08 g benzil-alkohol elegyében
500 mg finomra őrült /5,0 μ m/ terciar butil- $\left[\begin{array}{c} /S/-\alpha- \\ /S/-1- \\ /1S,2S/-3- \\ /S/-1- \\ /S/-\alpha- \\ /1- \end{array} \right]$ -tercier butoxifermamide/-hidrocinnamamide $\left[\begin{array}{c} /2- \\ imidazol-4- \\ il-etil \end{array} \right]$ -etil-karbamoyl $\left[\begin{array}{c} /1- \\ ciklohexil-etil- \\ /2- \end{array} \right]$ -hidroxipropil $\left[\begin{array}{c} /- \\ /2- \\ imidazol-4- \\ il-etil \end{array} \right]$ -karbamoyl $\left[\begin{array}{c} /- \\ fenetil- \\ /- \end{array} \right]$ -karbamátot 20 mg mannit 1 ml vízzel készített oldatában oldunk. Az oldatot sterilre szűrjük, majd aseptikus körülmények között 2 ml-es ampullákba töltjük, mélyhűtésnek vetjük alá és liofilizáljuk. A liofilizátumot felhasználás előtt 1 ml desztillált vízben vagy 1 ml fiziológiai konyhasó-oldatban oldjuk. Az oldatot intramuszkulárisan vagy intravénásan alkalmazzuk. A készítményt kettősfali fecskendő ampullákba is tölthetjük.

20. D6148

tercier butil- α -[2S,3S]-3-[1S]-2-[1S]- α -1-ter-
cier butoxiformamide/-hidrocinnamamide-3-imidasol-4-il-pre-

pionamid-4-ciklohexil-2-hidroxi-butil-7-metil-karbamoil-
-fenetil-7-karbamat és

/S/-N-[-/1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-3-ftálinide-
-propil-7- α -[-/R/- α -/3,3-dimetil-2-exo-butil/-hidrocinnam-
amid-7-imidazol-4-propionamid.

Szabaddalmi igénypontok

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

- R^1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;
- R^2 jelentése etil-, propil-, izopropil-, imidazol-2-il-, imidazol-4-il-, pirazol-3-il-, tiazol-4-il-, tien-2-il-,
 etoxikarbonil-, tercier^{butil-}karbonil-metil-, benziloxikarbonil-
 -metil- vagy tercier butoxycsoport;
- R^3 jelentése izobutil-, ciklohexil-metil- vagy benzilcsoport;
- R^4 jelentése nitro- vagy aminocsoport vagy $-N/R^5//R^6/$ általános képletű csoport és
- A jelentése valamely /a/ vagy /b/ általános képletű csoport;
- R^5 jelentése alkil-, alkoxi-alkil- vagy adott esetben helyettesített fenil-, fenil-alkil- vagy fenilsulfenil-alkil-csoport és
- R^6 jelentése alkil-, alkoxi-alkil-, adott esetben helyettesített fenil-, fenil-alkil- vagy fenilsulfenil-alkil-csoport, alkanoil-, alkoxikarbonil-, aralkoxikarbonil-csoport, adott esetben helyettesített benzimidazolil-csoport vagy valamely adott esetben acilezett aminosav vagy adott esetben acilezett dipeptid maradéka; vagy
- R^5 és R^6 a szomszédos nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5- vagy 6-tagú laktámmal vagy 5- vagy 6-tagú imidéz képesnek assal a feltétellel, hogy amennyiben R^6 jelentése alkanoil-, alkoxikarbonil- vagy aralkoxikarbonilcsoport, vagy A nem képviselhet /b/ általános képletű csoportot;
- a szaggatott vonal további köztét jelent;
- R^7 jelentése fenil-, helyettesített fenil-, benzil- vagy naftilcsoport és

- R⁸** jelentése hidrogénatom, alkoxikarbonil-alkil-, alkilkarbonil-alkil-, cikloalkilkarbonil-alkil-, heterociklo-alkilkarbonil-alkil-, arilkarbonil-alkil-, aminokarbonil-alkil-, helyettesített aminokarbonil-alkil-, aminos-alkilkarbonil-alkil-, helyettesített aminos-alkilkarbonil-alkil-, aminos-alkilsulfonil-alkil-, helyettesített aminos-alkilsulfonil-alkil-, alkoxikarbonil-hidroxil-alkil-, alkilkarbonil-hidroxil-alkil-, cikloalkilkarbonil-hidroxil-alkil-, heterociklo-alkilkarbonil-hidroxil-alkil-, arilkarbonil-hidroxil-alkil-, aminokarbonil-hidroxil-alkil-, helyettesített aminokarbonil-hidroxil-alkil-, dialkoxi-foszforoxil-alkil-, difeniloxi-foszforoxil-alkil-, aralkil-, alkoxikarbonil-amino-, aralkoxikarbonil-amino-, alkiltio-alkil-, alkilsulfonil-alkil-, alkilsulfonil-alkil-, aril-tio-alkil-, arilsulfonil-alkil-, arilsulfonil-alkil-, aralkil-tio-alkil-, aralkil-sulfonil-alkil- vagy aralkil-sulfonil-alkil-csoport; assal a feltétellel, hogy amennyiben **R⁷** jelentése fenil-, benzil- vagy α -naftil-csoport, úgy **R⁸** alkoxikarbonil-amino- vagy aralkoxikarbonil-amino-csoporttól eltérő jelentésű;
- Y** jelentése valamely adott esetben N- és/vagy α -metilazott fenil-glicin, ciklohexil-glicin, fenil-alanin, ciklohexil-alanin, 4-fluor-fenil-alanin, 4-klór-fenil-alanin, tirozin, O-metil-tirozin, α -naftil-alanin vagy homofenil-alanin kétértékű Z-hez kapcsolódó N-terminálisa és
- Z** jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport/
 optikailag tiszta diasztereomerjai, diasztereomer-keverékei, diasztereomer racemátjai és diasztereomer racemátjainak keverékei előállítására, a s s s s l j e l l e m e s v e, hogy és gyógyászati lág alkalmas sóik

a/ valamely /II/ általános képletű vegyületet /mely képletben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fent megadott/ az /a/ vagy /b/ általános képletű csoport /mely képletekben R^7 , R^8 , Y, Z és a szaggatott vonal jelentése a fent megadott/ leadására képes acilezőszerrel reagáltatunk; vagy

b/ valamely /III/ általános képletű vegyületet /mely képletben R^3 és R^4 jelentése a fent megadott/ valamely /IV/ általános képletű vegyülettel /mely képletben R^1 , R^2 és A jelentése a fent megadott/ vagy aktivált származékával reagáltatunk; vagy

o/ egy Z helyén hidrogénatomot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületet /ahol a többi szimbólum jelentése a fent megadott/ egy adott esetben acilezett aminosavval vagy adott esetben acilezett dipeptiddel reagáltatunk; vagy

d/ olyan /I/ általános képletű vegyületek előállítása esetén, amelyekben A szabad aminos csoportot tartalmaz és/vagy R^4 jelentése aminos csoport és/vagy R^2 jelentése imidazol-2-il-, imidazol-4-il- vagy pirazol-3-il-csoport, a megfelelő olyan /I/ általános képletű vegyületből, amelyben A védett N-védett aminos csoportot tartalmaz és/vagy egy olyan az /I/ általános képletnek megfelelő vegyületből, amelyben R^4 jelentése N-védett aminos csoport és/vagy R^2 jelentése N-védett imidazol-2-il-, imidazol-4-il- vagy pirazol-3-csoport, az N-védőcsoportot vagy -csoportokat lehasítjuk; vagy

e/ R^4 helyén 5- vagy 6-tagú imidet tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítása esetén, a megfelelő, R^4 helyén aminos csoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületet egy kétbázisú sav anhidridjével reagáltatjuk; vagy

f/ R^5 helyén alkil-, alkoxi-alkil- vagy adott esetben helyettesített fenil-, fenil-alkil- vagy fenilaszulfonil-alkil-csoportot és R^6 helyén alkil-, alkoxi-alkil-, adott esetben helyettesített fenil-, fenil-alkil- vagy fenilaszulfonil-alkil-csoportot vagy alkanonil-, alkoxikarbonil-, aralkoxikarbonil-csoportot vagy valamely adott esetben acilezett aminosav vagy adott esetben acilezett dipeptid maradékát tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállításán esetén, egy az /I/ általános képletben megfelelő olyan vegyületet amelyben R^6 jelentése hidrogénatom és R^5 jelentése alkil-, alkoxi-alkil- vagy adott esetben helyettesített fenil-, fenil-alkil- vagy fenilaszulfonil-alkil-csoport, az R^6 csoport leadására képes acilezőszerrel reagáltatunk; vagy

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

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

i/ kivánt esetben egy kapott /I/ általános képletű vegyületet gyógyászati alumnas sóvá alakítunk.

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

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

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

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás R^4 helyén $-N/R^5//R^6/$ csoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás R^5 helyén alkilcsoportot, előnyösen metilcsoportot és R^6 helyén adott esetben acilezett aminosav vagy adott esetben acilezett dipeptid maradvékát - előnyösen hisztidin vagy fenil-alanin acilezett maradvékát vagy hisztidinből és fenil-alaninból képezett dipeptid acilezett maradvékát vagy $-NR^5R^6$ helyén 5- vagy 6-tagú laktámet tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás A helyén /a/ általános képletű csoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás R^7 helyén adott esetben helyettesített fenilcsoportot - előnyösen fenilcsoportot - tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás R^8 helyén alkilkarbonil-alkil-, aminos-alkilkarbonil-alkil-, helyettesített aminos-alkilkarbonil-alkil-, aminos-alkilszulfenil-

-alkil-, helyettesített amino-alkilsulfonil-alkil- vagy alkilsulfonil-alkil-csoportot - előnyösen alkilkarbonil-alkil- vagy alkilsulfonil-alkil-csoportot, különösen előnyösen 1-4 szénatomes alkilkarbonil-metil- vagy 1-4 szénatomes alkilsulfonil-metil-csoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására, a z z a l j e l l e m e s v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmassuk.

10. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás A helyén /b/ általános képletű csoportot - ahol Y jelentése fenil-alanin Z-hoz kapcsolódó kétértékű maradékának N-végcsoportját jelenti - tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására, a z z a l j e l l e m e s v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmassuk.

11. A 1-6. és 10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás Z helyén $R^a-O-CO-$ csoportot /ahol R^a jelentése adott esetben helyettesített telített legfeljebb 10 szénatomes alifás szénhidrogén-maradék vagy adott esetben helyettesített legfeljebb 18 szénatomes heterocaromás szénhidrogén-maradék, előnyösen telített legfeljebb 6 szénatomes alifás szénhidrogén-maradék vagy legfeljebb 10 szénatomes heterocaromás maradék/ tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására, a z z a l j e l l e m e s v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmassuk.

12. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti eljárás R^1 helyén hidrogénatomot; R^2 helyén imidazol-4-il-csoportot; R^3 helyén ciklohexil-metil-csoportot; R^4 helyén $-N/R^5//R^6/$ csoportot; R^5 helyén metilcsoportot; R^6 helyén hisztidin vagy fenil-alanin acilezett maradékát vagy hisztidinből és fenil-alaninból képezett dipeptid acilezett maradékát; R^7 helyén

fenilcsoportot és R⁸ helyén 1-4 szénatomos alkil-karbonil-metil-csoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására, a s s a l j e l l e m e s v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmassuk.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás /S/-N- $\square$ /1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-3-/2-oxo-piperidine/-propil $\square$ - $\square$ - $\square$ /R/- $\square$ - $\square$ /3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamid $\square$ -imidazol-4-propionamid előállítására, a s s a l j e l l e m e s v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmassuk.

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás /S/-N- $\square$ /1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-3- $\square$ /S/- $\square$ - $\square$ /R/- $\square$ - $\square$ /3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamid $\square$ -N-isopropil-imidazol-4-propionamid $\square$ -2-hidroxil-propil $\square$ - $\square$ - $\square$ /R/- $\square$ - $\square$ /3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamid $\square$ -imidazol-4-propionamid előállítására, a s s a l j e l l e m e s v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmassuk.

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás /S/-N- $\square$ /1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-3- $\square$ $\square$ /S/ $\square$ 1- $\square$ /S/- $\square$ - $\square$ /3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamid $\square$ -2-imidazol-4-il-etil $\square$ -metil-amin $\square$ -propil $\square$ - $\square$ - $\square$ /R/- $\square$ - $\square$ /3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamid $\square$ -imidazol-4-propionamid előállítására, a s s a l j e l l e m e s v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmassuk.

16. Az 1. igénypont szerinti eljárás /S/-N- $\square$ /1S,2S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-3- $\square$ /S/-3-/imidazol-4-il/-2-hidrocinnamamid $\square$ -N-metil-propionamid $\square$ -propil $\square$ - $\square$ - $\square$ /R/- $\square$ - $\square$ /3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamid $\square$ -imidazol-4-propionamid előállítására, a s s a l j e l l e m e s v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmassuk.

17. Az 1. igénypont szerinti eljárás tercier butil-
 $\text{-[C/S/-d-[C/S/-1-[C/18,35/-3-[C/S/-1-]/S/-d-/1-tercier}$
 butoxiformamido/-hidrocinnanamidg/2-imidazol-4-il-etil/7-
 metil-karbamoil/7-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxipropil/7-kar-
 bamoil/7-2-imidazol-4-il-etil/7-karbamoil/7-fenetil/7-karbamát
 előállítására, a z s a l j e l l e m e s v e, hogy a megfe-
 lelő kiindulási anyagokat alkalmassuk.

18. Az 1. igénypont szerinti eljárás tercier butil-
 $\text{-[C/S/-d-[C/28,38/-3-[C/S/-2-[C/S/-d-/1-tercier}$
 formamido/-hidrocinnanamidg/3-imidazol-4-il-propionamidg/4-
 ciklohexil-2-hidroxibutil/7-metil-karbamoil/7-fenetil/7-kar-
 bamát előállítására, a z s a l j e l l e m e s v e, hogy
 a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmassuk.

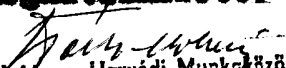
19. Az 1. igénypont szerinti eljárás /S/-E-[C/18,28/-
 $\text{-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxipropil/7-d-[C/R/-}$
 $\text{-d-/3,3-dimetil-2-oxobutil/-hidrocinnanamidg/-imidazol-4-}$
 -propionamid előállítására, a z s a l j e l l e m e s v e,
 hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmassuk.

20. Eljárás gyógyászati készítmények - különösen ma-
 gasvérnyomás és szívélgtelenség kezelésére vagy megelőzésére
 alkalmas gyógyászati készítmények - előállítására, a z s a l
 j e l l e m e s v e, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti
 eljárással előállított /I/ általános képletű vegyület opti-
 kailag tiszta diasztereomerjét, diasztereomer keverékét,
 diasztereomer racemátját vagy diasztereomer racemátjai keve-
 rékét vagy egy fenti vegyület gyógyászatiilag alkalmas sóját
 galenikus formára hozzuk.

21. Az 1. igénypontban meghatározott /I/ általános
 képletű vegyületek optikailag tiszta diasztereomerjei, dia-

sztereomer-keverékei, diasztereomer racémátjai és diasztereomer racémátjai keverékei vagy e vegyületek gyógyászatiilag alkalmas sói felhasználása magasvérnyomás és/vagy szívelégtelenség kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

A bejelentő helyett
a meghatalmazott:


Budapesti 14. sz. Ügyvédi Munkaközösség
és Budapesti bíróság
Budapest, 1373 Pf. 2/3. Vm., Rákóczi út 8/a.
Telefon: 227-273
Ügyintéző
dr. TÓTH-URBÁN LÁSZLÓ

1. rész
Gyűjtemény

1802/90

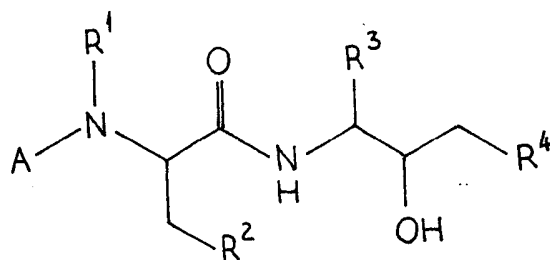
1966

65 min

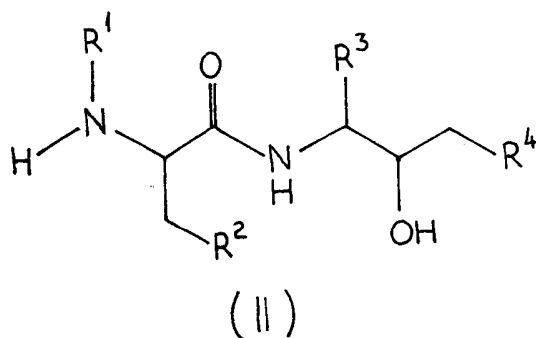
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

1/1

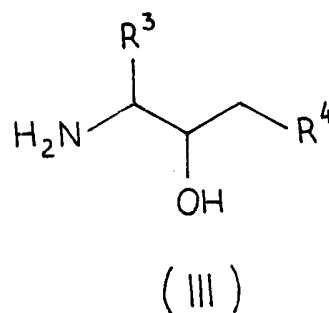
-53662-



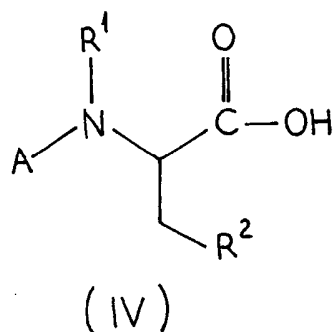
(I)

(80 m
2X40)

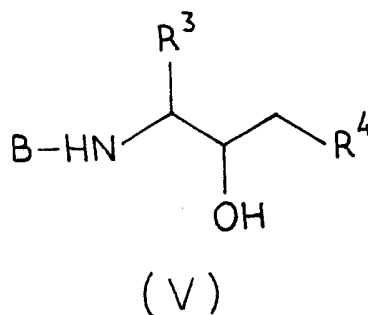
(II)



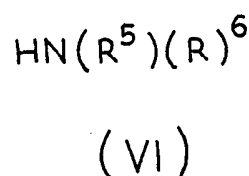
(III)



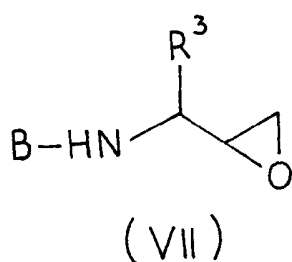
(IV)



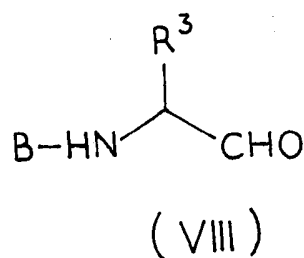
(V)



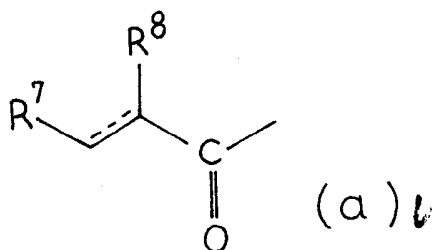
(VI)



(VII)



(VIII)



(a)

-Y-Z

(b)

165/995

Budapesti 14. sz. Ügyvédi Munkakörösség
és Szakmai Iroda
Budapest, 1573 Pf. 518. VII., Rákóczi út 8/a.
Telefon: 227-215
Gyűjtősz.
dr. TOIB-UKBAN LASZLO