

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Helyettesített 2-amino-cikloalkán-karboxamidok, és felhasználásuk cisztein-proteáz-
-inhibítorként, eljárás az előállításukra és
ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

4070 Basel, Grenzacherstrasse 124, CH

Bejelentés napja: 2002.11.25.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP02/13221

A nemzetközi közzététel száma: WO 03/048123

Elsőbbsége: 2001. 12. 04. 60/336,750 US

K I V O N A T

A találmány (I) általános képletű vegyületekre

[mely képletben

R^1 jelentése heteroaril-csoport, $-(CR'R'')_mCO-R^a$ vagy $S(O)_p-R^a$; ahol

R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;

m értéke 0 vagy 1;

p értéke 1 vagy 2;

R^a jelentése heteroaril-, heteroaril-kis szénatomszámú alkil- vagy heteroaril-kis szénatomszámú alkoxi-csoport, mimellett a fenti definíciókban levő heteroaril-csoport jelentése adott esetben helyettesített indolil-, piridil-, kinolinil-, izokinolinil-, N-oxo-kinolinil-, N-oxo-izokinolinil-, naftiridinil-, pirazolil-, indazolil-, furo[2,3-b]piridinil-, furo[2,3-c]piridinil-, furo[3,2-c]piridinil-, furo[3,2-b]piridinil-, 1H-pirrolo[3,2-b]piridinil-, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinil-,

1H-pirrolo[3,2-c]piridinil-, 1H-pirrolo[2,3-c]piridinil-, 1H-pirazolo[3,4-b]piridin, 1H-pirazolo[3,4-c]piridin-, 1H-pirazolo[4,3-b]piridin, 1H-pirazolo[4,3-c]piridin, benzotiazolil-, azaindolil-, imidazo[2,1-b]benzotiazolil- vagy indolizinil-csoport;

- R^2 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;
 R^3 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;
 R^4 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;
 R^5 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, heteroalkil-, cikloalkil-, cikloalkil-kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-kis szénatomszámú alkil-, aril-, aralkil-, heteroaril- vagy heteroaril-kis szénatomszámú alkil-csoport;
 R^6 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;
n értéke 1-3]

és gyógyászatilag alkalmas sóikra és/vagy gyógyászatilag alkalmas észtereikre vonatkozik.

A találmány szerinti vegyületek cisztein-proteázokkal társult betegségek kezelésére alkalmazhatók pl. az alábbi indikációkban: osteoporosis, osteoarthritis, reumatoid arthritis, tumor metasztázis, glomerulonephritis, atheroszklerózis, miokardiális infarktus, Angina pectoris, labilis Angina pectoris, stroke, plakkrepedés, átmeneti iszkémiás rohamok, amaurosis fugax, perifériás artériás elzáródásos betegség, angioplaszia és stent behelyezés után bekövetkező restenosis, hasi aortás aneurizma képződés, gyulladás, autoimmun betegség, malária, szemfenék szövet citopátia és légzési betegség.

A találmány kiterjed a vegyületek előállítására és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre is.

PK

Jelölendő ábra: (I) ábr. képlet

P0402344



Képviselő: Dr. Jalsovszky Györgyné ügyvéd

Társképviselő: Dr. Miskolczi Mária ügyvéd

165/1315

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Helyettesített 2-amino-cikloalkán-karboxamidok, és felhasználásuk cisztein-proteáz-

-inhibítorként, *előadás az előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények*

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

4070 Basel, Grenzacherstrasse 124, CH

Feltalálók:

GABRIEL Thomas	700 Steiner Street, San Francisco, CA 94117
KRAUSS Nancy Elisabeth	1054 Paintbrush Drive, Sunnyvale, CA 94086
MIRZADEGAN Taraneh	989 Terrace Drive, Los Altos, CA 94024
PALMER Wylie Soland	280 Easy Street #102, Mountain View, CA 94043
SMITH David Bernard	218 West 40th Avenue, San Mateo, CA 94403

Amerikai Egyesült Államok

Bejelentés napja: 2002. 11. 25.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP02/13221

A nemzetközi közzététel száma: WO 03/048123

Elsőbbsége: 2001. 12. 04. 60/336,750 US

Találmányunk új heteroaril-nitril-származékokra, előállításukra és gyógyszerként történő felhasználásukra vonatkozik. Találmányunk tárgya közelebbről (I) általános képletű új nitril-származékok és gyógyászatilag alkalmas sóik és/vagy gyógyászatilag alkalmas észterek.

A képletben

- R^1 jelentése heteroaril-csoport, $-(CR'R'')_mCO-R^a$ vagy $S(O)_p-R^a$; ahol
- R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;
- m értéke 0 vagy 1;
- p értéke 1 vagy 2;
- R^a jelentése heteroaril-, heteroaril-kis szénatomszámú alkil- vagy heteroaril-kis szénatomszámú alkoxi-csoport, mimellett a fenti definíciókban levő heteroaril-csoport jelentése adott esetben helyettesített indolil-, piridil-, kinolinil-, izokinolinil-, N-oxo-kinolinil-, N-oxo-izokinolinil-, naftiridinil-, pirazolil-, indazolil-, furo[2,3-b]piridinil-, furo[2,3-c]piridinil-, furo[3,2-c]piridinil-, furo[3,2-b]piridinil-, 1H-pirrolo[3,2-b]piridinil-, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinil-, 1H-pirrolo[3,2-c]piridinil-, 1H-pirrolo[2,3-c]piridinil-, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinil-, 1H-pirazolo[3,4-c]piridinil-, 1H-pirazolo[4,3-b]piridinil-, 1H-pirazolo[4,3-c]piridinil-, benzotiazolil-, azaindolil-, imidazo[2,1-b]benzotiazolil- vagy indolizinil-csoport;
- R^2 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;
- R^3 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;
- R^4 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;
- R^5 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, heteroalkil-, cikloalkil-, cikloalkil-kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-kis szénatomszámú alkil-, aril-, aralkil-, heteroaril- vagy heteroaril-kis szénatomszámú alkil-csoport;
- R^6 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;
- n értéke 1-3.

A cisztein-proteázokat a terminális fehérje lebontás liszoszómás közvetítőinek tekintik. A fenti enzim-család néhány újonnan felfedezett tagja azonban korlátozott fehérje-kifejezéssel rendelkező szabályozott proteáz, ami a celluláris fiziológiában specifikus szerepeket biztosít és ezáltal a fenti aktivitások specifikus megcélzását teszi lehetővé, az általános liszoszómás fehérje-lebontásba való beleavatkozás nélkül. Specifikus cisztein-proteáz inhibitorok kifejlesztése az immunitás, osteoporosis, neurodegenerálódás, krónikus gyulladás, rák és malária módosítására alkalmas gyógyszerek előállításának ígéretes lehetősége [Brömme: *Drug New Perspect*, 12(2), 73-82. (1999); Chapman és tsai: *Annu. Rev. Phys.* 59, 63-88. (1997)].

A cisztein-proteázok két szupercsaládba sorolhatók: az interleukin 1 β átalakító enzimmel (ICE) kapcsolatos enzimek családjába és a cisztein-proteázok papain-szupercsaládjába. Jelenleg a papain-család legalább 12 humán proteázának kapták meg a szekvenciáját [katepszin B, L, H, S, O, K, C, W, F, V(L2), Z(X) és bleomicin-hidroláz]. A katepszin K-t először nyúl osteoplasztokban cDNS prominensként fedezték fel, és OC-2-nek jelölték [Tezuka és tsai: *J. Biol. Chem.*, 269, 1106-1109. (1994)]. Nemrégén tett megfigyelések szerint a katepszin K a mindezideig leírt legpotensebb emlős elasztáz. A katepszin K, valamint a katepszin S és L továbbá potens kollagenáz és zselatináz. Úgy tűnik, hogy a makrofágok speciális körülmények között az endoszómás és/vagy liposzómás tereken belül az aktív proteázoknak a sejtfelülethez való mobilizálására képesek. Ez esetben a sejtfelület/szubsztrátum érintkező felület olyan térré válik, amelyből az endogén inhibitorok ki vannak zárva, és amely a liszoszóma fiziológiai kiterjesztésének tekinthető. A fiziológia ezen típusa az osteoplasztok és csontmakrofág veleszületett tulajdonságának tekinthető, amelyet más makrofágok vagy sejtek a gyulladásos folyamatokban fel tudnak használni. Az osteoplasztokban bőségesen jelenlevő katepszin K arra utal, hogy a katepszin K a csont reszorpcióban fontos szerepet játszik. Vizsgálatok igazolták, hogy a katepszin K az osteoplasztokban levő predomináns cisztein-proteáz, amely humán osteoplasztokban specifikusan fejeződik ki. Leírták a cisztein-proteáz aktivitás gátlása és a csont reszorpció közötti összefüggést [Lerner és tsai: *J. Bone Min. Res.*, 7, 433. (1992); Everts és tsai: *J. Cell. Physiol.*, 150, 221. (1992)]. A katepszin K-t RA betegek ízületi fibroblasztjaiban és egér hipertrófiás chondrocitákban kimutatták [Hummel és tsai: *J. Rheumatol.*, 25(10), 1887-1894. (1998)]. Mindkét eredmény a katepszin K-nak a porc-erózióban játszott köz-

vetlen szerepét jelzi. P. Libby leírta [Libby et tsai: *J. Clin. Invest.*, 102(3), 576-583. (1998)], hogy a normál artériák katepszin K-t vagy S-t egyáltalán nem vagy csak kis mennyiségben tartalmaznak, míg a makrofágok az atheromában immunoreaktív katepszin K-t és S-t bőségesen tartalmaznak. A humán atheromával társult szövetextraktumok elasztolitikus aktivitásának legnagyobb része - a nem-atheroszklerotikus artériákkal összehasonlítva - a nem-szelektív cisztein-proteáz inhibitor E 64-el gátolható.

A tumor kifejlődését és a metasztázist az jellemzi, hogy a tumorok a szomszédos sejteket előzönlík, valamint a rákos sejtek a primer tumorokból disszociálnak és a metasztázisos sejtek a szervekbe beszűrődnek. Ezek a folyamatok az extracelluláris mátrix fehérjék bomlásával társulnak és ezért proteolitikus aktivitást igényelnek. A katepszin K-t primer emlőtumorokban, valamint emlőtumorból származó csontmetasztázisban azonosították (Littlewood-Evans és tsai: *Cancer Res.*, 57, 5386-5390. (1997)).

Cisztein-proteáz inhibitoroként különböző vegyület-osztályokat azonosítottak, pl. aldehideket, α -ketokarbonil-vegyületeket, halogén-metil-kezonokat, diazometil-kezonokat, aciloxi-metil-kezonokat, ketometil-szulfónium-sókat, epoxi-szukcinil-vegyületeket, vinil-szulfonokat, aminokezonokat és hidrazidokat [Schirmeister és tsai: *Chem. Rev.*, 97, 133-171. (1997); Veber és tsai: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 14249-14254. (1997)]. A fenti vegyületek hátrányai közé tartozik a szelektivitás hiánya, gyenge oldékonyság, gyors plazma clearance és citotoxicitás. Igény mutatkozott tehát a proteázok (különösen cisztein-proteázok, beleértve a katepszinokat, különösen a katepszin K-t) patológiai szintje által okozott betegségek kezelésére alkalmas új inhibitorok iránt.

A találmány szerinti vegyületek a cisztein-proteázokra, különösen a papain-szupercsalád cisztein-proteázaira, elsősorban a katepszin-család cisztein-proteázaira, különösen a katepszin K-ra gátló hatást fejtenek ki. Meglepő módon azt találtuk, hogy a katepszin K-ra kifejtett fenti gátló hatás a többi katepszin vonatkozásában specifikus. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek a katepszin K-t nagyon hatékonyan gátolják, ugyanakkor a többi katepszinre (katepszin S, katepszin L és katepszin B) kifejtett hatásuk sokkal gyengébb. Ezért az (I) általános képletű új vegyületek katepszin K specifikus gátlására használhatók. A találmány szerinti új vegyületeket cisztein-proteázokkal társult rendelle-

nességek kezelésére alkalmazhatjuk, pl. az alábbi indikációkban: osteoporosis, osteoarthritis, reumatoid arthritis, tumor metasztázis, glomerulonephritis, atheroszklerózis, miokardiális infarktus, Angina pectoris, labilis Angina pectoris, stroke, plakkrepedés, átmeneti iszkémiás rohamok, amaurosis fugax, perifériás artériás elzáródásos betegség, angioplasztia és stent behelyezés után fellépő restenosis, hasi aorta aneurizmia képződés, gyulladás, autoimmun betegség, malária, szemfenék szövet citopátia és légzési betegségek. Találmányunk tárgya ennek megfelelően eljárás cisztein-proteázokkal társult betegségek - pl. osteoporosis, osteoarthritis, reumatoid arthritis, tumor metasztázis, glomerulonephritis, atheroszklerózis, miokardiális infarktus, Angina pectoris, labilis Angina pectoris, stroke, plakkrepedés, átmeneti iszkémiás rohamok, amaurosis fugax, perifériás artériás elzáródásos betegség, angioplasztia és stent behelyezés után fellépő restenosis, hasi aorta aneurizmia képződés, gyulladás, autoimmun betegség, malária, szemfenék szövet citopátia és légzési betegségek megelőzésére és/vagy kezelésére oly módon, hogy a kezelésre rászoruló embernek vagy állatnak hatékony mennyiségben valamely (I) általános képletű vegyületet adunk be.

Találmányunk tárgya továbbá gyógyászati készítmények, amelyek valamely (I) általános képletű vegyületet és gyógyászatilag alkalmas hordozóanyagot és/vagy adjuvánst tartalmaznak.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására.

A jelen szabadalmi leírásban használt kifejezések értelmezése a következő.

A "kis szénatomszámú" jelző 1-7, előnyösen 1-4 szénatomos csoportokat jelöl.

Az "alkil-csoport" kifejezésen egyenes- vagy elágazóláncú, egyértékű, telített, 1-8 szénatomos alifás szénhidrogén-csoportok értendők.

A "kis szénatomszámú alkil-csoport" kifejezés egyenes- vagy elágazóláncú, egyértékű,

1-6 szénatomos, előnyösen 1-4 szénatomos alkil-csoportokra vonatkozik, pl. metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, szekunder-butil-, tercier-butil-csoport és más hasonló csoportok. Az alkil-csoportok előnyösen kis szénatomszámú alkil-csoportok lehetnek.

Az "alkilén-csoport" kifejezésen egyenesláncú, telített, kétértékű, 1-6 szénatomos vagy elágazóláncú, telített, kétértékű 3-6 szénatomos szénhidrogén-csoportok értendők, pl. metilén-, etilén-, 2,2-dimetil-etilén-, propilén-, 2-metil-propilén-, butilén-, pentilén-csoport és más hasonló csoportok.

A "cikloalkil-csoport" kifejezés egyértékű, 3-10 szénatomos, előnyösen 3-6 szénatomos karbociklikus csoportokra vonatkozik.

Az "alkilamino-csoport" vagy "monoalkilamino-csoport" kifejezés -NHR csoportokra vonatkozik (ahol R jelentése a fentiekben meghatározott alkil-, cikloalkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport). E csoportok közül példálózó, nem korlátozó jelleggel a metilamino-, etilamino-, izopropilamino-, ciklohexilamino-csoportot és más hasonló csoportokat említjük meg.

A "dialkilamino-csoport" kifejezés -NRR' csoportokra vonatkozik (ahol R és R' jelentése a fentiekben meghatározott alkil-, cikloalkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport). E csoportok közül példálózó, nem korlátozó jelleggel a dimetilamino-, metil-etilamino-, di-(1-metil-etil)-amino-, ciklohexil-metil-amino-, ciklohexil-etil-amino-, ciklohexil-propil-amino-, (ciklohexil-metil)-metil-amino-, (ciklohexil-metil)-etil-amino-csoport és más hasonló csoportok.

A "halogénatom" kifejezés a fluor-, klór-, bróm- és jódatomot öleli fel, előnyös a fluor-, klór- és brómatom, különösen előnyös a klór- és brómatom.

A "halogén-alkil-csoport" kifejezésen egy vagy több azonos vagy különböző halogén-atommal helyettesített alkil-csoportok értendők, pl. $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ és más hasonló csoportok.

A "heteroalkil-csoport" kifejezés a fentiekben meghatározott és egy vagy több azonos vagy különböző $-OR^a$, $-NR^bR^c$ és $-S(O)_nR^d$ csoporttal helyettesített, a fentiekben meghatározott alkil-csoportokra vonatkozik (ahol n értéke 0-2), mimellett a heteroaril-csoport egy szénatomon keresztül kapcsolódik (ahol R^a jelentése hidrogénatom, acil-, alkil-, cikloalkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport; R^b és R^c jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, acil-, alkil-, cikloalkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport; ha n értéke 0, úgy R^d jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport, és ha n értéke 1 vagy 2, úgy R^d jelentése alkil-, cikloalkil-, amino-, acilamino-, monoalkilamino- vagy dialkilamino-csoport.

A fenti csoportok közül példálózó, nem korlátozó jelleggel az alábbiakat említjük meg: 2-hidroxi-etil-, 3-hidroxi-propil-, 2-hidroxi-1-(hidroxi-metil)-etil-, 2,3-dihidroxi-propil-, 1-(hidroxi-metil)-etil-, 3-hidroxil-butil-, 2,3-dihidroxi-butil-, 2-hidroxi-1-metil-propil-, 2-amino-etil-, 2-dimetilamino-propil-, 3-amino-propil-, 3-amino-2-metil-propil-, 3-dimetilamino-2-metil-propil-, 2-metilszulfonil-etil-, aminoszulfonil-metil-, aminoszulfonil-etil-, aminoszulfonil-propil-, metilaminoszulfonil-metil-, metilaminoszulfonil-etil-, metilaminoszulfonil-propil-csoport és más hasonló csoportok.

A "heteroaril-csoport" kifejezés 5-12 gyűrűatomot tartalmazó monociklikus vagy biciklikus csoportokra vonatkozik, amelyekben legalább az egyik aromás gyűrű egy, két vagy három nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot és a többi gyűrűatom helyén szénatomot tartalmaz, azzal a feltétellel, hogy a heteroaril-csoport az aromás gyűrűn keresztül kapcsolódik. A heteroaril-csoport adott esetben egy vagy több, előnyösen egy vagy két azonos vagy különböző helyettesítőt hordozhat, így pl. alkil-, halogén-alkil-, hidroxi-alkil-, heteroalkil-, acil-, alkilén- $C(O)-XR$ [ahol X jelentése kötés, O vagy NR' (ahol R' jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport) és R jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, hidroxi-, alkoxi-, amino-, monoalkilamino- vagy dialkilamino-csoport], acilamino-, amino-, monoalkilamino-, dialkilamino-, $NR'C(O)OR''$ (ahol R' jelentése hidrogénatom vagy alkil-csoport és R'' jelentése alkil- vagy alkenil-csoport), alkiltio-, alkilszulfonil-, alkilszulfonil-, arilszulfonil-, alkilszulfonil-alkil-, alkilszulfonil-alkil-, $-SO_2NR'R''$ (ahol R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, cikloalkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport), $NRSO_2R'$ (ahol R jelentése hidrogénatom vagy alkil-csoport és R' jelentése alkil-,

cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, amino-, monoalkilamino- vagy dialkilamino-csoport), alkoxi-, halogén-alkoxi-, alkoxi-karbonil-, karbamoil-, hidroxil-csoport, halogénatom, nitro-, ciano-, ciano-alkil-, merkaptó-, metiléndioxi-, etiléndioxi-, benziloxi-, piridil-alkil-, piridil-alkoxi-, heterociklikus-alkil-, heterociklikus-alkoxi-, heterociklikus-oxi- vagy adott esetben helyettesített fenil-csoport. A heteroaril-csoportok közül példálózó, nem korlátozó jelleggel az alábbiakat említjük meg: piridil-, furanil-, tienil-, tiazolil-, izotiazolil-, triazolil-, imidazolil-, izoxazolil-, pirrolil-, pirazolil-, pirimidinil-, naftiridinil-, benzofuranil-, tetrahydrobenzofuranil-, izobenzofuranil-, benzotiazolil-, benzoizotiazolil-, benzotriazolil-, indolil-, izoindolil-, indazolil-, benzoxazolil-, kinolil-, tetrahydrokinolinil-, izokinolil-, benzimidazolil-, benzizoxazolil- vagy benzotienil-csoport és származékaik.

A "heteroaril-alkoxi-csoport" kifejezésen -O-kis szénatomszámú alkil-heteroaril-csoportok értendők. Ezek közül példálózó, nem korlátozó jelleggel a (piridin-2-il)-metoxi- és 2-(piridin-2-il)-etoxi-csoportot említjük meg.

A "heterociklikus-csoport" kifejezés telített vagy telítetlen, 3-8 gyűrűatomot tartalmazó, nem-aromás gyűrűs csoportokra vonatkozik, amelyekben egy vagy két gyűrűatom valamely heteroatom, éspedig N, N(O), O vagy S(O)_n atom (ahol n értéke 0-2) és a többi gyűrűatom szénatom. A heterociklikus gyűrű adott esetben egy, két vagy három azonos vagy különböző alkil-, halogén-alkil-, heteroalkil-csoporttal, halogénatommal, nitro-, ciano-alkil-, hidroxil-, alkoxi-, amino-, monoalkilamino- és/vagy dialkilamino-csoporttal helyettesítve lehet. A heterociklikus-csoportok közül példálózó, nem korlátozó jelleggel az alábbiakat soroljuk fel: tetrahidropiránil-, piperidino-, N-metil-piperidin-3-il-, piperazino-, 4-metil-piperazino-, N-metil-pirrolidin-3-il-, 3-pirrolidino-, morfolino-, tiomorfolino-, tiomorfolino-1-oxid-, tiomorfolino-1,1-dioxid-, pirrolinil-, imidazolinil-csoport és származékaik.

A "heterociklikus alkil-csoport" kifejezés -R^x-R^y csoportokra vonatkozik (ahol R^x jelentése alkilén-csoport és R^y jelentése heterociklikus-csoport). A heterociklikus alkil-csoportok közül példálózó, nem korlátozó jelleggel az alábbiakat soroljuk fel: 2-(morfolin-4-il)-etil-, 3-(morfolin-4-il)-propil-, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil-, 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil-, 3-(piperidin-1-il)-propil-csoport és más hasonló csoportok.

A "heterociklikus alkoxi-csoport" kifejezésen $-OR^x-R^y$ csoportok értendők (ahol R^x jelentése alkilén-csoport és R^y jelentése heterociklikus-csoport). E csoportok közül példalózó, nem korlátozó jelleggel az alábbiakat említjük meg: 2-(morfolin-4-il)-etoxi-, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi-csoport és más hasonló csoportok.

A "heterociklikus oxo-csoport" $O-R^y$ csoportokra vonatkozik (ahol R^y jelentése heterociklikus-csoport). E csoportok közül példalózó, nem korlátozó jelleggel a tetrahidropiranyil-oxo-csoportot és más hasonló csoportokat említjük meg.

A "hidroxil-alkil-csoport" kifejezés egy vagy több, előnyösen egy, két vagy három hidroxil-csoporttal helyettesített, a fentiekben meghatározott alkil-csoportokra vonatkozik, mimellett egy szénatomhoz csak egy hidroxil-csoport kapcsolódhat. A hidroxil-alkil-csoportok közül példalózó, nem korlátozó jelleggel az alábbiakat említjük meg: 2-hidroxil-etil-, 2-hidroxil-propil-, 3-hidroxil-propil-, 1-(hidroxil-metil)-2-metil-propil-, 2-hidroxil-butil-, 3-hidroxil-butil-, 4-hidroxil-butil-, 2,3-dihidroxil-propil-, 2-hidroxil-1-(hidroxil-metil)-etil-, 2,3-dihidroxil-butil-, 3,4-dihidroxil-butil- és 2-(hidroxil-metil)-3-hidroxil-propil-csoport, előnyösen 2-hidroxil-etil-, 2,3-dihidroxil-propil- és 1-(hidroxil-metil)-2-(hidroxil-etil)-csoport. Ennek megfelelően a hidroxil-alkil-csoportok a heteroalkil-csoportok egyik alosztályát képezik.

Az "alkoxi-csoport" kifejezésen $R'-O-$ csoportok értendők (ahol R' jelentése alkil-csoport).

A "kis szénatomszámú alkoxi-csoport" kifejezés $R'-O-$ csoportokra vonatkozik, ahol R' jelentése kis szénatomszámú alkil-csoport.

Az "alkenil-csoport" kifejezésen - önmagában vagy kombinációban - egyenes- vagy elágazóláncú, egy olefines kettőskötést és legfeljebb 20 szénatomot, előnyösen legfeljebb 16 szénatomot tartalmazó szénhidrogén-csoportok értendők.

A "kis szénatomszámú alkenil-csoport" kifejezés egyenes- vagy elágazóláncú, egy olefines kettőskötést és legfeljebb 7, előnyösen legfeljebb 4 szénatomot tartalmazó szénhidrogén-csoportokra vonatkozik.

Az "aril-csoport" kifejezésen monociklikus vagy biciklikus aromás szénhidrogén-csoportok értendők, amelyek adott esetben egy vagy több, előnyösen egy, két vagy három azonos vagy különböző helyettesítőt hordozhatnak. A szubsztituens előnyösen alkil-, halogén-alkil-, hidroxil-alkil-, heteroalkil-, acil-, acilamino-, amino-, alkilamino-, dialkilamino-, alkiltio-, alkilszulfonil-, alkilszulfonil-, $-SO_2NR'R''$ (ahol R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkil-csoport), alkoxi-, halogén-alkoxi-, alkoxi-karbonil-, karbamoil-, hidroxil-csoport, halogénatom, nitro-, ciano-, merkaptó-, metiléndioxi- és/vagy etiléndioxi-csoport lehet. Az aril-csoportok közül példálózó, nem korlátozó jelleggel a fenil-, klór-fenil-, fluor-fenil-, metoxi-fenil-, 1-naftil-, 2-naftil-csoportot és származékaikat említjük meg. Az aril-csoport előnyösen adott esetben halogénatommal, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, hidroxil-, nitro-, ciano- és/vagy trifluor-metil-csoporttal helyettesített fenil-csoport lehet.

Az "aralkil-csoport" kifejezés aril-kis szénatomszámú alkil-csoportokra vonatkozik (amelyekben az aril- és kis szénatomszámú alkil-csoport jelentése a fent megadott).

A "gyógyászatiilag alkalmas sók" kifejezésen az (I) általános képletű vegyületeknek szerves vagy szervetlen savakkal képezett sói értendők. A sóképzéshez pl. sósav, bróm-hidrogénsav, salétromsav, kénsav, foszforsav, citromsav, hangyasav, maleinsav, ecetsav, borostyánkősav, borkősav, metánszulfonsav, p-toluolszulfonsav és az élő szervezetre nem-toxikus más savak alkalmazhatók.

A "gyógyászatiilag alkalmas észterek" kifejezésen olyan (I) általános képletű vegyületek értendők, amelyekben a hidroxil-csoportok szerves vagy szervetlen savakkal képezett észterek formájában vannak jelen. Az észterképzéshez pl. sósav, hidrogén-bromid, salétromsav, kénsav, foszforsav, citromsav, hangyasav, maleinsav, ecetsav, borostyánkősav, borkősav, metánszulfonsav, p-toluolszulfonsav és az emberi szervezetre nem-mérgező más savak alkalmazhatók.

Találmányunk tárgya közelebbről (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag alkalmas sóik és/vagy gyógyászatiilag alkalmas észterek.

A képletben

- R^1 jelentése heteroaril-csoport, $-(CR'R'')_mCO-R^a$ vagy $S(O)_p-R^a$; ahol
- R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;
- m értéke 0 vagy 1;
- p értéke 1 vagy 2;
- R^a jelentése heteroaril-, heteroaril-kis szénatomszámú alkil- vagy heteroaril-kis szénatomszámú alkoxi-csoport, mimellett a fenti definíciókban levő heteroaril-csoport jelentése adott esetben helyettesített indolil-, piridil-, kinolinil-, izokinolinil-, N-oxo-kinolinil-, N-oxo-izokinolinil-, naftiridinil-, pirazolil-, indazolil-, furo[2,3-b]piridinil-, furo[2,3-c]piridinil-, furo[3,2-c]piridinil-, furo[3,2-b]piridinil-, 1H-pirrolo[3,2-b]piridinil-, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinil-, 1H-pirrolo[3,2-c]piridinil-, 1H-pirrolo[2,3-c]piridinil-, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinil-, 1H-pirazolo[3,4-c]piridinil-, 1H-pirazolo[4,3-b]piridinil-, 1H-pirazolo[4,3-c]piridinil-, benzotiazolil-, azaindolil-, imidazo[2,1-b]benzotiazolil- vagy indolizinil-csoport;
- R^2 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;
- R^3 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;
- R^4 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;
- R^5 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, heteroalkil-, cikloalkil-, cikloalkil-kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-kis szénatomszámú alkil-, aril-, aralkil-, heteroaril- vagy heteroaril-kis szénatomszámú alkil-csoport;
- R^6 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;
- n értéke 1-3.

Találmányunk egyik kiviteli alakját képezik azok az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik és/vagy gyógyászatilag alkalmas észterei, amelyekben

- R^1 jelentése heteroaril-csoport, $-(CR'R'')_mCO-R^a$ vagy $S(O)_p-R^a$; ahol
- R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;
- m értéke 0 vagy 1;

- p értéke 1 vagy 2;
- R^a jelentése heteroaril-, heteroaril-kis szénatomszámú alkil- vagy heteroaril-kis szénatomszámú alkoxi-csoport; mimellett a fenti csoportokban levő heteroaril-csoport jelentése adott esetben helyettesített indolil-, piridil-, kinolinil-, izokinolinil-, N-oxo-kinolinil-, N-oxo-izokinolinil-, naftiridinil-, pirazolil-, indazolil-, furo[2,3-b]piridinil-, furo[2,3-c]piridinil-, furo[3,2-c]piridinil-, furo[3,2-b]piridinil-, 1H-pirrolo[3,2-b]piridinil-, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinil-, 1H-pirrolo[3,2-c]piridinil-, 1H-pirrolo[2,3-c]piridinil-, 1H-pirazolo[3,4-b]piridin, 1H-pirazolo[3,4-c]piridin-, 1H-pirazolo[4,3-b]piridin vagy 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-csoport;
- R^2 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;
- R^3 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;
- R^4 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;
- R^5 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, heteroalkil-, cikloalkil-, cikloalkil-kis szénatomszámú alkil-, aril-, aralkil-, heteroaril- vagy heteroaril-kis szénatomszámú alkil-csoport;
- R^6 jelentése hidrogénatom vagy alkil-csoport;
- n értéke 1-3.

Mint azt a fentiekben már kifejtettük, az R^a helyén levő heteroaril-csoport adott esetben egy-három halogénatommal, hidroxil-, kis szénatomszámú alkil-, hidroxil-kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxil-, alkil-tio-, amino-, NH-COO-kis szénatomszámú alkil-, NH-COO-kis szénatomszámú alkenil-, NH-SO₂-kis szénatomszámú alkil-, SO₂NH₂, aril-, heterociklikus oxil-, heterociklikus alkoxil- és/vagy heteroaril-alkoxil-csoporttal helyettesítve lehet.

Az (I) általános képletű vegyületek legalább két aszimmetriás szénatomot tartalmaznak és az optikailag tiszta enantiomerek vagy racémátok alakjában lehetnek jelen. Találmányunk valamennyi fenti formára kiterjed.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös csoportját képezik az (Ia) általános képletű vegyületek (ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és n jelentése a fent megadott) és gyógyászatilag al-

alkalmas sóik és/vagy gyógyászati lag alkalmas észterek. Az (Ia) általános képletű vegyületek cisz- és transz-vegyületek lehetnek.

Az (I) általános képletű vegyületek másik előnyös csoportját képezik az (Ib) általános képletű cisz-vegyületek (ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és n jelentése a fent megadott) és gyógyászati lag alkalmas sóik és/vagy gyógyászati lag alkalmas észterek.

Előnyösek továbbá az (Ic) általános képletű vegyületek (ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és n jelentése a fent megadott) és gyógyászati lag alkalmas sóik és/vagy gyógyászati lag alkalmas észterek.

Az (Ic) általános képletű vegyületek cisz- és transz-vegyületek lehetnek.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben h értéke 2.

Ugyancsak előnyösen az R^2 , R^3 és/vagy R^4 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^4 és R^5 jelentése hidrogénatom, valamint amelyekben R^4 jelentése hidrogénatom és R^5 jelentése cikloalkil- vagy alkil-csoport, különösen ciklopropil- vagy izobutil-csoport.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 jelentése $-(CH_2)_mCO-R^a$ csoport, különösen amelyekben m értéke 0 és R^a jelentése adott esetben helyettesített indolil-, piridil-, kinolinil-, izokinolinil-, N-oxo-kinolinil-, N-oxo-izokinolinil-, pirazolil- vagy indazolil-csoport. Még előnyösebbek az R^a helyén adott esetben helyettesített indolil-csoportot (különösen előnyösen adott esetben helyettesített 2-indolil- vagy 5-indolil-csoportot) vagy indazolil-csoportot tartalmazó vegyületek. Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^a jelentése adott esetben helyettesített 2-indolil-csoport, azaz (A) általános képletű csoport (ahol R jelentése valamely fentiekben felsorolt helyettesítő) vagy valamely (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (I), (K), (L), (M), (N), (O), (P), (R), (S) vagy (T) képletű csoport.

Előnyösek továbbá az R^1 helyén heteroaril-csoportot, különösen adott esetben helyettesített indolil- vagy indazolil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek.

Találmányunk másik kiviteli alakját képezik azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 jelentése $(CR'R'')_m-CO-R^a$; m értéke 0 és R^a jelentése a fent megadott, különösen amelyekben R^a jelentése adott esetben egy vagy több, előnyösen egy vagy két azonos vagy különböző halogénatommal, hidroxil-, kis szénatomszámú alkil-, hidroxil-kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, alkiltio-, amino-, $NH-COO$ -kis szénatomszámú alkil-, $NH-COO$ -kis szénatomszámú alkenil-, $NH-SO_2$ -kis szénatomszámú alkil-, SO_2NH_2 , aril-, heterociklikus oxi-, heterociklikus alkoxi- és/vagy heteroaril-alkoxi-csoporttal helyettesített indolil-, piridil-, kinolinil-, izokinolinil-, N -oxo-kinolinil-, N -oxo-izokinolinil-, pirazolil-, indazolil-, kinoxalinil-, benzotiazolil-, pirrolipiridinil-, benzimidazotiazolil- vagy indolizinil-csoport. Különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyekben R^a jelentése 1H-indol-2-il-, 1-metil-1H-indol-2-il-, 1H-indol-5-il-, kinolin-2-il-, 6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-1H-indol-2-il-, 1-metil-6-(2-piridin-2-il-etoxi)-1H-indol-2-il- vagy 1-(2-hidroxil-etil)-1H-indol-2-il-csoport. Előnyösek továbbá az R^1 helyén kinolin-8-il-csoportot tartalmazó vegyületek.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^2 jelentése hidrogénatom. Előnyösek továbbá az R^3 helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületek. Ugyancsak előnyösek az R^4 helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületek.

Találmányunk további előnyös kiviteli alakját képezik azok a vegyületek, amelyekben R^5 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, hidroxil-kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxikarbonil-kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkiltio-kis szénatomszámú alkil-, cikloalkil-, heteroaril-kis szénatomszámú alkil- vagy aril-kis szénatomszámú alkil-csoport; különösen előnyösen hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil- vagy cikloalkil-csoport; még előnyösebben hidrogénatom, izobutil- vagy ciklopropil-csoport.

Előnyösek továbbá azok a vegyületek, amelyekben R^6 jelentése hidrogénatom. Találmányunk további előnyös kiviteli alakját képezik azok a vegyületek, amelyekben n értéke 0.

A találmány szerinti vegyületek előnyös képviselői az alábbiak:

- N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indol-2-karboxamid;
- N-((1S,2R)-2-{{[ciano-metil]-amino]-karbonil}-ciklohexil)-1H-indol-2-karboxamid;
- N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indol-2-karboxamid;
- N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-5-fluor-1H-indol-2-karboxamid;
- N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-1H-indol-2-karboxamid;
- 5-klór-N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indol-2-karboxamid;
- N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indol-5-karboxamid;
- 6-(benziloxi)-N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-5-metoxi-1H-indol-2-karboxamid;
- N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indol-3-karboxamid;
- N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-5-etil-1H-indol-2-karboxamid;
- 5-bróm-N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indol-2-karboxamid;
- N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-4-metoxi-1H-indol-2-karboxamid;
- N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-6-metoxi-1H-indol-2-karboxamid;
- N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-5-hidroxi-1H-indol-2-karboxamid;
- N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-4,6-dimetoxi-1H-indol-2-karboxamid;
- N-((1S,2R)-2-{{[ciano-metil]-amino]-karbonil}-ciklohexil)-1-metil-1H-indol-2-karboxamid;

- N-((1S,2R)-2-{{(ciano-metil)-amino}-karbonil}-ciklohexil)-6-(metil-tio)-1H-indol-2-karboxamid;
- N-[(1S,2R)-2-({(ciano-(ciklopropil)-metil)-amino}-karbonil)-ciklohexil]-6-(metil-tio)-1H-indol-2-karboxamid;
- 2-butil-N-((1S,2R)-2-{{(ciano-metil)-amino}-karbonil}-ciklohexil)-1H-indol-6-karboxamid;
- 2-butil-N-[(1S,2R)-2-({(ciano-(ciklopropil)-metil)-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indol-6-karboxamid;
- N-[(1S,2R)-2-({(ciano-(ciklopropil)-metil)-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indol-6-karboxamid;
- 6-klór-N-[(1S,2R)-2-({(ciano-(ciklopropil)-metil)-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indol-2-karboxamid;
- N-[(1S,2R)-2-({(ciano-(ciklopropil)-metil)-amino}-karbonil)-ciklohexil]-4,6-difluor-1H-indol-2-karboxamid;
- N-((1S,2R)-2-{{(ciano-metil)-amino}-karbonil}-ciklohexil)-6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-karboxamid;
- 5-(amino-szulfonil)-N-((1S,2R)-2-{{(ciano-metil)-amino}-karbonil}-ciklohexil)-1H-indol-2-karboxamid;
- 5-(amino-szulfonil)-N-[(1S,2R)-2-({(ciano-(ciklopropil)-metil)-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indol-2-karboxamid;
- N-[(1S,2R)-2-({(ciano-(ciklopropil)-metil)-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-etil-1H-indol-2-karboxamid;
- N-((1S,2R)-2-{{(ciano-metil)-amino}-karbonil}-ciklohexil)-1-etil-1H-indol-2-karboxamid;
- N-[(1S,2R)-2-({(S)-ciano-(ciklopropil)-metil)-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-1H-indol-2-karboxamid;
- N-[(1S,2R)-2-({(R)-ciano-(ciklopropil)-metil)-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-1H-indol-2-karboxamid;
- N-[(1S,2R)-2-({(1S)-1-ciano-2-tien-3-il-etil)-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indol-2-karboxamid;
- N-[(1S,2R)-2-({(1S)-1-ciano-2-tien-3-il-etil)-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indol-5-karboxamid;

N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-6-metoksi-
-1-metil-1H-indol-2-karboxamid;

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-2-feniletíl]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-6-metoksi-1-metil-
-1H-indol-2-karboxamid;

N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-izonikotinamid;

N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-kinolin-2-
-karboxamid;

N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-kinolin-3-
-karboxamid;

N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-kinoxalin-2-
-karboxamid;

N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-izokinolin-7-
-karboxamid;

5-amino-N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-fe-
nil-1H-pirazol-4-karboxamid;

N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-kinolin-6-
-karboxamid;

N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-kinolin-2-
-karboxamid-1-oxid;

N-[(1S,2R)-2-({[ciano-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-kinolin-2-karboxamid;

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-2-feniletíl]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-kinolin-2-
-karboxamid;

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-2-feniletíl]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-kinoxalin-2-
-karboxamid;

N-[2-({[(1S)-1-ciano-2-(4-nitro-fenil)-etil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-kinolin-2-
-karboxamid-trifluoracetát;

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-2-metil-propil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-
-1H-indol-2-karboxamid;

tercier-butil-2-({[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-
-amino}-karbonil)-1H-indol-5-il-karbamat;

N-[(1S,2R)-2-({[ciano-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-6-hidroxi-1-metil-1H-indol-
-2-karboxamid;

- N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-6-hidroxi-1H-indol-2-karboxamid;
- N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-6-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-karboxamid;
- N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metil-butil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-1H-indol-2-karboxamid;
- N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-etil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-1H-indol-2-karboxamid;
- N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indol-4-karboxamid;
- N-[(1S,2R)-2-({[(ciano-metil)-amino]-karbonil}-ciklohexil)-5-fluor-1-metil-1H-indol-2-karboxamid;
- N-[(1S,2R)-2-({[(1R)-1-ciano-2-hidroxi-etil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-1H-indol-2-karboxamid;
- N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-5-fluor-1-metil-1H-indol-2-karboxamid;
- N-[(1S,2R)-2-({[(1-ciano-2-fenil-etil)-amino]-karbonil}-ciklohexil)-6-hidroxi-1H-indol-2-karboxamid;
- N-[(1S,2R)-2-({[(1-ciano-2-fenil-etil)-amino]-karbonil}-ciklohexil)-6-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-karboxamid;
- N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metil-butil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-6-metoksi-1-metil-1H-indol-2-karboxamid;
- N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-2-fenil-etil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-1H-indol-2-karboxamid;
- N-[(1S,2R)-2-({[(ciano-metil)-amino]-karbonil}-ciklohexil)-6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoksi-1H-indol-2-karboxamid];
- N-[(1S,2R)-2-({[(ciano-metil)-amino]-karbonil}-ciklohexil)-1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etoksi)-1H-indol-2-karboxamid;
- N-[(1S,2R)-2-({[(ciano-metil)-amino]-karbonil}-ciklohexil)-6-(2-morfolin-4-il-etoksi)-1H-indol-2-karboxamid;
- allil-2-({[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-amino}-karbonil)-1H-indol-6-il-karbamat;

allil-2-({[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-amino}-
-karbonil)-1H-indol-6-il-karbamát;

N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-4,6-dimet-
oxi-1H-indol-2-karboxamid;

(1R,2S)-N-[ciano-(ciklopropil)-metil]-2-[(1H-indol-1-il-acetil)-amino]-ciklohexán-
-karboxamid;

N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-kinolin-2-
-karboxamid;

N-((1S,2R)-2-{{[(ciano-metil)-amino]-karbonil}-ciklohexil}-1H-indazol-5-karboxamid;

N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-6-[(metil-
szulfonil)-amino]-1H-indol-2-karboxamid;

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-(metil-tio)-propil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-
-1H-indol-2-karboxamid;

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metil-butil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indazol-5-
-karboxamid;

N-[(1S,2R)-2-({[(1R)-1-ciano-2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-
-metil-1H-indol-2-karboxamid;

N-[(1S,2R)-2-({[(1R,2R)-1-ciano-2-hidroxi-propil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-me-
til-1H-indol-2-karboxamid;

tercier-butyl-(3S)-3-ciano-3-{{[(1R,2S)-2-{{[(1-metil-1H-indol-2-il)-karbonil]-amino}-
-ciklohexil)-karbonil]-amino}-propanoát;

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-butyl]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-1H-indol-2-
-karboxamid;

tercier-butyl-(4S)-4-ciano-4-{{[(1R,2S)-2-{{[(1-metil-1H-indol-2-il)-karbonil]-amino}-
-ciklohexil)-karbonil]-amino}-butanoát;

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metil-butyl]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-6-fluor-1H-
-indol-2-karboxamid;

N-(ciano-metil)-2-(kinolin-8-il-amino)-ciklohexán-karboxamid;

benzotiazol-6-karbonsav-[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butyl-karbamoil)-ciklohexil]-
-amid;

1-metil-6-(piridin-2-il-metoxi)-1H-indol-2-karbonsav-[(1S,2R)-2-(1-(S,R)-ciano-3-me-
til-butyl-karbamoil)-ciklohexil]-amid;

1-metil-6-(2-piridin-2-il-etoxi)-1H-indol-2-karbonsav-[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butyl-karbamoil)-ciklohexil]-amid;
 1-metil-6-(tetrahidro-piran-4-il-oxi)-1H-indol-2-karbonsav-[(1S,2R)-2-(1-(S,R)-ciano-3-metil-butyl-karbamoil)-ciklohexil]-amid;
 6-metoxi-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-karbonsav-[(1S,2R)-2-(ciano-metil-karbamoil)-ciklohexil]-amid;
 benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-karbonsav-[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butyl-karbamoil)-ciklohexil]-amid;
 indolizin-2-karbonsav-[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butyl-karbamoil)-ciklohexil]-amid;
 6-metil-indolizin-2-karbonsav-[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butyl-karbamoil)-ciklohexil]-amid; és
 1-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-2-karbonsav-[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butyl-karbamoil)-ciklohexil]-amid.

Különösen előnyösek az alábbi találmány szerinti vegyületek:

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metil-butyl]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-1H-indol-2-karboxamid;
 N-((1S,2R)-2-({[(ciano-metil)-amino]-karbonil}-ciklohexil)-1H-indol-2-karboxamid;
 N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-1H-indol-2-karboxamid;
 N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indol-5-karboxamid;
 N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-1H-indol-2-karboxamid;
 N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-kinolin-2-karboxamid;
 N-((1S,2R)-2-({[(ciano-metil)-amino]-karbonil}-ciklohexil)-6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-1H-indol-2-karboxamid;
 1-metil-6-(2-piridin-2-il-etoxi)-1H-indol-2-karbonsav-[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butyl-karbamoil)-ciklohexil]-amid; és
 1-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-2-karbonsav-[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butylkarbamoil)-ciklohexil]-amid.

Találmányunk tárgya továbbá az (I) általános képletű vegyületek felhasználása cisztein-proteázokkal - különösen katepszin K-val - társult betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére, pl. az alábbi indikációban: osteoporosis, osteoarthritis, reumatoid arthritis, tumor metasztázis, glomerulonephritis, atheroszklerózis, miokardiális infarktus, Angina pectoris, labilis Angina pectoris, stroke, plakkrepedés, átmeneti iskémiás rohamok, amaurosis fugax, perifériás artériás elzáródásos betegség, angioplasztia és stent behelyezés után fellépő restenosis, hasi aorta aneurizmia képződés, gyulladás, autoimmun betegség, malária, szemfenék szövet citopátia és légzési betegségek. Találmányunk előnyös kiviteli alakja a fenti (I) általános képletű vegyületek felhasználása osteoporosis, tumor metasztázis, labilis Angina pectoris vagy plakkrepedés kezelésére és/vagy megelőzésére.

Találmányunk tárgya továbbá az (I) általános képletű vegyületek felhasználása gyógyászati hatóanyagként, különösen cisztein-proteázokkal - különösen katepszin K-val - társult betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére, pl. az alábbi indikációkban: osteoporosis, osteoarthritis, reumatoid arthritis, tumor metasztázis, glomerulonephritis, atheroszklerózis, miokardiális infarktus, Angina pectoris, labilis Angina pectoris, stroke, plakkrepedés, átmeneti iskémiás rohamok, amaurosis fugax, perifériás artériás elzáródásos betegség, angioplasztia és stent behelyezés után fellépő restenosis, hasi aorta aneurizmia képződés, gyulladás, autoimmun betegség, malária, szemfenék szövet citopátia és légzési betegségek. Találmányunk előnyös kiviteli alakja az (I) általános képletű vegyületek felhasználása gyógyászati hatóanyagként, különösen osteoporosis, tumor metasztázis, labilis Angina pectoris vagy plakkrepedés kezelésére és/vagy megelőzésére.

Találmányunk tárgya továbbá gyógyászati készítmény, amely valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas sóját és gyógyászatilag alkalmas hordozóanyagot és/vagy adjuvánst tartalmaz, különösen cisztein-proteázokkal - különösen katepszin K-val - társult betegségek kezelésére vagy megelőzésére, pl. az alábbi indikációkban: osteoporosis, osteoarthritis, reumatoid arthritis, tumor metasztázis, glomerulonephritis, atheroszklerózis, miokardiális infarktus, Angina pectoris, labilis Angina pectoris, stroke, plakkrepedés, átmeneti iskémiás rohamok, amaurosis fugax, perifériás artériás elzáródásos betegség, angioplasztia és stent behelyezés után fellépő restenosis, hasi aorta aneurizmia képződés, gyulladás, autoimmun betegség, malária, szemfenék szövet citopátia és

légzési betegségek. Találmányunk előnyös kiviteli alakja gyógyászati készítmények, amelyek valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas sóját és gyógyászatilag alkalmas hordozóanyagot és/vagy adjuvánst tartalmaznak, osteoporosis, tumor metasztázis, labilis Angina pectoris vagy plakkrepedés kezelésére és/vagy megelőzésére.

Találmányunk tárgya továbbá az (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag alkalmas sóik és/vagy gyógyászatilag alkalmas észterek felhasználása cisztein-proteázokkal - különösen katepszin K-val - társult betegségek, pl. osteoporosis, osteoarthritis, reumatoid arthritis, tumor metasztázis, glomerulonephritis, atheroszklerózis, miokardiális infarktus, Angina pectoris, labilis Angina pectoris, stroke, plakkrepedés, átmeneti iskémiás rohamok, amaurosis fugax, perifériás artériás elzáródásos betegség, angioplasztia és stent behelyezés után fellépő restenosis, hasi aorta aneurizmia képződés, gyulladás, autoimmun betegség, malária, szemfenék szövet citopátia és légzési betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmas gyógyszerek előállítására. Találmányunk előnyös kiviteli alakja a találmány szerinti vegyületek felhasználása osteoporosis, tumor metasztázis, labilis Angina pectoris vagy plakkrepedés kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmas gyógyszerek előállítására. A fenti gyógyszerek valamely találmány szerinti, fentiekben meghatározott vegyületet tartalmaznak.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás cisztein-proteázokkal - különösen katepszin K-val - társult betegségek, pl. osteoporosis, osteoarthritis, reumatoid arthritis, tumor metasztázis, glomerulonephritis, atheroszklerózis, miokardiális infarktus, Angina pectoris, labilis Angina pectoris, stroke, plakkrepedés, átmeneti iskémiás rohamok, amaurosis fugax, perifériás artériás elzáródásos betegség, angioplasztia és stent behelyezés után fellépő restenosis, hasi aorta aneurizmia képződés, gyulladás, autoimmun betegség, malária, szemfenék szövet citopátia és légzési betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére oly módon, hogy a kezelésre rászoruló embernek vagy állatnak valamely találmány szerinti vegyületet adunk be. Találmányunk előnyös kiviteli alakja eljárás osteoporosis, tumor metasztázis, labilis Angina pectoris vagy plakkrepedés kezelésére és/vagy megelőzésére oly módon, hogy a kezelésre rászoruló embernek vagy állatnak valamely találmány szerinti vegyületet adunk be.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatiilag alkalmas sóik és/vagy gyógyászatiilag alkalmas észterek előállítására oly módon, hogy

a) valamely (II) általános képletű vegyületet valamely (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletekben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 és n jelentése a fent megadott); vagy

b) valamely (IV) általános képletű vegyületet valamely (V) vagy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletekben R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^a és n jelentése a fent megadott); vagy

c) valamely (XI) általános képletű vegyületet (ahol R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 és n jelentése a fent megadott) vízelvonószerrel reagáltatunk.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására oly módon, hogy valamely (VII) általános képletű észtert (ahol R jelentése pl. alkil-csoport) valamely (VIII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk; a kapott (IX) általános képletű vegyületet hidrolizáljuk és valamely (X) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk; majd a kapott (XI) általános képletű vegyületet vízelvonószerrel történő kezeléssel a kívánt (I) általános képletű vegyületté alakítjuk. Vízelvonószerként nem korlátozó, példálózó jelleggel a trifluor-ecetsavanhidridet, Burgess-reagenst, tozil-kloridot, tionil-kloridot, foszgent, foszfor-pentoxidot és foszfor-trikloridot említjük meg.

Az eljárást az 1. reakciósémán tüntetjük fel. A képletekben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 és n jelentése a fent megadott.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatiilag alkalmas sóinak és/vagy gyógyászatiilag alkalmas észtereinek előállítására. Az észtereket és/vagy sókat az eljárás különböző szakaszaiban képezhetjük, pl. az (I) általános képletű vegyületek vagy a megfelelő kiindulási anyagok felhasználásával.

A találmány tárgyát képező a) eljárás szerint a (II) és (III) általános képletű vegyület reakcióját a szakember által ismert módon végezhetjük el. A reakciót előnyösen oly módon hajthatjuk végre, hogy a (II) általános képletű vegyületet, a (III) általános képletű vegyületet, TPTU-t (O-1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametil-urónium-tetrafluoro-

borát) és Hünig-bázist (N-etil-diizopropil-amin) acetonitrilben oldjuk. A reakcióelegyet 6-16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd bepároljuk. A terméket az irodalomból ismert módszerekkel nyerhetjük ki (pl. extrahálással és oszlopkromatografálással). Alternatív módon a (II) általános képletű vegyületet diklór-metánban oldjuk és 6-16 órán át N-metil-morfolin, HOBt és EDCI jelenlétében a (III) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk. A terméket önmagukban ismert módszerekkel izolálhatjuk, pl. extrakcióval vagy HPLC úton.

A találmányunk tárgyát képező b) eljárás szerint a (IV) általános képletű vegyület és az (V) vagy (VI) általános képletű vegyület reakcióját oly módon végezhetjük el, hogy a (IV) általános képletű vegyületet diklór-metánban oldjuk és az oldathoz hozzáadjuk az (V) vagy (VI) általános képletű vegyület diklór-metános oldatát. A reakcióelegyhez trietil-amint adunk, szobahőmérsékleten 6-16 órán át keverjük, majd hangyasavat adunk hozzá. A terméket önmagukban ismert módszerekkel izolálhatjuk és tisztíthatjuk, pl. az oldószer eltávolítása útján vagy HPLC úton.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmas sóit és/vagy gyógyászatilag alkalmas észtereit az (I) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő. A gyógyászatilag alkalmas észtereket és/vagy sókat azonban az eljárás korábbi szakaszában is képezhetjük, pl. a megfelelő kiindulási anyagok megfelelő sóinak és/vagy észtereinek előállításának útján. A gyógyászatilag alkalmas sók és/vagy gyógyászatilag alkalmas észterek az irodalomból ismert módszerekkel képezhetők.

A (II) általános képletű vegyületek az irodalomból ismert módszerekkel állíthatók elő. Előnyösen járhatunk el oly módon, hogy a megfelelő aminosavat a kívánt R^1 szubsztituenssel a példákban leírtakkal analóg módszerekkel kapcsoljuk. A (II) általános képletű vegyületet önmagukban ismert módszerekkel izolálhatjuk, pl. extrahálással és az oldószer eltávolításával.

A (III) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy a megfelelő aldehid diklór-metánnal képezett oldatát ammónium-klorid és nátrium-cianid vízzel és metanollal képezett oldatához adjuk 0 °C-on. A reakcióelegyet keverjük és szobahőmérsékletre

hagyjuk felmelegedni. Ezután ammónia-oldatot adunk hozzá, a reakció befejeződése után a (III) általános képletű vegyületet az irodalomból ismert módszerekkel (pl. extrakció) izoláljuk és tisztítjuk. A megfelelő hidrokloridot önmagukban ismert módszerekkel állíthatjuk elő.

A királis (III) általános képletű vegyületeket előnyösen oly módon állíthatjuk elő, hogy ammónium-hidrogén-karbonátot 15 °C-on a megfelelő t-BOC védett aminosavból és di-tercier-butil-dikarbonátból képezett vegyes anhidridhez adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1-5 órán át keverjük. A reakció befejeződése után a kapott t-BOC védett aminosav-amidot a szakember által ismert módszerekkel (pl. extrakcióval) izoláljuk és tisztítjuk. A t-BOC védett aminosav-amidot és trietil-amint tetrahidrofuránban és trifluor-ecetsavanhidridben 0 °C-on oldjuk. A reakcióelegyet 2 órán át -10 °C-on keverjük. A kapott közbenső terméket izoláljuk és tisztítjuk (pl. az oldószer eltávolítása útján és flash-kromatografálással), majd a t-BOC védőcsoportot sósavval és ecetsavval lehasítjuk. Ily módon a kívánt (III) általános képletű vegyületet kapjuk.

A (IV) általános képletű vegyületeket előnyösen oly módon állíthatjuk elő, hogy a megfelelő t-BOC védett aminosavat a fentiekkel analóg módon valamely (III) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk. A kapott közbenső termék izolálása és tisztítása után (pl. az oldószer elpárologtatása és flash-kromatografálás útján) a t-BOC védőcsoportot trifluor-ecetsavval lehasítjuk és így módon a kívánt (IV) általános képletű vegyületet kapjuk.

Az (V) és (VI) általános képletű vegyületek kereskedelmi forgalomban beszerezhetők vagy az irodalomból ismert módszerekkel állíthatók elő.

Találmányunk tárgya továbbá az (I) általános képletű vegyületek, amelyeket valamely fenti eljárással állítottunk elő.

A találmány szerinti vegyületek katepszin K, S, L és B ellen kifejtett gátló aktivitását szobahőmérsékleten 96-mélyedékes opak fehér polisztirol lemezekben (Costar) határozzuk meg. A katepszin K gátló aktivitást a következőképpen mérjük:

5 µl inhibítort 5 mM nátrium-foszfátban [nátrium-klorid 15 mM, pH 7,4, 1 % dimetil-

-sulfoxidot tartalmaz (végső koncentrációk: 10-0,0001 μM)] hígítunk, majd 35 μl humán rekombináns katepszin K-val (végső koncentráció: 1 nM) előinkubálunk; a humán rekombináns katepszin K-t 100 mM nátrium-acetát teszt-pufferben (pH 5,5; 5 mM EDTA-t és 20 mM ciszteint tartalmaz) hígítottuk. Ezután teszt-pufferben (végső koncentráció: 5 μM) hígított 10 μl Z-Leu-Arg-MCA fluorogén szubsztrátumot adunk hozzá, a fluoreszcencia növekedését (gerjesztés 390 nm-nél és emisszió 460 nm-nél) 7,5 percen át 45 másodpercenként mérjük. A kezdeti sebességet (RFU/perc) 11 leolvasási pont lineáris illesztéséből származtatjuk le.

A katepszin B gátló aktivitást a fentiekben a katepszin K gátló aktivitás mérésénél leírt módon határozzuk meg; humán máj katepszin B-t (Calbiochem) alkalmazunk 1 nM végső koncentrációban.

A katepszin L gátló aktivitást a fentiekben a katepszin K gátló aktivitás mérésénél leírt módon határozzuk meg; humán máj katepszin L-t (Calbiochem) alkalmazunk 3 nM végső koncentrációban.

A katepszin S gátló aktivitást a fentiekben a katepszin K gátló aktivitás méréséhez hasonlóan határozzuk meg azzal az eltéréssel, hogy pufferként 100 mM kálium-foszfátot (5 mM EDTA, 5 mM frissen hozzáadott DTT, 0,01 % Triton X-100, pH 6,5) alkalmazunk és fluorogén szubsztrátumként Z-Val-Val-Arg-MCA-t (Bachem) használunk (végső koncentráció: 20 μM). Humán rekombináns katepszin S-t [Wiederanders és tsai: *Eur. J. Biochem.*, 250, 745-750. (1997)] alkalmazunk 0,5 nM végső koncentrációban.

Az 1., 2., 4., 5. és 11. példa szerinti vegyület katepszin K gátló hatását az alábbi táblázatban tüntetjük fel. IC_{50} értéknek az enzim aktivitás 50 %-os gátlását előidéző inhibitor koncentrációt tekintjük. Az IC_{50} értékeket a logit-log görbéből lineáris regresszióval határozzuk meg.

Példa	Katepszin K IC ₅₀ (μmól/l)
1.	0,018 μM
2.	0,0454 μM
4.	0,0964 μM
5.	0,0600 μM
11.	0,0030

Kiválasztott találmány szerinti vegyületek a nem-humán primátus csont reszorpciós modellen hatékonyak bizonyultak [G.B. Stroup és tsai: *Journal of Bone and Mineral Research*, 16. kötet, 10. szám, 1739-1746. (2001)]. Cynomolgus majmok találmány szerinti vegyületekkel történő kezelése során azt találtuk, hogy a csont reszorpció szérumban markerei (NTx és CTx) a kezeletlen kontrollhoz viszonyítva szignifikáns mértékben csökkentek.

Az (I) általános képletű vegyületek funkcionális csoportjaikon képezett olyan származékokká alakíthatók, amelyek in vivo körülmények között az (I) általános képletű vegyületté történő visszaalakulásra képesek.

Találmányunk tárgya továbbá - mint már említettük - valamely (I) általános képletű vegyületet tartalmazó gyógyszerek.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás a fenti gyógyszerek előállítására oly módon, hogy egy vagy több (I) általános képletű vegyületet és kívánt esetben egy vagy több további gyógyászati hatóanyagot galenikus formára hozunk.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények pl. orálisan adagolhatók (tabletták, bevonatos tabletták, dragsék, kemény- vagy lágyzselatinkapszulák, oldatok, emulziók vagy szuszpenziók formájában). A találmány szerinti gyógyászati készítmények továbbá rektálisan (pl. kúpok), helyi úton vagy percutánsan (pl. kenőcsök, krémek, gélek vagy oldatok), vagy parenterálisan, pl. intravénásan, intramuszkulárisan, szubkutánsan, intratekálisan, vagy transzdermálisan adagolhatók (pl. injekciós oldatok). A találmány szerinti

gyógyászati készítmények továbbá szublingválisan, szemészeti készítményekben vagy aeroszolok formájában (pl. spray) adagolhatók.

A tablettákat, bevonatos tablettákat, drazsékat vagy lágyzselatinkapszulákat oly módon állíthatjuk elő, hogy a találmány szerinti vegyületet gyógyászatilag inert, szervetlen vagy szerves excipiensekkel összekeverjük. A tabletták, drazsék vagy keményzselatinkapszulák készítésénél excipiensként pl. laktózt, kukoricakeményítőt vagy származékait, talkumot vagy sztearinsavat vagy sóit alkalmazhatunk.

A lágyzselatinkapszulák excipiensként pl. növényi olajokat, viaszokat, zsírokat, félszilárd vagy folyékony poliolokat stb. tartalmazhatnak; a lágyzselatinkapszulák azonban - a hatóanyag jellegétől függően - bizonyos esetekben külön excipiensek hozzáadása nélkül is előállíthatók.

Az oldatok és szirupok excipiensként pl. vizet, poliolokat, szacharózt, invert cukrot és glükózt tartalmazhatnak.

Az injekciós oldatok készítésénél excipiensként pl. vizet, alkoholokat, poliolokat, glicerint és növényi olajokat alkalmazhatunk.

A kúpok, valamint a helyi és perkutáns adagolásra szolgáló készítmények excipiensként pl. természetes vagy keményített olajokat, viaszokat és félszilárd vagy folyékony poliolokat tartalmazhatnak.

A gyógyászati készítmények továbbá tartósító-, szolubilizáló-, stabilizáló-, nedvesítő-, emulgeáló-, édesítőszereket, színezőanyagokat, ízesítőanyagokat, az ozmózis nyomás megváltoztatására szolgáló sókat, puffereket, bevonóanyagokat vagy antioxidánsokat tartalmazhatnak. A gyógyászati készítmények - mint már említettük - további gyógyászati hatóanyagokat is tartalmazhatnak.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények előállításánál csak nem-toxikus adjuván-sokat alkalmazhatunk.

Előnyösek az intravénásan, intramuszkulárisan vagy orálisan adagolható készítmények. Az (I) általános képletű vegyületek dózisa a hatóanyag jellegétől, a beteg korától és szükségleteitől, valamint az adagolás módjától függ. A napi dózis általában kb. 1-1000 mg, előnyösen kb. 5-500 mg.

Találmányunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy a szabadalom oltalmi körét a példákra korlátoznánk.

A megfelelő kiindulási anyagok a kereskedelmi forgalomban beszerezhetők vagy az irodalomból ismert módszerekkel állíthatók elő [lásd DE 26 24 290; WO 98/0354; *Chem. Pharm. Bull.*, **38**(2), 350-354. (1990); sertés máj észterázzal kapott királis szinton; királis centrumok bevitele ciklohexén-vázba; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1**, 1411-1415. (1994); (-)-(1R,2S)-cisz-pentacin és rokon cisz- és transz-2-amino-ciklopentán- és ciklohexán-1-karbonsavak aszimmetrikus szintézise] vagy a fenti módszerekkel analóg módon állíthatók elő.

Rövidítések/akronimok

Burgess-reagens	= (metoxikarbonil-szulfamoil)-trietyl-ammónium-hidroxid, belső só
DCM, CH ₂ Cl ₂	= diklór-metán
DIC	= 2-dimetilamino-izopropil-klorid-hidroklorid
DIPEA	= N,N-diizopropil-etil-amin
DMAP	= 4-dimetilamino-piridin
DMF	= N,N-dimetil-formamid
EDCI	= 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etil-karbodiimid-hidroklorid
HOBT	= 1-hidroxi-benzotriazol-hidrát
MEOH	= metanol
NMM	= N-metil-morfolin
NMP	= 1-metil-2-pirrolidinon
TBS	= tercier-butyl-dimetilszilil védőcsoport
TFA	= trifluor-ecetsav
THF	= tetrahidrofurán

1. példa (A. módszer)

Az (1) képletű N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indol-2-karboxamid szintézise

Az eljárás 1. lépését a 2. reakciósémán tüntetjük fel.

300 mg (1,19 millimól) etil-(1R,2S)-2-amino-ciklohexán-karboxilát-hidrobromid-só [Xu, Daquiang és tsai: *Tetrahedron: Asymmetry*, 9(10), 1635 (1988)] 8 ml dimetil-formamiddal képezett oldatához 192 mg (1,19 millimól) indol-2-karbonsavat, 228 mg (1,19 millimól) EDCI-t, 161 mg (1,19 millimól) HOBT-t és 0,458 ml (4,16 millimól) N-metil-morfolint adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük, etil-acetát és víz között megosztjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Így módon etil-(1R,2S)-2-[(1H-indol-2-il-karbonil)-amino]-ciklohexán-karboxilátot kapunk.

Az eljárás következő lépését a 3. reakciósémán tüntetjük fel.

A nyers reakcióelegyet 8 ml metanolban oldjuk, majd 110 mg (2,62 millimól) lítium-hidroxid 2 ml vízzel képezett oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet egy éjjelen át keverjük, diklór-metán és 1 n sósav között megosztjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 220 mg (1R,2S)-2-[(1H-indol-2-il-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsavat (**1. edukt**) kapunk, amely ¹H NMR szerint tiszta. A két lépés kitermelés 66 %.

Az eljárás zárólépését a 4. reakciósémán tüntetjük fel.

110 mg (0,38 millimól) az előző bekezdés szerint előállított karbonsav 2 ml dimetil-formamiddal képezett oldatához 50 mg (0,38 millimól) R,S-amino-ciklopropil-acetonitrilt (**2. edukt**), 73 mg (0,38 millimól) EDCI-t, 50 mg (0,38 millimól) HOBT-t és 0,146 ml (1,33 millimól) N-metil-morfolint adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük, etil-acetát és víz között megosztjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Oszlopkromatografálás, majd 10 % acetont tartalmazó diklór-metán/acetoneleggyel végzett eluálás után 67 mg cm szerinti N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indol-2-karboxamidot kapunk. A termék HPLC szerint 93 %-os tisztaságú. Kitermelés 48 %.

2. példa (B-1. módszer)

A (2) képletű N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-ciano-2-fenil-etil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-kinolin-2-karboxamid szintézise

Az eljárás 1. lépését az 5. reakciósémán tüntetjük fel.

190 mg (0,75 millimól) etil-(1R,2S)-2-amino-ciklohexán-karboxilát-hidrobromid-só 5 ml dimetil-formamiddal képezett oldatához 140 mg (0,80 millimól) kinaldinsavat, 152 mg (0,79 millimól) EDCI-t, 108 mg (0,80 millimól) HOBT-t és 0,26 ml (2,37 millimól) N-metil-morfolint adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük, etil-acetát és víz között megosztjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 290 mg nyers etil-(1R,2S)-2-[(1H-kino-2-il-karbonil)-amino]-ciklohexán-karboxilátot kapunk.

Az eljárás következő lépését a 6. reakciósémán tüntetjük fel.

Az előző bekezdés szerint kapott nyers reakcióterméket 8 ml tetrahidrofuránban oldjuk, majd 120 mg (2,86 millimól) lítium-hidroxid 2 ml vízzel képezett oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 60 °C-ra melegítjük, egy éjjelen át keverjük, diklór-metán és 1 n sósav között megosztjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 260 mg (1R,2S)-2-[(1H-kino-2-il-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsavat (**1. edukt**) kapunk.

Az eljárás következő lépését a 7. reakciósémán tüntetjük fel.

260 mg (0,87 millimól) az előző bekezdés szerint kapott karbonsavat 5 ml dimetil-formamidban oldunk, majd az oldathoz 140 mg (0,85 millimól) L-fenil-alanin-amidot (**2. edukt**), 120 mg (0,88 millimól) HOBT-t, 170 mg (0,88 millimól) EDCI-t és 0,34 ml (3,06 millimól) N-metil-morfolint adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük, etil-acetát és víz között megosztjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Fehér szilárd anyag alakjában 388 mg nyersterméket kapunk.

Az eljárás következő lépését a 8. reakciósémán tüntetjük fel.

388 mg (0,87 millimól) az előző bekezdés szerint előállított nyersterméket 10 ml diklór-metánban oldunk, majd az oldathoz 210 mg (0,88 millimól) Burgess-reagenst adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük, a diklór-metánt eltávolítjuk.

A maradékot 2 ml metanolban oldjuk, majd preparatív vékonyrétegkromatografálással és 1:1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Fehér hab alakjában 88 mg cím szerinti vegyületet kapunk (0,21 millimól) Kitermelés 27,5 %.

3. példa (B-2. módszer)

A (3) képletű N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-1H-indol-2-karboxamid szintézise

Ebben a példában az N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-1H-indol-2-karboxamid előállítását mutatjuk be. Az eljárás során kiindulási anyagként etil-cisz-2-amino-1-ciklohexán-karboxilátot és (S)-ciklopropil-glicin-amidot, vagy alternatív módon etil-cisz-2-amino-1-ciklohexán-karboxilátot és (S)-ciklopropil-glicin-nitrilt alkalmazunk.

Az 1. lépést a 9. reakciósémán tüntetjük fel.

9,03 g (35,8 millimól) etil-cisz-2-amino-1-ciklohexán-karboxilát-hidrobromid-só, 6,18 g (35,3 millimól) 1-metil-indol-2-karbonsav, 5,45 g (40,3 millimól) HOBt és 7,45 g (38,9 millimól) EDCI-hidroklorid 70 ml vízmentes dimetil-formamiddal képezett oldatához 0 °C-on 7,8 ml (71 millimól) N-metil-morfolint adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük, majd jégfürdőn lehűtjük és 140 ml vízzel kezeljük. A képződő sárga szuszpenzióhoz 140 ml etil-acetátot adunk és a szilárd anyagok feloldódásáig keverjük. Ezután további 140 ml etil-acetátot adunk hozzá és a szerves réteget elválasztjuk. 2x280 ml 0,5 mólos sósavval és 280 ml konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Sárga szilárd nyers maradékot kapunk, amelyet oszlop-kromatografálással és 30:70 arányú etil-acetát/hexán eleggyel végzett eluálással tisztítunk. Halványzöld szilárd anyag alakjában 10,9 g kívánt vegyületet kapunk. Kitermelés 90 %.

MS: 329 (M+H⁺). Op.: 98,1-99,0 °C.

A következő lépést a 10. reakciósémán tüntetjük fel.

10,9 g (31,8 millimól) az előző bekezdés szerint előállított észter 100 ml tetrahidrofuránal képezett oldatához 0 °C-on 5,29 g (126 millimól) lítium-hidroxid-hidrát és 100 ml víz

oldatát adjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük, majd lassan 150 ml sósavas oldatot tartalmazó lombikba öntjük. A képződő szuszpenziót 200 ml etil-acetattal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, 200 ml konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Fehér szilárd anyag alakjában 9,49 g kívánt vegyületet kapunk. Kitermelés 100 %.

MS: 301 ($M+H^+$). Op.: 196,0-198,9 °C.

A következő lépést a 11. reakciósémán tüntetjük fel.

10,23 g (34,1 millimól) karbonsav (**1. edukt**), 4,08 g (35,7 millimól) (S)-ciklopropil-glicin-amid (**2. edukt**), 6,90 g (51,1 millimól) HOBt és 9,79 g (51,1 millimól) EDCI-hidroklorid 60 ml vízmentes dimetil-formamiddal képezett oldatához 0 °C-on 3,7 ml (37 millimól) N-metil-morfolint adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, 24 órán át keverjük, jégfürdőn lehűtjük és 100 ml vízzel kezeljük. A szuszpenziót 1 órán át keverjük. A kiváló csapadékot szűrjük, majd előbb 1 mólos sósavval és utána vízzel mossuk. A csapadékot vákuumban szárítjuk. Csaknem fehér szilárd anyag alakjában kapjuk a nyersterméket, amelyet szilikagélen történő kromatográfiával és 30:70 arányú etil-acetát/hexán eleggyel végrehajtott eluálással tisztítunk. Fehér szilárd anyag alakjában 2,00 g amidot kapunk. Kitermelés 84 %.

MS: 397 ($M+H^+$). Op.: 242,5-245,6 °C.

A következő lépést a 12. reakciósémán tüntetjük fel.

10,0 g (25,2 millimól) az előző bekezdés szerint előállított amid 200 ml vízmentes piridinnel képezett oldatához 0 °C-on 5,34 ml (37,8 millimól) trifluor-ecetsavanhidridet csepegtetünk. A reakcióelegyet 0 °C-on 15 percen át keverjük, majd lassan 250 ml 1 mólos vizes sósavat és utána 200 ml etil-acetátot adunk hozzá. A vizes réteget elöntjük. Ezután további 200 ml etil-acetátot adunk hozzá. A szerves fázist 1 mólos vizes sósavval megsavanyítjuk, majd három részletben vízzel és egy részletben konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 9,80 g nyers szilárd anyagot kapunk. Oszlopkromatográfiával és 30:70 arányú etil-acetát/hexán eleggyel végzett kezdeti tisztítás után csaknem fehér szilárd anyag alakjában 5,68 g terméket kapunk. Kitermelés 59 %. Ezután 83:17 arányú dietil-éter/kloroform elegyből végzett átkristályosítással fehér szilárd anyag alakjában 4,63 g cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 48 %.

MS: 379 ($M+H^+$). Op.: 166,0-168,5 °C.

Alternatív szintézis

Az eljárás 1. lépését a 13. reakciósémán tüntetjük fel.

514 mg (1,71 millimól) karbonsav (**1. edukt**) 300 mg (2,26 millimól) (S)-ciklopropil-glicin-nitril (**2. edukt**), 255 mg (1,89 millimól) HOBT és 366 mg (1,91 millimól) EDCI-hidroklorid 8,0 ml vízmentes dimetil-formamiddal képezett oldatához 0,80 ml (7,3 millimól) N-metil-morfolint adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük, 40 ml vizet adunk hozzá és 40 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist 2x40 ml 1 mólos sósavval és 40 ml konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Nyers fehér habszerű terméket kapunk, amelyet oszlop-kromatográfiával és 40-50:60-50 arányú etil-acetát/hexán elegyekkel végzett eluálással tisztítunk. Fehér szilárd anyag alakjában 340 mg kívánt vegyületet kapunk (kitermelés 53 %), amely a glicin sztereocentrumon képezett S:R izomerek 83:17 arányú keverékéből áll (a diasztereomerek arányát ^1H NMR spektroszkópiával határozzuk meg).

(S)-Ciklopropil-glicin-amid (2. edukt) szintézise

Az eljárást a 14. reakciósémán tüntetjük fel.

7,6 ml (104 millimól) tionil-klorid 750 ml vízmentes metanollal képezett oldatához 0°C -on 10,0 g (86,9 millimól) (S)-ciklopropil-glicint (Eastman Chemical Company, Kingsport, TN) adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, 4 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük és vákuumban bepároljuk. A nyers szilárd maradékot acetonnal mossuk. Fehér szilárd anyag alakjában 8,94 g kívánt vegyületet kapunk. Kitermelés 62 %.

MS: 130 ($\text{M}+\text{H}^+$). Op.: $134,0\text{--}135,9^\circ\text{C}$.

A következő lépést a 15. reakciósémán tüntetjük fel.

100 ml (7 M) metanolos ammónia-oldathoz bombában 0°C -on 5,04 g (30,4 millimól) (S)-ciklopropil-glicin-etil-észter-hidrokloridot adunk. A bombát lezárjuk és 2 napon át 70°C -os olajfürdőben tartjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és szuszpenzió képződéséig bepároljuk. A szuszpenziót szűrjük. A szilárd anyagot 1:1 arányú metanol/aceton eleggyel mossuk. Az anyalúgból a fenti módon a szilárd anyag további generá-

cióját nyerjük ki. Az egyesített szilárd termékeket szárítjuk. Fehér por alakjában 3,52 g kívánt vegyületet kapunk. Kitermelés 100 %.

MS: 115 ($M+H^+$). Op.: 225,0-231,0 °C. $[\alpha]_D^{25} = +63,0$ (1,00, 1 M HCl).

(S)-Ciklopropil-glicin-nitril szintézise

Az eljárást a 16. reakciósémán tüntetjük fel.

10,27 g (146,5 millimól) ciklopropil-karboxaldehid 500 ml vízmentes metilén-kloriddal képezett oldatához 20,06 g (146,2 millimól) (R)-fenil-glicinolt adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, szárazjeges-acetonos fürdőben -26 °C-ra hűtjük, majd fecskendővel 39,0 ml (292 millimól) trimetil-szilil-cianidot adunk lassan hozzá, miközben a reakcióhőmérsékletet -23 °C alatt tartjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, 1 órán át keverjük, 100 ml metanolt és 150 ml 1 mólos sósavat adunk hozzá, majd 1 órán át keverjük. A reakcióelegyet 150 ml 1 mólos nátrium-hidroxid oldattal semlegesítjük. A szerves fázist elválasztjuk, 400 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Sárga folyadékot kapunk. A terméket monohidroklorid-só formájában izoláljuk oly módon, hogy a szabad amint metilén-kloridban 1 mólos éteres hidrogén-kloriddal kezeljük. Fehér szilárd anyag alakjában 34,24 g kívánt vegyületet kapunk, amely a glicin sztereocentrumon képezett S:R diasztereomerek 83:17 arányú keverékéből áll (meghatározás: ^1H NMR spektroszkópiával). Kitermelés 93 %.

MS: 217 ($M+H^+$). Op.: 106,0-108,1 °C.

A következő lépést a 17. reakciósémán tüntetjük fel.

5,00 g (19,8 millimól) glicinol addukt 70 ml metanollal és 35 ml metilén-kloriddal képezett oldatához 0 °C-on részletekben 1 perc alatt 9,15 g (20,6 millimól) ólom-tetraacetátot adunk. A reakcióelegyet 30 percen át 0 °C-on keverjük, majd a képződő szuszpenziót celite ágyon leszűrjük. Az összegyűjtött szilárd anyagokat 2x100 ml metilén-kloriddal mossuk. A szerves fázist elválasztjuk, 200 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Átlátszó folyadék alakjában 3,55 g imint kapunk, kitermelés 97 %. Az imint közvetlenül a ciklopropil-glicin-nitrillé hidrolizáljuk oly módon, hogy éterben oldjuk és jégfürdőn 1 mólos sósavval kezeljük. A hidrolízist vékonyréteg-kromatográfiás úton az imin eltűnésének megfigyelésével követjük nyomon ($R_f = 0,43$,

10:90 arányú etil-acetát/hexán elegy). A hidrolízis teljes lejátszódása után a vizes fázist elválasztjuk, éterrel mossuk, majd forgóbepárlón óvatosan bepároljuk (30-42 °C-os víz-fürdön). A vákuumbepárlás után a kívánt terméket higroszkópos szilárd anyag alakjában kapjuk.

4. példa (B-3. módszer)

A (4) képletű N-[(1S,2R)-2-({[(1R)-1-ciano-2-hidroxi-etil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-1H-indol-2-karboxamid szintézise

Ebben a példában az N-[(1S,2R)-2-({[(1R)-1-ciano-2-hidroxi-etil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-1H-indol-2-karboxamid szintézisét mutatjuk be, a 2. példában ismertett analóg eljárással előállított (4a) képletű amidból kiindulva.

Az eljárás 1. lépését a 18. reakciósémán tüntetjük fel.

231 mg (0,598 millimól) hidroxi-amid 4 ml vízmentes dimetil-formamiddal képezett oldatához 178 mg (1,18 millimól) tercier-butil-dimetil-szilil-kloridot és 87 mg (1,28 millimól) imidazolt adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük, 20 ml vizet és 20 ml etil-acetátot adunk hozzá, majd a vizes réteget elöntjük. A szerves fázist vízzel két részletben mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A visszamaradó nyers folyadékot oszlopkromatografálással és 5:95 arányú metanol/diklór-metán eleggyel végzett eluálással tisztítjuk. Átlátszó folyadék alakjában 250 mg kívánt vegyületet kapunk. Kitermelés 83 %.

A következő lépést a 19. reakciósémán tüntetjük fel.

0,25 g (0,50 millimól) amid 6 ml vízmentes piridinnel képezett oldatához 0 °C-on 0,20 ml (1,4 millimól) trifluor-ecetsavanhidridet csepegtetünk. A kapott sárga reakcióelegyet 10 percen át 0 °C-on keverjük, majd 20 ml 1 mólos sósavat adunk hozzá. A képződő tejszerű szuszpenzióhoz 25 ml etil-acetátot adunk és a vizes fázist elöntjük. A szerves réteget 2x20 ml 1 mólos sósavval és 20 ml konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A visszamaradó sárga folyadékot oszlopkromatografálással és 20-40:80-60 arányú etil-acetát/hexán elegyekkel végzett eluálással tisztítjuk. Fehér szilárd hab alakjában 127 mg cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 53 %.

MS: 483,3 (M+H⁺).

A következő lépést a 20. reakciósémán tüntetjük fel.

117 mg (0,242 millimól) TBS-éter 6 ml vízmentes tetrahidrofuránnal képezett oldatához 0 °C-on 0,30 ml (0,30 millimól) 1 mólos tetrahidrofurános tercier-butil-ammónium-fluorid oldatot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni és vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatografálással és 5:95 arányú metanol/diklór-metán eleggyel végzett eluálással tisztítjuk. Fehér szilárd hab alakjában 86 mg kívánt vegyületet kapunk. Kitermelés 96 %.

MS: 369 ($M+H^+$). Op.: 78,4-79,0 °C.

5. példa (C. módszer)

Az (5) képletű N-[2-({[(1S)-1-ciano-2-(4-nitro-fenil)-etil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-kinolin-2-karboxamid-trifluor-acetát szintézise

5,033 g 9H-fluoren-9-il-metoxi-2,4-dimetoxi-fenil-(4-hidroxi-benzil)-karbamát Rink polisztirol gyantához nagy üvegbuborékolatatóban 80 ml 20 %-os dimetil-formamidos piperidin oldatot adunk. A reakcióelegyen 30 percen nitrogént buborékolatunk át, szűrjük és 3x80 ml diklór-metánnal, 80 ml metanollal, majd ismét 80 ml diklór-metánnal mossuk. Ezután a gyantához 3 ekvivalens (1,4 ml) DIC-t, 0,05 ekvivalens (1,3 ml 0,116 mólos tetrahidrofurános oldat) DMAP-t és 3 ekvivalens (3,9 g) N-[(9H-fluoren-9-il-metoxi)-karbonil]-4-nitro-fenil-alanint adunk. A gyantát 80 ml diklór-metánban szuszpendáljuk és egy éjjelen át nitrogénnel átöblítjük. A reakcióelegyet leszűrjük, majd 3x80 ml diklór-metánnal, 80 ml metanollal és ismét 80 ml diklór-metánnal mossuk. A gyantához 80 ml 20 %-os dimetil-formamidos piperidin-oldatot adunk. A reakcióelegyet nitrogénnel 30 percen át átöblítjük, szűrjük, 3x80 ml diklór-metánnal, 80 ml metanollal, majd ismét 80 ml diklór-metánnal mossuk. A gyantához 3 ekvivalens (1,7 g) EDCI-t, 1 ekvivalens (0,41 g) HOBT-t és 3 ekvivalens (3,3 g) (1R,2S)-2-{{2-[(1Z)-prop-1-enil]-3-vinil-1H-inden-1-il}-metoxi)-karbonil]-amino}-ciklohexán-karbonsavat adunk. A gyantát 80 ml NMP-ben szuszpendáljuk és egy éjjelen át buborékolatjuk. A reakcióelegyet szűrjük, 3x80 ml diklór-metánnal, 80 ml metanollal, majd ismét 80 ml diklór-metánnal mossuk és vákuum szárítószekrényben száradni hagyjuk.

250 mg fenti gyantához szilárd fázisú extraktorban 2,5 ml 20 %-os dimetil-formamidos piperidin-oldatot adunk. A reakcióelegyet 30 percen át ülepedni hagyjuk, szűrjük, 3x4 ml diklór-metánnal, 4 ml metanollal, majd ismét 4 ml diklór-metánnal mossuk. A gyantához 3 ekvivalens (56 μ l) DIC-t, 0,05 ekvivalens (52 μ l 0,116 mólos tetrahydrofurános oldat) DMAP-t és 3 ekvivalens (62,3 mg) kinaldinsavat adunk. A gyantát 2,5 ml diklór-metánban szuszpendáljuk és egy éjjelen át keverjük. A reakcióelegyet szűrjük, 3x4 ml diklór-metánnal, 4 ml metanollal és ismét 4 ml diklór-metánnal mossuk. A gyantát 2,5 ml 10 % trifluor-ecetsav/diklór-metán eleggyel 30 percen át kezeljük, szűrjük és 3x2,5 ml diklór-metánnal mossuk. A szűrletet Speed-Vac készüléken bepároljuk, a maradékot 2,5 ml diklór-metánban oldjuk, majd 2 ekvivalens (57 mg) Burgess-reagenst adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjjelen át keverjük, majd Speed-Vac készüléken bepároljuk és fordított fázisú nagynyomású folyadékkromatografálással tisztítjuk. 1,8 g 95 %-os tisztaságú mintát kapunk.

6. példa (D. módszer)

A (6) képletű N-(ciano-metil)-2-(kinolin-8-il-amino)-ciklohexán-karboxamid szintézise

Az eljárás 1. lépését a 21. reakciósémán tüntetjük fel.

Evakuált és argonnal visszatöltött kemencében szárított Schlenk-lombikba 726 mg (3,68 millimól) etil-cisz-2-amino-1-ciklohexán-karboxilát-hidroklorid-sót, 56 mg (0,06 millimól, 2 mól% Pd) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ -t, 77 mg (0,12 millimól, 4 mól%) racém-BINAP-ot, 881 mg (9,17 millimól) nátrium-tercier-butoxidot, 500 mg (3,06 millimól) 8-klór-kinolint és 7,5 ml toluolt mérünk be. A lombikot üveg dugóval lezárjuk és argon palackkal kötjük össze. A reakcióelegyet 90 °C-ra hevítjük és ezen a hőmérsékleten 17 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk lehűlni, 35 ml dietil-éterben felvesszük, 3x30 ml telített konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A kapott nyers reakcióelegyet etil-acetátban újra oldjuk, etil-acetát és 1 n sósav között megosztjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 125 mg 2-(kinolin-8-il-amino)-ciklohexán-karbonsavat kapunk, amely a cisz- és transz-izomer 1:1 arányú keverékéből áll. A szerkezetet ^1H NMR segítségével igazoljuk. Kitermelés 15 %.

A következő lépést a 22. reakciósémán tüntetjük fel.

50 mg (0,19 millimól) az előző bekezdés szerint előállított karbonsavat 1,3 ml dimetil-formamidban oldunk, majd az oldathoz 18 mg (0,19 millimól) amino-acetonitril-hidroklorid-sót, 37 mg (0,19 millimól) EDCI-t, 26 mg (0,19 millimól) HOBT-t és 0,09 ml (0,78 millimól) N-metil-morfolint adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük, etil-acetát és víz között megosztjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Oszlopkromatografálás, majd előbb 7:3 arányú hexán/etil-acetát eleggyel, majd 1:1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végzett eluálás után 15 mg cím szerinti N-(ciano-metil)-2-(kinolin-8-il-amino)-ciklohexán-karboxamid cisz/transz keveréket kapunk. A termék tisztasága HPLC szerint 99 %. Kitermelés 25 %.

7. példa

A (7) képletű N-((1S,2R)-2-(((ciano-metil)-amino)-karbonil)-ciklohexil)-6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-1H-indol-2-karboxamid szintézise

Az eljárást a 23. reakciósémán tüntetjük fel.

85 mg (0,25 millimól) 6-hidroxi-1H-indol-2-karbonsav-[2-(ciano-metil)-karbamoil]-ciklohexil]-amid 5 ml diklór-metánnal képezett oldatához 0 °C-on 144 mg (1 millimól) 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etanolt, 262 mg (1 millimól) trifenil-foszfint és 131 mg (0,75 millimól) DEAD-t adunk. A reakcióelegyet néhány óra múlva szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, egy éjjelen át keverjük, majd preparatív vékonyréteg lemezekon végzett kromatografálással és 10 % metanol/diklór-metán eleggyel végzett eluálással közvetlenül tisztítjuk. A terméket 1 mólos sósav és etil-acetát között megosztjuk. A vizes réteget semlegesítjük, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 18,9 mg 6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-1H-indol-2-karbonsav-[2-(ciano-metil-karbamoil)-ciklohexil]-amidot kapunk.

A fenti eljáráshoz hasonlóan az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

2-Morfolin-4-il-etanollal végzett Mitsunobu kapcsolással N-((1S,2R)-2-(((ciano-metil)-amino)-karbonil)-ciklohexil)-1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1H-indol-2-karboxamidot;

2-Morfolin-4-il-etanollal végzett Mitsunobu kapcsolással N-((1S,2R)-2-[[[(ciano-metil)-amino]-karbonil]-ciklohexil]-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1H-indol-2-karboxamidot állítunk elő.

8. példa

A (8) képletű allil-2-(((1S,2R)-2-(((S)-ciano-(ciklopropil)-metil)-amino)-karbonil)-ciklohexil)-amino)-karbonil)-1H-indol-6-il-karbamát szintézise

2,0 g (8,96 millimól) 4-amino-benzilalkohol 25 ml diklór-metánnal és 1,80 ml (2,5 ekvivalens, 22,4 millimól) piridinnel képezett oldatához 0 °C-on 950 ml (8,96 millimól) allil-klór-formiátot adunk. Az elegyet 0 °C-on 1 órán át keverjük, diklór-metán és víz között megosztjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A terméket oszlopkromatografálással és 40 % etil-acetát/hexán eleggyel végzett eluálással tisztítjuk. Színtelen olaj alakjában 2,154 g alliloxikarbonil-védett 4-amino-benzilalkoholt kapunk.

2,154 g (10,39 millimól) fenti vegyület 40 ml diklór-metánnal képezett oldatához 0 °C-on 4,41 g (10,39 millimól) Dess-Martin perjodinánt adunk. A reakcióelegyet 0 °C-on 1 órán át keverjük, diklór-metán és víz között megosztjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A terméket oszlopkromatografálással és 40 % etil-acetát/hexán eleggyel végzett eluálással tisztítjuk. Színtelen olaj alakjában 1,726 g allil-4-formil-fenil-karbamátot (2) kapunk.

689 mg (10,13 millimól) nátrium-etoxid 5 ml vízmentes etanollal képezett oldatához 0 °C-on 500 mg (2,44 millimól) allil-4-formil-fenil-karbamát (2) és 1,25 g (9,75 millimól) etil-azido-acetát 5 ml vízmentes etanollal és 1 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatát csepegtetjük 5 perc alatt. A reakcióelegyet 0 °C-on másfél órán át keverjük, majd etil-acetát és 1 n sósav között semlegesítésig megosztjuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot oszlopkromatografálással és 25 % etil-acetát/hexán eleggyel végzett eluálással tisztítjuk. Sárga szilárd anyag alakjában 385 mg etil-(2E)-3-(4-[[[(alliloxi)-karbonil]-amino]-fenil]-2-azido-prop-2-enoátot (3) kapunk.

385 mg (1,217 millimól) az előző bekezdés szerint előállított etil-(2E)-3-(4-[[[(alliloxi)-



-karbonil]-amino}-fenil)-2-azido-prop-2-enoátot (3) 25 ml toluolban oldunk (kb. 0,05 mólos oldat). A reakcióelegyet 2 órán át 80 °C-on hevítjük, majd bepároljuk. Oszlopkromatografálás és 25 % etil-acetát/hexán eleggyel végrehajtott eluálás után sárga szilárd anyag alakjában 134 mg etil-6-{{(alliloxi)-karbonil]-amino}-1H-indol-2-karboxilátot (4) kapunk.

134 mg (0,465 millimól) az előző bekezdés szerint előállított etil-6-{{(alliloxi)-karbonil]-amino}-1H-indol-2-karboxilátot (4) 5 ml metanolban oldunk és 43 mg (1,023 millimól) lítium-hidroxid 1 ml vízzel képett oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük, etil-acetát és 1 n sósav között semlegesítésig megosztjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Színtelen szilárd anyag alakjában 118 mg 6-{{(alliloxi)-karbonil]-amino}-1H-indol-2-karbonsavat (5) kapunk.

Az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon járunk el, azzal a változtatással, hogy indol-2-karbonsav helyett 6-{{(alliloxi)-karbonil]-amino}-1H-indol-2-karbonsavat (5) alkalmazunk. A cím szerinti vegyületet színtelen szilárd anyag alakjában kapjuk.

9. példa

-A (9) képletű N-[(1S,2R)-2-({(S)-ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-6-[(metil-szulfonil)-amino]-1H-indol-2-karboxamid szintézise

4,97 g (40,35 millimól) 4-amino-benzilalkohol 30 ml képezett oldatához 9,69 g (44,39 millimól) di-tercier-butyl-dikarbonátot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük, etil-acetát és víz között megosztjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Színtelen szilárd anyag alakjában 8,4 g terciér-butoxikarbonil-védett 4-amino-benzilalkoholt kapunk.

4,79 g (21,65 millimól) fenti vegyület 50 ml diklór-metánnal képezett oldatához 9,19 g (21,65 millimól) Dess-Martin perjodinánt adunk. A reakcióelegyet 2 órán át keverjük, diklór-metán és víz között megosztjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot oszlopkromatografálással és 25 % etil-acetát/hexán eleggyel végzett eluálással tisztítjuk. Színtelen szilárd anyag alakjában 3,0 g terciér-butyl-4-formil-fenil-karbamátot (6) kapunk.

13,45 millimól nátrium-metoxid 6 ml vízmentes metanollal képezett oldatához 0 °C-on 717 mg (3,24 millimól) tercier-butyl-4-formil-fenil-karbamát (6), 1,49 g (12,96 millimól) metil-azido-acetát és 6 ml vízmentes metanol oldatát csepegtetjük 5 perc alatt. A reakcióelegyet 0 °C-on 6 órán át keverjük, etil-acetát és ecetsav között semlegesítésig megosztjuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot oszlopkromatografálással és 25 % etil-acetát/hexán eleggyel végzett eluálással tisztítjuk. Sárga szilárd anyag alakjában 551 mg metil-(2E)-2-azido-3-{4-[(tercier-butoxikarbonil)-amino]-fenil}-prop-2-enoátot (7) kapunk.

851 mg (2,67 millimól) metil-(2E)-2-azido-3-{4-[(tercier-butoxikarbonil)-amino]-fenil}-prop-2-enoátot (7) 40 ml toluolban oldunk. A reakcióelegyet 2 órán át 80 °C-on hevítjük, majd lehűtjük és bepároljuk. Oszlopkromatografálással és 25 % etil-acetát/hexán eleggyel végzett eluálással történő tisztítás után sárga szilárd anyag alakjában 551 mg metil-6-[(tercier-butoxikarbonil)-amino]-1H-indol-2-karboxilátot (8) kapunk.

551 mg metil-6-[(tercier-butoxikarbonil)-amino]-1H-indol-2-karboxilátot (8) 15 ml diklór-metánban oldunk, az oldathoz 5 ml trifluor-ecetsavanhidridet adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten másfél órán át keverjük, diklór-metán és 1 n nátrium-hidroxid oldat között semlegesítésig megosztjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 360 mg nyers metil-6-amino-1H-indol-2-karboxilátot kapunk. 200 mg (1,05 millimól) nyersterméket 5 ml diklór-metánban és 340 ml piridinben 0 °C-on oldunk, az oldathoz 81 ml metánszulfonil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 0 °C-on 1 órán át keverjük, diklór-metán és 1 n sósav között semlegesítésig megosztjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 333 mg nyers metil-6-[(metilszulfonil)-amino]-1H-indol-2-karboxilátot (9) kapunk.

333 mg (1,24 millimól) metil-6-[(metilszulfonil)-amino]-1H-indol-2-karboxilát (9) 8 ml metanollal képezett oldatához 130 mg (3,10 millimól) lítium-hidroxid és 2 ml víz oldatát adjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük, etil-acetát és 1 n sósav között megosztjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 230 mg 6-[(metil-szulfonil)-amino]-1H-indol-2-karbonsavat (10) kapunk.

Az 1. példában ismertetett eljárást azzal a változtatással végezzük el, hogy indol-2-karbonsav helyett 6-[(metilszulfonil)-amino]-1H-indol-2-karbonsavat (10) alkalmazunk. A cím szerinti vegyületet szintelen szilárd anyag alakjában kapjuk.

10. példa

A (10) képletű N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metil-butil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1,3-benzotiazol-6-karboxamid szintézise

Ebben a példában az N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metil-butil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1,3-benzotiazol-6-karboxamid előállítását mutatjuk be etil-cisz-2-amino-1-ciklohexán-karboxilátból kiindulva.

Az eljárás 1. lépését a 24. reakciósémán tüntetjük fel.

22,34 g (88,6 millimól) etil-cisz-2-amino-1-ciklohexán-karboxilát-hidrobromid-só 250 ml metilén-kloriddal képezett oldatához 12,6 ml (88,3 millimól) benzil-klór-formiátot és 250 ml vizes nátrium-karbonát oldatot adunk 0 °C-on. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük. A szerves réteget elválasztjuk, 250 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A nyers folyadékot oszlopkromatográfiával és 10-50:90:50 arányú etil-acetát/hexán elegyekkel végzett eluálással tisztítjuk. 26,45 g átlátszó folyadékot kapunk. Kitermelés 98 %.

MS: 306 ($M+H^+$).

A következő lépést a 25. reakciósémán tüntetjük fel.

26,45 g (86,62 millimól) az előző bekezdés szerint előállított észtert 250 ml tetrahidrofuranban oldunk, majd 10,65 g (256 millimól) lítium-hidroxid-monohidrát 250 ml vízzel képezett oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük, 0 °C-ra hűtjük, 300 ml 1 n sósavval semlegesítjük és 400 ml etil-acetátot adunk hozzá. A szerves fázist elválasztjuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A nyers szilárd anyagot etil-acetát/hexán elegyből történő átkristályosítással tisztítjuk. 19,60 g fehér szilárd anyagot kapunk. Kitermelés 82 %.

MS: 278 ($M+H^+$). Op.: 120,1-123,1 °C.

A következő lépést a 26. reakciósémán tüntetjük fel.

10,2 g (36,9 millimól) az előző bekezdés szerint előállított karbonsav, 6,18 g (40,5 millimól) L-leucinamid-hidroklorid, 5,48 g (40,6 millimól) EDCI-hidroklorid és 5,48 g (40,6 millimól) HOBT 100 ml vízmentes dimetil-formamiddal képezett oldatához 12,0 ml (109 millimól) N-metil-morfolint adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük, majd 300 ml vizet és 400 ml etil-acetátot adunk hozzá. A szerves fázist elválasztjuk, 2x300 ml 0,5 mólos sósavval és 300 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és etil-acetát/hexán elegyből átkristályosítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában 13,2 g kívánt terméket kapunk. Kitermelés 92 %.

MS: 412 ($M+Na^+$). Op.: 188,0-189,5 °C.

A következő lépést a 27. reakciósémán tüntetjük fel.

13,2 g (33,9 millimól) az előző bekezdés szerint előállított amid 150 ml vízmentes piri-dinnel képezett oldatához 0 °C-on 3 perc alatt 5,50 ml (38,9 millimól) trifluor-ecetsavan-hidridet csepegtetünk. A reakcióelegyet 15 percen át keverjük, majd jég és 1 n sósav szuszpenziójába öntjük. Az elegyet 500 ml etil-acetáttal extraháljuk, 3x400 ml 1 n sósavval és 400 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A nyers szilárd anyagot etil-acetát/hexán elegyből átkristályosítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában 11,3 g kívánt vegyületet kapunk. Kitermelés 90 %.

MS: 394 ($M+Na^+$). Op.: 103,6-106,5 °C.

A következő lépést a 28. reakciósémán tüntetjük fel.

11,3 g (30,4 millimól) az előző bekezdés szerint előállított karbamát és 1,0 g 10 tömeg%-os palládium/aktív szén 250 ml etil-acetáttal képezett elegyét hidrogén-atmoszférában 24 órán át keverjük. A reakcióelegyet celite ágyon átszűrjük, a szűrletet bepároljuk, a maradékot 35 ml 1 n éteres hidrogén-klorid oldattal kezeljük. A képződő szuszpenziót szűrjük és a terméket szárítjuk. Fehér higroszkópos por alakjában 5,96 g hidroklorid-sót kapunk. Kitermelés 72 %.

MS: 238 ($M+H^+$). Op.: 133,3-135,0 °C.

A következő lépést a 29. reakciósémán tüntetjük fel.

220 mg (0,927 millimól) az előző bekezdés szerint előállított amin, 184 mg (1,03 millimól) 1,3-benzotiazol-6-karbonsav, 195 mg (1,02 millimól) EDCI-hidroklorid, 140 mg (1,04 millimól) HOBt és 6,0 ml dimetil-formamid oldatához 0,3 ml (2,73 millimól) N-metil-morfolint adunk. A reakcióelegyet 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 30 ml víz és 30 ml etil-acetát között megosztjuk. A szerves fázist 2x30 ml 1 n sósavval és 30 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával és 3:97 arányú metanol/metilén-klorid eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában 297 mg cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 80 %.

MS: 399 ($M+H^+$). Op.: 199,6-201,2 °C.

11. példa

A (11) képletű N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metil-butil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-2-karboxamid szintézise

Ebben a példában az N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metil-butil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-2-karboxamid szintézisét mutatjuk be, etil-indol-2-karboxilátból kiindulva.

Az eljárás 1. lépését a 30. reakciósémán tüntetjük fel.

2,82 g (14,9 millimól) etil-indol-2-karboxilát 25 ml vízmentes dimetil-formamiddal képezett oldatához 0 °C-on részletekben 0,45 g (17,8 millimól) porított nátrium-hidridet adunk. A reakcióelegyet a gázfejlődés abbamaradásáig keverjük (10 perc), majd 3,50 ml (16,3 millimól) (2-bróm-etoxi)-tercier-butyl-dimetil-szilánt adunk hozzá. A reakcióelegyet 3 órán át 30 °C-os olajfürdőben tartjuk. Ezután további 0,50 ml (2,33 millimól) (2-bróm-etoxi)-tercier-butyl-dimetil-szilánt adunk hozzá és az olajfürdő hőmérsékletét 2 órán át 52 °C-ra emeljük. A lehűtött reakcióelegyet jeges-vizes szuszpenzióba öntjük és 250 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist 2x250 ml konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával és 10:90 arányú etil-acetát/hexán eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Átlátszó folyadék alakjában 3,88 g kívánt vegyületet kapunk. Kitermelés 75 %.

MS: 348 ($M+H^+$).

A következő lépést a 31. reakciósémán tüntetjük fel.

3,82 g (11,0 millimól) az előző bekezdés szerint előállított észter 40 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatához 2,20 g (52,9 millimól) lítium-hidroxid-monohidrát, 40 ml víz és 20 ml metanol oldatát adjuk. A reakcióelegyet 10 percen át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd lehűtjük, szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, jég és 1 n sósav szuszpenziójába öntjük és 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist 100 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Fehér szilárd anyagot kapunk (2,50 g), amely ^1H NMR spektroszkópiás meghatározás szerint a két karbonsav termék 1:1 arányú keverékéből áll. A következő lépésben a kapcsoláshoz a kapott keveréket további tisztítás nélkül használjuk fel.

A következő lépést a 32. reakciósémán tüntetjük fel.

0,67 g (1,63 millimól) fenti karbonsav (az alkohol/szilil-éterek 1:1 arányú keveréke; lásd előző reakcióséma), 0,45 g (1,90 millimól) amin, 0,42 g (2,20 millimól) EDCI-hidroklorid, 0,28 g (2,07 millimól) HOBt és 0,50 ml (4,55 millimól) N-metil-morfolin 18 ml vízmentes dimetil-formamiddal képezett elegyét szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük. A reakcióelegyet 50 ml víz és 50 ml etil-acetát között megosztjuk. A szerves fázist 2x50 ml 1 n sósavval és 50 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával és 40:60 arányú etil-acetát/hexán eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Fehér szilárd hab alakjában 184 g cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 27 %.

MS: 425,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). Op.: 59,0-63,5 °C.

12. példa

A (12) képletű N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-ciano-3-metil-butil]-amino)-karbonil]-ciklohexil]-1-metil-6-(2-piridin-2-il-etoxi)-1H-indol-2-karboxamid előállítása (4-3 vegyület)

Ezt a vegyületet a B-2. módszer módosításával állítjuk elő. Az N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-karboxamido-3-metil-butil]-amino)-karbonil]-ciklohexil]-6-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-karboxamid közbenső terméket a B-2. módszerben a 33. reakciósémán feltüntetett módon Mitsunobu kapcsolásnak vetjük alá.

A lombikba nitrogén-atmoszférában 0,10 g (0,23 millimól) N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-karboxamido-3-metil-butil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-6-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-karboxamidot, 0,122 mg (0,47 millimól) trifenil-foszfint és 0,057 g (0,47 millimól) 2-piridin-2-il-etanolt, valamint 3 ml dimetil-formamidot mérünk be. A lombikot sós-jeges fürdőn lehűtjük, négy részletben 20 percenként 0,074 ml (0,47 millimól) dietil-azodikarboxilátot adunk hozzá. Ezután a fenti módon további 0,122 g trifenil-foszfint, 0,057 g 2-piridin-2-il-etanolt és 0,074 ml dietil-azodikarboxilátot adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük, majd szobahőmérsékleten 0,122 g trifenil-foszfint és 0,074 ml dietil-azodikarboxilátot adunk hozzá. A reakcióelegyet az oldószer eltávolítása céljából vákuumban bepárooljuk. A maradékhoz 25 ml etil-acetátot adunk, 3x25 ml 0,1 mólos sósavval extraháljuk. A szerves réteget előntjük. Az extraktumokat vízes nátrium-karbonát oldattal pH 8 értékre állítjuk be és 3x25 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot preparatív szilikagél vékonyrétegekromatográfiás lemezen, 5 % metanol/95 % diklór-metán eleggyel végzett eluálással tisztítjuk. Ily módon N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-karboxamido-3-metil-butil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-6-(2-piridin-2-il-etoxi)-1H-indol-2-karboxamidot kapunk.

A kapott N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-karboxamido-3-metil-butil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-6-(2-piridin-2-il-etoxi)-1H-indol-2-karboxamidot a B-2. módszer végső lépésében a kívánt N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metil-butil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-6-(2-piridin-2-il-etoxi)-1H-indol-2-karboxamiddá alakítjuk.

13. példa - Közbenső termékek szintézise

6-Hidroxi-1-metil-1H-indol-2-karbonsav

Ezt a karbonsavat a 2-4, 2-6, 2-14, 2-18, 2-19, 4-2, 4-3 és 4-4 vegyületek előállításánál használjuk fel.

1. lépés: N-metilezés

Az eljárást a 34. reakciósémán tüntetjük fel.

A nitrogén-atmoszféra alá helyezett lombikba 3,0 g (75,1 millimól) 60 %-os nátrium-hidridet mérünk be. A szilárd anyagot hexánnal kétszer átöblítjük és 30 ml dimetil-formami-

dot adunk hozzá. Ezután részletekben 14,03 g (68,4 millimól) 6-metoxi-1H-indol-2-karbonsav-metil-észter 15 ml dimetil-formamiddal képezett oldatát adjuk hozzá. A gázfejlődés abbamaradása után az elegyet jégfürdőn lehűtjük, majd 14,07 g (99,13 millimól) jód-metánt és 5 ml dimetil-formamidot adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni és egy éjjelen át keverjük. A reakciót víz és kevés vizes sósav hozzáadásával leállítjuk. A dimetil-formamidot vákuumban eltávolítjuk, majd a maradékot víz és etil-acetát között megosztjuk. Az etil-acetátos fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk, a szilárd maradékot oszlopkromatografálással és 10-30 % etil-acetát gradiens szerint etil-acetát/hexán elegyekkel végzett eluálással tisztítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában 13,47 g 6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-karbonsav-metil-észtert kapunk.

MS: 220,2 (M+H).

A kapott terméket az 1-24, 1-33, 1-34 és 2-15 vegyületek előállítására felhasználható karbonsavvá hidrolizáljuk.

2. lépés: A 6-metoxi-csoport és a metil-észter lehasítása

Az eljárást a 35. reakciósémán tüntetjük fel.

A lombikba nitrogén-atmoszférában 576 mg (2,63 millimól) 6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-karbonsav-metil-észter 30 ml diklór-metánnal képezett oldatát mérjük be. Az elegyet szárazjeges-acetonos fürdőben -60°C -ra hűtjük, majd 16 ml (16 millimól) 1 mólos diklór-metános bór-tribromid oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet -60°C -on 45 percen át keverjük, szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, 5 órán át keverjük, 200 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldatba öntjük és 30 percen át keverjük. Az elegyet sósav hozzáadásával megsavanyítjuk, majd az oldhatatlan szilárd anyagok eltávolítása céljából celite gyertyán leszűrjük. Az etil-acetátos fázist elválasztjuk és a vizes réteget etil-acetátal kétszer extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos fázisokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kívánt 6-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-karbonsavat kapjuk. MS, ES: 190,2 (M-H).

6-Hidroxi-1H-indol-2-karbonsav

A 6-metoxi-1H-indol-2-karbonsav-metil-észtert a 2. lépésnél ismertetett eljárással 6-hidr-

oxi-1H-indol-2-karbonsavvá alakítjuk, amelyet a 2-5, 2-13, 2-17 és 2-19 vegyületek előállításához használunk fel.

Vegyületeket tartalmazó táblázatok

A fenti példákban leírt eljárások segítségével számos (I) általános képletű vegyületet állítunk elő. Az alábbi táblázatokban e vegyületek szerkezetét, analitikai adatait és az előállításához felhasznált módszert tüntetjük fel.

I. Táblázat

Sor-szám	Vegyület neve	Mód-szer	1. edukt	2. edukt	MW	MS
1-1.	N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indol-2-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(1H-indol-2-il-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	R,S-amino-(ciklopropil)-acetonitril	364,44	364
1-2.	N-((1S,2R)-2-({[ciano-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil)-1H-indol-2-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(1H-indol-2-il-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	amino-acetonitril	324,38	324
1-3.	N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indol-2-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(1H-indol-2-il-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	R,S-amino-(ciklopropil)-acetonitril	364,45	364
1-4.	N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-5-fluor-1H-indol-2-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(5-fluor-1H-indol-2-il-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	R,S-amino-(ciklopropil)-acetonitril	382,44	382
1-5.	N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-1H-indol-2-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(1-metil-1H-indol-2-il-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	R,S-amino-(ciklopropil)-acetonitril	378,48	378
1-6.	5-klór-N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indol-2-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(5-klór-1H-indol-2-il-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	R,S-amino-(ciklopropil)-acetonitril	398,9	398
1-7.	N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indol-2-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(1H-indol-5-il-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	R,S-amino-(ciklopropil)-acetonitril	364,45	364





1-8.	6-(benziloxi)-N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-5-metoxi-1H-indol-2-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(6-benziloxi-5-metoxi-1H-indol-2-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	R,S-amino-(ciklopropil)-acetonitril	500,59	500
1-9.	N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indol-3-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(1H-indol-3-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	R,S-amino-(ciklopropil)-acetonitril	364,44	364
1-10.	N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-5-etil-1H-indol-2-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(5-Etil-1H-indol-2-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	R,S-amino-(ciklopropil)-acetonitril	392,5	392
1-11.	5-bróm-N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indol-2-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(5-bróm-1H-indol-2-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	R,S-amino-(ciklopropil)-acetonitril	443,34	443
1-12.	N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-4-metoxi-1H-indol-2-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(4-metoxi-1H-indol-2-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	R,S-amino-(ciklopropil)-acetonitril	394,47	394
1-13.	N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-6-metoxi-1H-indol-2-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(6-metoxi-1H-indol-2-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	R,S-amino-(ciklopropil)-acetonitril	394,47	394
1-14.	N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-5-hidrox-1H-indol-2-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(5-hidrox-1H-indol-2-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	R,S-amino-(ciklopropil)-acetonitril	380,44	380
1-15.	N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-4,6-dimetoxi-1H-indol-2-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(4,6-dimetoxi-1H-indol-2-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	R,S-amino-(ciklopropil)-acetonitril	424,49	424



1-16.	N-((1S,2R)-2-{{[(ciano-metil)-amino]-karbonil}-ciklohexil})-1-metil-1H-indol-2-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(1-metil-1H-indol-2-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	amino-acetonitril	338,40	338
1-17.	N-((1S,2R)-2-{{[(ciano-metil)-amino]-karbonil}-ciklohexil})-6-(metil-tio)-1H-indol-2-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(6-metilszulfamil-1H-indol-2-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	amino-acetonitril	370,47	370
1-18.	N-[(1S,2R)-2-({[(ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-6-(metil-tio)-1H-indol-2-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(6-metilszulfamil-1H-indol-2-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	R,S-amino-(ciklopropil)-acetonitril	410,53	410
1-19.	2-butil-N-((1S,2R)-2-{{[(ciano-metil)-amino]-karbonil}-ciklohexil})-1H-indol-6-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(2-butil-1H-indol-6-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	amino-acetonitril	380,48	380
1-20.	2-butil-N-[(1S,2R)-2-({[(ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indol-6-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(2-butil-1H-indol-6-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	R,S-amino-(ciklopropil)-acetonitril	420,55	420
1-21.	N-[(1S,2R)-2-({[(ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indol-6-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(1H-indol-6-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	R,S-amino-(ciklopropil)-acetonitril	364,44	364
1-22.	6-klór-N-[(1S,2R)-2-({[(ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indol-2-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(6-klór-1H-indol-2-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	R,S-amino-(ciklopropil)-acetonitril	398,89	398
1-23.	N-[(1S,2R)-2-({[(ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-4,6-difluor-1H-indol-2-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(4,6-difluor-1H-indol-2-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	R,S-amino-(ciklopropil)-acetonitril	400,42	400



1-24.	N-((1S,2R)-2-({[(ciano-metil)-amino]-karbonil}-ciklohexil)-6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	amino-acetonitril	368,43	368
1-25.	5-(aminosulfonil)-N-((1S,2R)-2-({[(ciano-metil)-amino]-karbonil}-ciklohexil)-1H-indol-2-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(5-szulfamoil-1H-indol-2-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	amino-acetonitril	403,46	403
1-26.	5-(aminosulfonil)-N-[(1S,2R)-2-({[(ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indol-2-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(5-szulfamoil-1H-indol-2-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	R,S-amino-(ciklopropil)-acetonitril	443,5	443
1-27.	N-[(1S,2R)-2-({[(ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-etil-1H-indol-2-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(1-etil-1H-indol-2-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	R,S-amino-(ciklopropil)-acetonitril	392,5	392
1-28.	N-((1S,2R)-2-({[(ciano-metil)-amino]-karbonil}-ciklohexil)-1-etil-1H-indol-2-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(1-etil-1H-indol-2-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	amino-acetonitril	352,4	352
1-29.	N-[(1S,2R)-2-({[(ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-1H-indol-2-karboxamid	B-2	(1R,2S)-2-[(1-metil-1H-indol-2-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	(S)-ciklopropil-glicinamid	378,4	378
1-30.	N-[(1S,2R)-2-({[(ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-1H-indol-2-karboxamid	B-2	(1R,2S)-2-[(1-metil-1H-indol-2-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	(R)-ciklopropil-glicinamid	378,4	378
1-31.	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-2-tien-3-iletal]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indol-2-karboxamid	B-1	(1R,2S)-2-[(1H-indol-2-iletal-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	(2S)-2-amino-3-tiofen-3-iletal-propionamid	420,5	420



1-32.	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-2-tien-3-il-etil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indol-5-karboxamid	B-1	(1R,2S)-2-[(1H-indol-5-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	(2S)-2-amino-3-tiofen-3-il-propionamid	420,5	420
1-33.	N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-karboxamid	B-2	(1R,2S)-2-[(6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	(S)-ciklopropil-glicinamid	408,4	408
1-34.	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-2-feniletil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-karboxamid	B-2	(1R,2S)-6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-karbonsav-(2-karbamoil-ciklohexil)-amid	L-fenil-alanin-amid	458,5	458
1-35.	N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-izonikotinamid	A	(1S,2R)-2-[(piridin-4-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	R,S-amino-(ciklopropil)-acetonitril	326,3	326
1-36.	N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-kinolin-2-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(kinolin-2-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	R,S-amino-(ciklopropil)-acetonitril	376,4	376
1-37.	N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-kinolin-3-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(kinolin-3-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	R,S-amino-(ciklopropil)-acetonitril	376,4	376
1-38.	N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-kinoxalin-2-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(kinoxalin-2-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	R,S-amino-(ciklopropil)-acetonitril	377,4	377
1-39.	N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-izokinolin-7-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(izokinolin-7-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	R,S-amino-(ciklopropil)-acetonitril	376,4	376

1-40.	5-amino-N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-fenil-1H-pirazol-4-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	R,S-amino-(ciklopropil)-acetonitril	406,4	406
1-41.	N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-kinolin-6-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(kinolin-6-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	R,S-amino-(ciklopropil)-acetonitril	376,4	376
1-42.	N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-kinolin-2-karboxamid-1-oxid	A	(1R,2S)-2-[(1-oxi-kinolin-2-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	(R)-amino-(ciklopropil)-acetonitril	392,4	392
1-43.	N-[(1S,2R)-2-({[ciano-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-kinolin-2-karboxamid	A	(1R,2S)-2-[(kinolin-2-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	amino-acetonitril	336,3	336
1-44.	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-2-feniletill]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-kinolin-2-karboxamid	B-1	(1R,2S)-2-[(kinolin-2-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	(2S)-2-amino-3-fenil-pionamid	426,5	426
1-45.	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-2-feniletill]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-kinoxalin-2-karboxamid	B-1	(1R,2S)-2-[(kinoxalin-2-karbonil)-amino]-ciklohexán-karbonsav	(2S)-2-amino-3-fenil-pionamid	427,5	427

2. táblázat

Sorszám	Vegyület neve	Mód-szer	MW	M/S
2-1.	N-[2-({[(1S)-1-ciano-2-(4-nitro-fenil)-etil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-kinolin-2-karboxamid-trifluor-acetát	C	471,5	471
2-2.	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-2-metil-propil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-1H-indol-2-karboxamid	B-2	380,489	380
2-3.	tercier-butyl-2-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-amino}-karbonil)-1H-indol-5-il-karbamát	A	479,578	479
2-4.	N-((1S,2R)-2-({[(ciano-metil)-amino]-karbonil}-ciklohexil)-6-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-karboxamid	A	354,408	354
2-5.	N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-6-hidroxi-1H-indol-2-karboxamid	B-2	380,446	380
2-6.	N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-6-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-karboxamid	B-2	394,472	394
2-7.	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metil-butyl]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-1H-indol-2-karboxamid	B-2	394,516	394
2-8.	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-etil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-1H-indol-2-karboxamid	B-2	352,436	352
2-9.	N-[(1S,2R)-2-({[(ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indol-4-karboxamid	A	364,447	364
2-10.	N-((1S,2R)-2-({[(ciano-metil)-amino]-karbonil}-ciklohexil)-5-fluor-1-metil-1H-indol-2-karboxamid	A	356,399	356
2-11.	N-[(1S,2R)-2-({[(1R)-1-ciano-2-hidroxi-etil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-1H-indol-2-karboxamid	B-3	368,435	368

2-12.	N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-5-fluor-1-metil-1H-indol-2-karboxamid	B-2	396,463	396
2-13.	N-((1S,2R)-2-({[1-ciano-2-feniletíl]-amino}-karbonil)-ciklohexil)-6-hidroxi-1H-indol-2-karboxamid	B-2	430,505	430
2-14.	N-((1S,2R)-2-({[1-ciano-2-feniletíl]-amino}-karbonil)-ciklohexil)-6-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-karboxamid	B-2	444,532	444
2-15.	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metil-butíl]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-karboxamid	B-2	424,542	424
2-16.	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-2-feniletíl]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-1H-indol-2-karboxamid	B-2	428,533	428
2-17.	N-((1S,2R)-2-{{(ciano-metil)-amino}-karbonil}-ciklohexil)-6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-1H-indol-2-karboxamid	A	466,583	466
2-18.	N-((1S,2R)-2-{{(ciano-metil)-amino}-karbonil}-ciklohexil)-1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1H-indol-2-karboxamid	A	467,567	467
2-19.	N-((1S,2R)-2-{{(ciano-metil)-amino}-karbonil}-ciklohexil)-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1H-indol-2-karboxamid	A	453,54	453
2-20.	allil-2-({[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-amino-karbonil)-1H-indol-6-il-karbamát	A	463,535	463
2-21.	allil-2-({[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-amino}-karbonil)-1H-indol-6-il-karbamát	A	463,535	463
2-22.	N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-4,6-dimetoxi-1H-indol-2-karboxamid	A	424,498	424
2-23.	(1R,2S)-N-[ciano-(ciklopropil)-metil]-2-[(1H-indol-1-il-acetil)-amino]-ciklohexán-karboxamid	A	378,473	378

2-24.	N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-kinolin-2-karboxamid	A	376,458	376
2-25.	N-((1S,2R)-2-({[(ciano-metil)-amino]-karbonil}-ciklohexil)-1H-indazol-5-karboxamid	A	325,37	325

3. táblázat

Sorszám	Vegyület neve	Mód-szer	MW	MS
3-1.	N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-6-[(metilszulfonil)-amino]-1H-indol-2-karboxamid	A	457,552	457
3-2.	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metil-tio]-propil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-1H-indol-2-karboxamid	B-2	412,555	412
3-3.	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metil-butyl]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indazol-5-karboxamid	B-2	381,477	381
3-4.	N-[(1S,2R)-2-({[(1R)-1-ciano-2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-1H-indol-2-karboxamid	B-2	444,532	444
3-5.	N-[(1S,2R)-2-({[(1R,2R)-1-({ciano-2-hidroxi-propil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-1H-indol-2-karboxamid	B-2	382,461	392
3-6.	tercier-butyl-(3S)-3-ciano-3-{{[(1R,2S)-2-({[(1-metil-1H-indol-2-il)-karbonil]-amino}-ciklohexil)-karbonil]-amino}-propanoát	B-2	452,552	452
3-7.	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-butyl]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-1H-indol-2-karboxamid	B-2	380,489	380
3-8.	tercier-butyl-(4S)-4-ciano-4-N-([[(1R,2S)-2-({[(1-metil-1H-indol-2-il)-karbonil]-amino}-ciklohexil)-karbonil]-amino)-butanoát	B-2	466,579	466

3-9.	N-[(1S,2R)-2-({[(S)-1-ciano-3-metil-butyl]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-6-fluor-1H-indol-2-karboxamid	B-2	398,479	398
3-10.	N-(ciano-metil)-2-(kinolin-8-il-amino)-ciklohexán-karboxamid	D	308,383	308

4. táblázat

Sorszám	Vegyület neve	Módszer	MW	MS
4-1.	benzotiazol-6-karbonsav-[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butyl-karbamoil)-ciklohexil]-amid	10. példa	398,528	398
4-2.	1-metil-6-(piridin-2-il-metoxi)-1H-indol-2-karbonsav-[(1S,2R)-2-(1-(S,R)-ciano-3-metil-butylkarbamoil)-ciklohexil]-amid	12. példa	501,627	501
4-3.	1-metil-6-(2-piridin-2-il-etoxi)-1H-indol-2-karbonsav-[(1S,2R)-1-(1-(S)-ciano-3-metil-butylkarbamoil)-ciklohexil]-amid	12. példa	515,654	515
4-4.	1-metil-6-(tetrahidropiran-4-il-oxi)-1H-indol-2-karbonsav-[(1S,2R)-2-(1-(S,R)-ciano-3-metil-butylkarbamoil)-ciklohexil]-amid	12. példa	494,632	494
4-5.	6-metoxi-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-karbonsav-[(1S,2R)-2-(ciano-metil-karbamoil)-ciklohexil]-amid	A	369,423	369
4-6.	benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-karbonsav-[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butyl-karbamoil)-ciklohexil]-amid	10. példa	437,565	437
4-7.	indolizin-2-karbonsav-[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butyl-karbamoil)-ciklohexil]-amid	10. példa	380,489	380
4-8.	6-metil-indolizin-2-karbonsav-[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butyl-karbamoil)-ciklohexil]-amid	10. példa	394,516	394
4-9.	1-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-2-karbonsav-[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butyl-karbamoil)-ciklohexil]-amid	11. példa	424,542	424

Biológiai példák

Katepszin K, O és S gátlásának meghatározása

A találmány szerinti vegyületek katepszin K, S, L és B aktivitását gátló hatását szobahőmérsékleten 96-mélyedékes opak fehér polisztirol lemezekben (Costar) határozzuk meg.

A katepszin K gátló aktivitást a következőképpen mérjük:

5 μ l inhibítort, 5 mM nátrium-foszfátot, 15 mM nátrium-kloridot (pH 7,4) és 1 % dimetil-szulfoxidot tartalmazó pufferben (végső koncentrációk: 10-0,0001 μ M) hígítunk, majd 10 percen át teszt-pufferben (100 mM nátrium-acetát, pH 5,5, 5 mM EDTA-t és 20 mM ciszteint tartalmaz) hígított 35 μ l humán rekombináns katepszin K-val (végső koncentráció: 1 nM) 10 percen át előinkubáljuk. Ezután teszt-pufferben (végső koncentráció: 5 μ M) hígított 10 μ l Z-Leu-Arg-MCA fluorogén szubsztrátumot adunk hozzá. A fluoreszcencia növekedését (gerjesztés 390 nm mellett és emisszió 460 nm mellett) 45 másodpercenként 7,5 percen át mérjük. A kezdeti sebességet (RFU/perc) 11 leolvasási pont lineáris illesztéséből származtatjuk le.

A katepszin B gátló aktivitást a katepszin K gátló aktivitás meghatározásánál alkalmazottakkal azonos körülmények között mérjük, humán máj katepszin B-t (Calbiochem) 1 nM végső koncentrációban alkalmazunk.

A katepszin L gátló aktivitás meghatározását a katepszin K gátló aktivitás mérésénél alkalmazottakkal azonos körülmények között mérjük, humán máj katepszin L-t (Calbiochem) 3 nM végső koncentrációban alkalmazunk.

A katepszin S gátló aktivitás meghatározását a katepszin K gátló aktivitás mérésével analóg módon végezzük el az alábbi változtatásokkal: alábbi összetételű puffert alkalmazunk: 100 mM kálium-foszfát, 5 mM EDTA, 5 mM DTT (frissen adjuk hozzá), 0,01 % Triton X-100, pH 6,5; és fluorogén szubsztrátumként Z-Val-Val-Arg-MCA-t (Bachem) használunk (végső koncentráció: 20 μ M). A humán rekombináns katepszin S-t [Wiederanders és tsai: *Eur. J. Biochem.*, 250, 745-750 (1997)] 0,5 nM végső koncentrációban alkalmazzuk.

A kapott eredményeket az alábbi táblázatban foglaljuk össze:

Vegyület	Katepszin K IC ₅₀ (μmól/l)
1. példa	0,018 μmól
2. példa	0,0454 μmól
4. példa	0,0964 μmól
5. példa	0,0600 μmól
11. példa	0,003 μmól

Gyógyszerkészítmény előállítási példák

A-példa

A gyógyszergyártás szokásos módszereivel alábbi összetételű tablettákat készítünk:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, mg/tabletta</u>
(I) általános képletű vegyület	10,0 - 100,0
Laktóz	125,0
Kukoricakeményítő	75,0
Talkum	4,0
Magnézium-sztearát	1,0

B-példa

A gyógyszergyártás szokásos módszereivel alábbi összetételű kapszulákat készítünk:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, mg/kapszula</u>
(I) általános képletű vegyület	25,0
Laktóz	150,0
Kukoricakeményítő	20,0
Talkum	5,0

C-példa

A gyógyszergyártás szokásos módszereivel alábbi összetételű injekciós oldatot készítünk:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség</u>
(I) általános képletű vegyület	3,0 mg
Zselatin	150,0 mg
Fenol	4,7 mg
Injekciós célokra alkalmas víz	ad 1,0 ml

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek

[mely képletben

- R^1 jelentése heteroaril-csoport, $-(CR'R'')_mCO-R^a$ vagy $S(O)_p-R^a$; ahol
- R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;
- m értéke 0 vagy 1;
- p értéke 1 vagy 2;
- R^a jelentése heteroaril-, heteroaril-kis szénatomszámú alkil- vagy heteroaril-kis szénatomszámú alkoxi-csoport, mimellett a fenti definíciókban levő heteroaril-csoport jelentése adott esetben helyettesített indolil-, piridil-, kinolinil-, izokinolinil-, N-oxo-kinolinil-, N-oxo-izokinolinil-, naftiridinil-, pirazolil-, indazolil-, furo[2,3-b]piridinil-, furo[2,3-c]piridinil-, furo[3,2-c]piridinil-, furo[3,2-b]piridinil-, 1H-pirrolo[3,2-b]piridinil-, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinil-, 1H-pirrolo[3,2-c]piridinil-, 1H-pirrolo[2,3-c]piridinil-, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinil-, 1H-pirazolo[3,4-c]piridinil-, 1H-pirazolo[4,3-b]piridinil-, 1H-pirazolo[4,3-c]piridinil-, benzotiazolil-, azaindolil-, imidazo[2,1-b]benzotiazolil- vagy indolizinil-csoport;
- R^2 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;
- R^3 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;
- R^4 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;
- R^5 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, heteroalkil-, cikloalkil-, cikloalkil-kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-kis szénatomszámú alkil-, aril-, aralkil-, heteroaril- vagy heteroaril-kis szénatomszámú alkil-csoport;
- R^6 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;
- n értéke 1-3]

és gyógyászatilag alkalmas sóik és/vagy gyógyászatilag alkalmas észterek.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése $(CR'R'')_m-CO-R^a$; m értéke 0 és R^a jelentése az 1. igénypontban megadott.
3. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^a jelentése indolil-, piridil-, kinolinil-, izokinolinil-, N-oxo-kinolinil-, N-oxo-izokinolinil-, pirazolil-, indazolil-, kinoxalinil-, benzotiazolil-, pirrolopiridinil-, benzoimidazotiazolil- vagy indolizinil-csoport, amely csoportok mindegyike adott esetben egy-három azonos vagy különböző halogén-, hidroxi-, kis szénatomszámú alkil-, hidroxi-kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, alkil-tio-, amino-, $NH-COO$ -kis szénatomszámú alkil-, $NH-COO$ -kis szénatomszámú alkenil-, $NH-SO_2$ -kis szénatomszámú alkil-, SO_2NH_2 , aril-, heterociklikus-oxi-, heterociklikus-alkoxi- és/vagy heteroaril-alkoxi-helyettesítőt hordozhat.
4. A 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^a jelentése 1H-indol-2-il-, 1-metil-1H-indol-2-il-, 1H-indol-5-il-, kinolin-2-il-, 6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-1H-indol-2-il-, 1-metil-6-(2-piridin-2-il-etoxi)-1H-indol-2-il- vagy 1-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-2-il-csoport.
5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése kinolin-8-il-csoport.
6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^2 jelentése hidrogénatom.
7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^3 jelentése hidrogénatom.
8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^4 jelentése hidrogénatom.
9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^5 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, hidroxi-kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxikarbonil-kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkiltio-kis

szénatomszámú alkil-, cikloalkil-, heteroaril-kis szénatomszámú alkil- vagy aril-kis szénatomszámú alkil-csoport.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^5 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil- vagy cikloalkil-csoport.

11. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^5 jelentése hidrogénatom, izobutil- vagy ciklopropil-csoport.

12. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^6 jelentése hidrogénatom.

13. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben n értéke 0.

14. Az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti alábbi vegyületek:

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metil-butil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-1H-indol-2-karboxamid;

N-((1S,2R)-2-({[(ciano-metil)-amino]-karbonil}-ciklohexil)-1H-indol-2-karboxamid;

N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-1H-indol-2-karboxamid;

N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1H-indol-5-karboxamid;

N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-1-metil-1H-indol-2-karboxamid;

N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciklopropil)-metil]-amino}-karbonil)-ciklohexil]-kinolin-2-karboxamid;

N-((1S,2R)-2-({[(ciano-metil)-amino]-karbonil}-ciklohexil)-6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-1H-indol-2-karboxamid;

1-metil-6-(2-piridin-2-il-etoxi)-1H-indol-2-karbonsav-[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butyl-karbamoil)-ciklohexil]-amid; és

1-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-2-karbonsav-[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butyl-karbamoil)-ciklohexil]-amid.

15. Eljárás az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek előállítására, *azzal jellemezve, hogy*
 - a) valamely (II) általános képletű vegyületet valamely (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletekben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 és n jelentése az 1-14. igénypontok bármelyikében megadott); vagy
 - b) valamely (IV) általános képletű vegyületet valamely (V) vagy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletekben R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^a és n jelentése az 1-14. igénypontok bármelyikében megadott); vagy
 - c) valamely (XI) általános képletű vegyületet (ahol R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 és n jelentése az 1-14. igénypontok bármelyikében megadott) vízelvonószerrel reagáltatunk.
16. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyeket a 15. igénypont szerinti eljárással állítunk elő.
17. Gyógyászati készítmények, amelyek valamely, az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és gyógyászatilag alkalmas hordozóanyagot és/vagy adjuvánst tartalmaznak.
18. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, gyógyászati hatóanyagként történő felhasználásra.
19. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, cisztein-proteázokkal társult betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmas hatóanyagként történő felhasználásra.
20. Eljárás cisztein-proteázokkal társult betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére, *azzal jellemezve, hogy* a kezelésre rászoruló embernek vagy állatnak gyógyászatilag hatékony mennyiségben az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet adunk be.
21. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek felhasználása cisztein-proteázokkal társult betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére.

22. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek felhasználása cisztein-proteázokkal társult betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmas gyógyszerek előállítására.
23. Új vegyületek, eljárások, módszerek és felhasználások, ahogy a jelen szabadalmi leírásban ismertetésre kerültek.

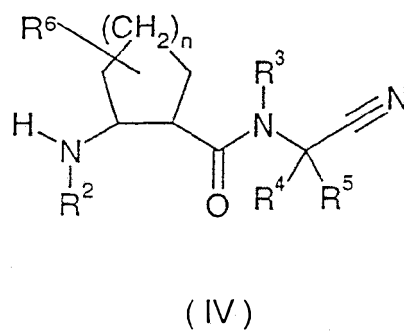
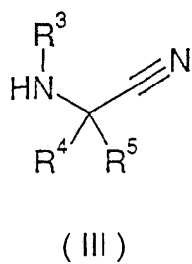
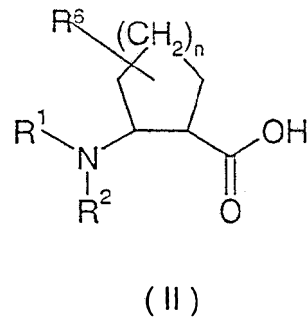
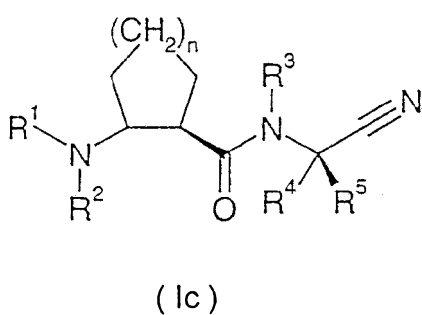
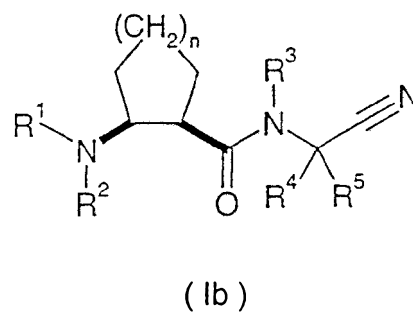
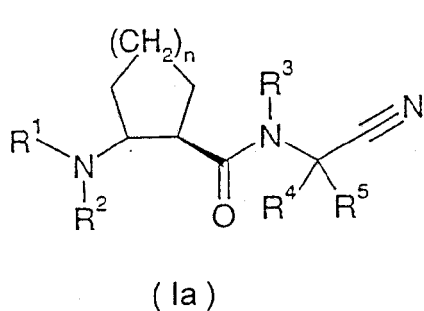
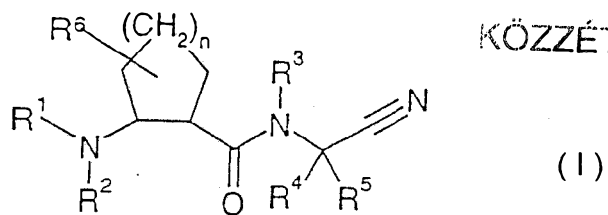
A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

Dr. Jalsovszky Györgyné
ügyvéd
1093 Budapest, Kúzzakör u. 24.
Tel.: 218-8148 Fax: 218-4506

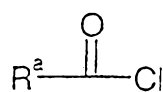
3 oldal rajzzal

2008. 12.07. PK

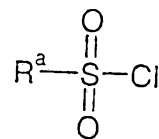
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



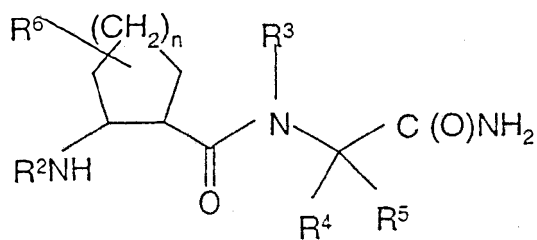
KÖZZETÉTELI PÉLDÁNY



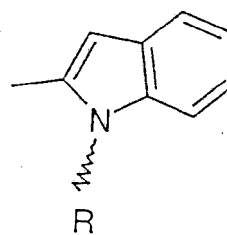
(V)



(VI)



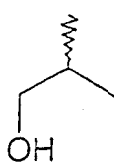
(XI)



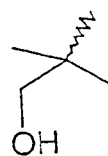
(A)



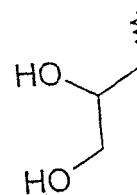
(B)



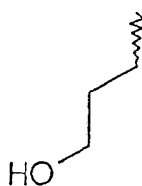
(C)



(D)



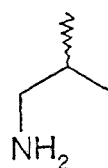
(E)



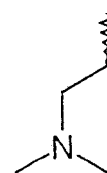
(F)



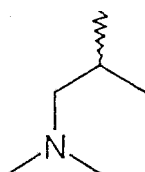
(G)



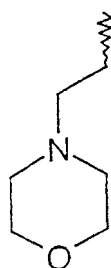
(H)



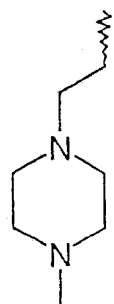
(I)



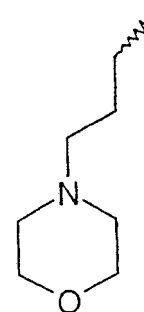
(K)



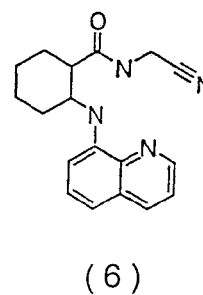
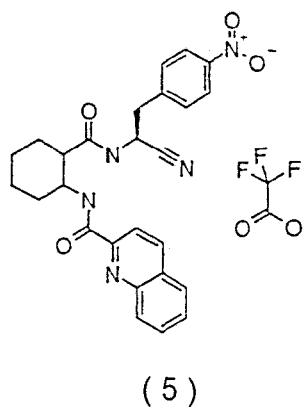
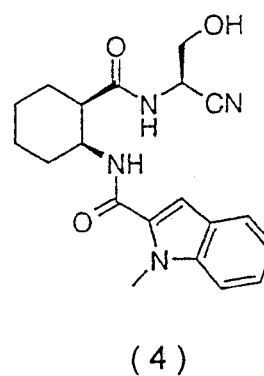
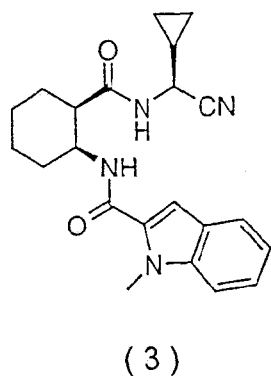
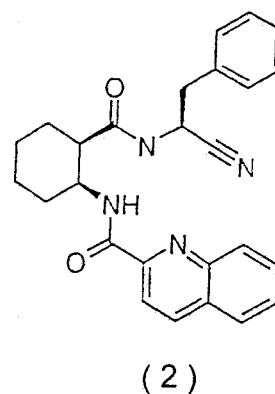
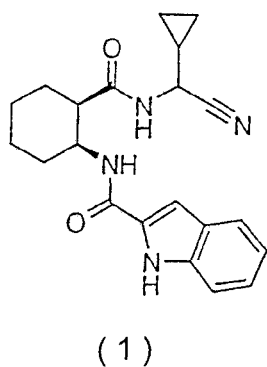
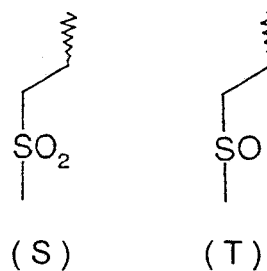
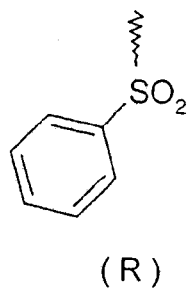
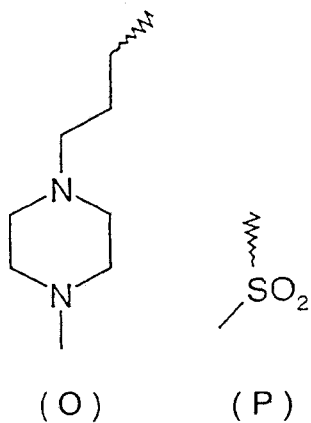
(L)

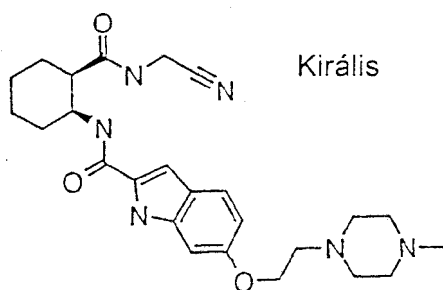


(M)



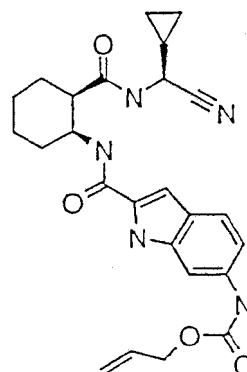
(N)





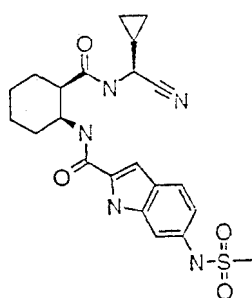
Királis

(7)



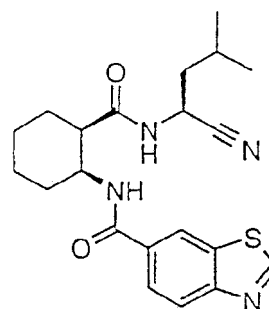
Királis

(8)

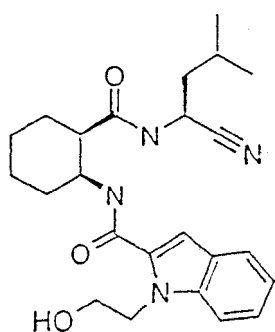


Királis

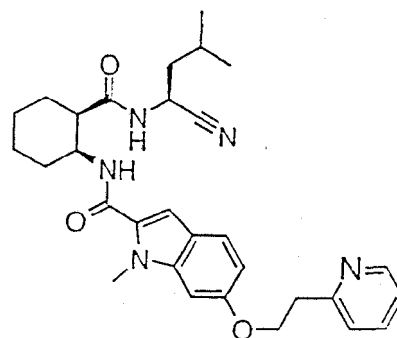
(9)



(10)

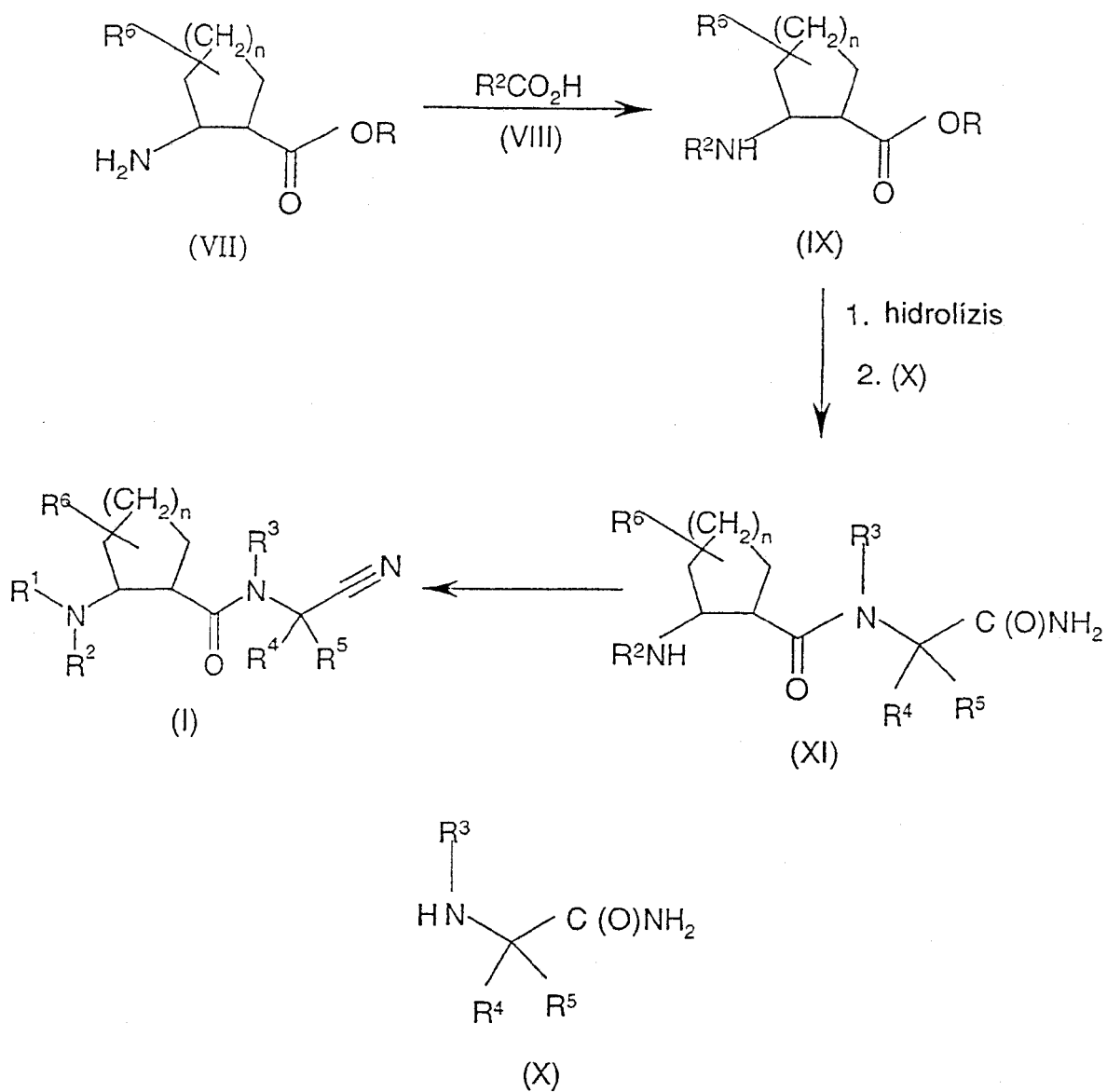


(11)

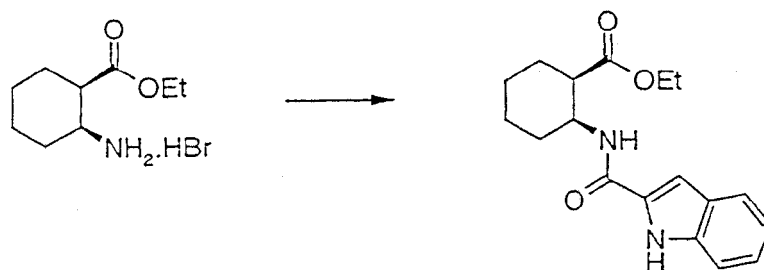


(12)

1. reakcióséma

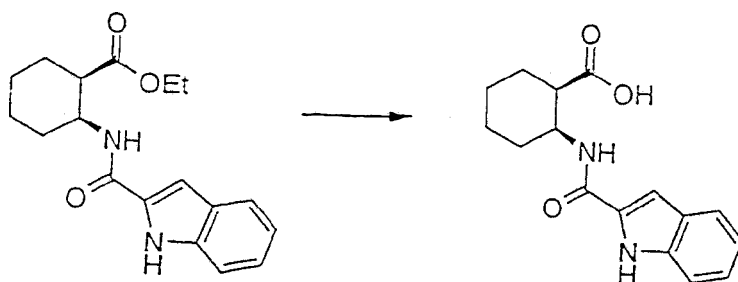


2. reakcióséma

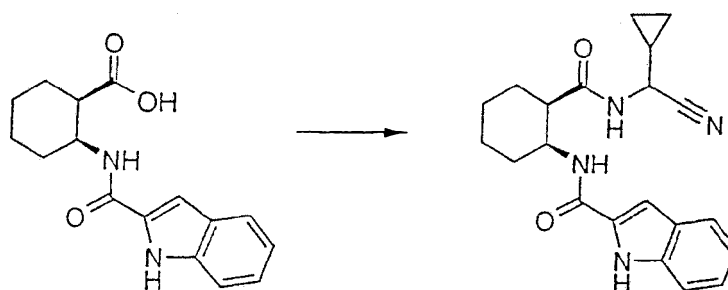


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

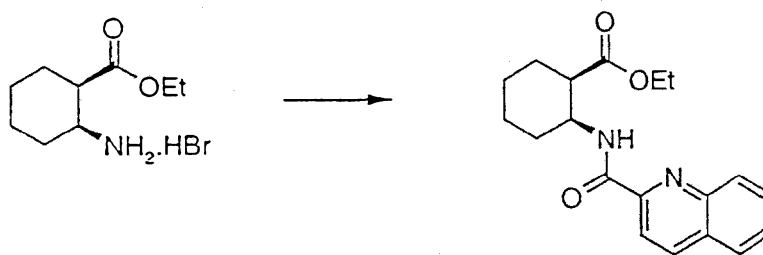
3. reakcióséma



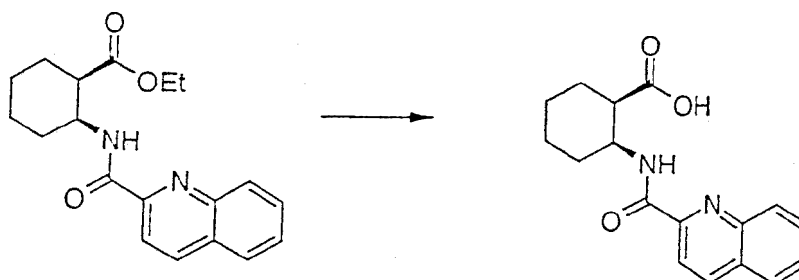
4. reakcióséma

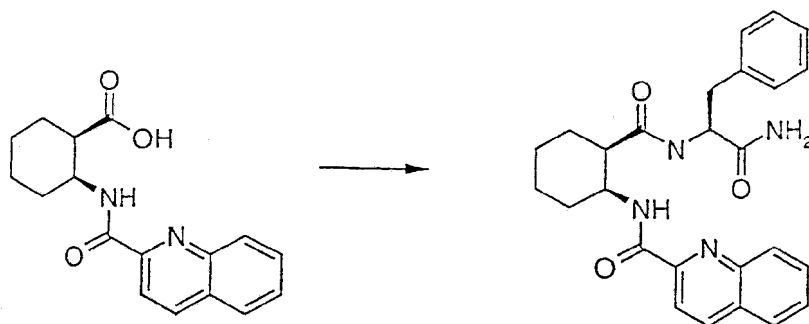
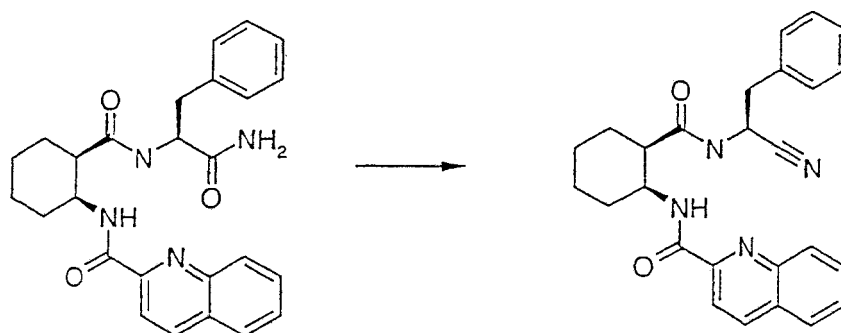
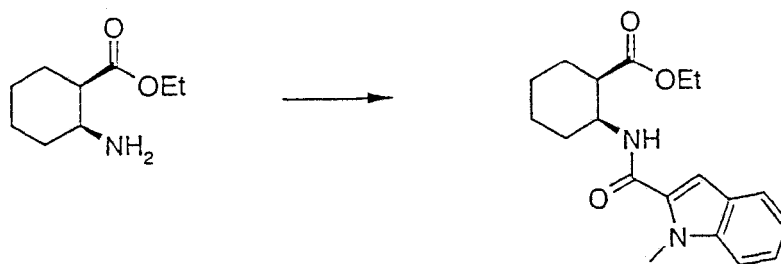
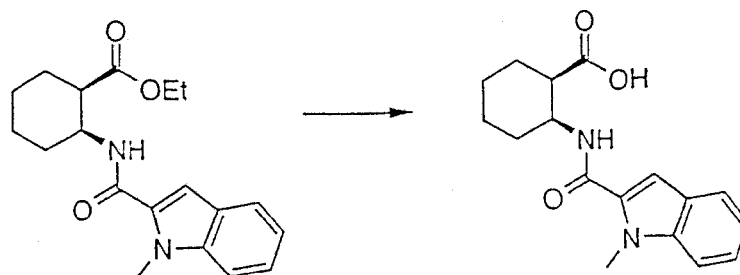


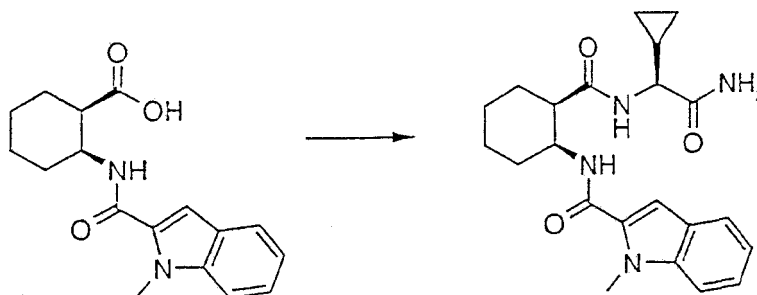
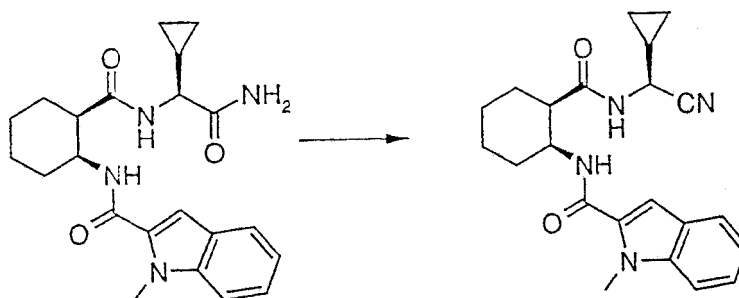
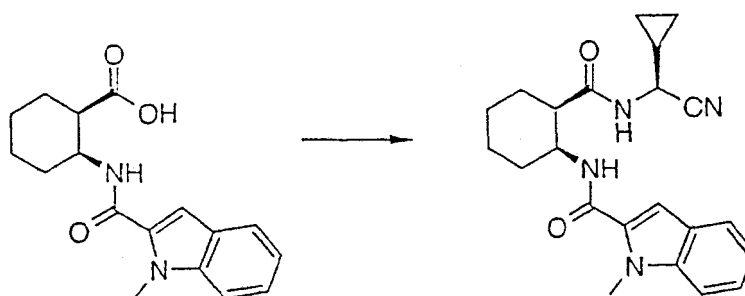
5. reakcióséma

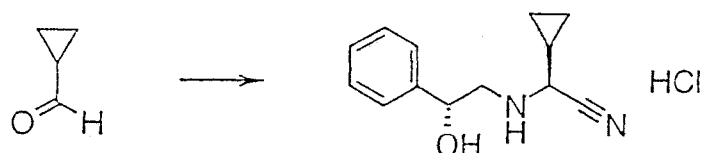
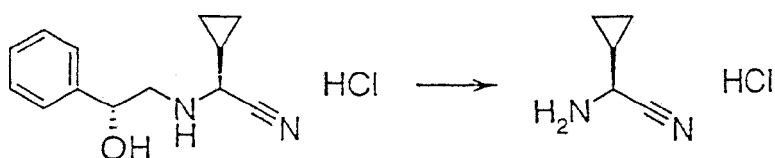
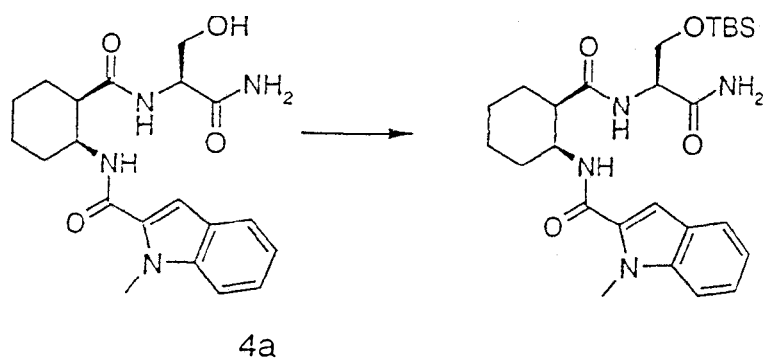


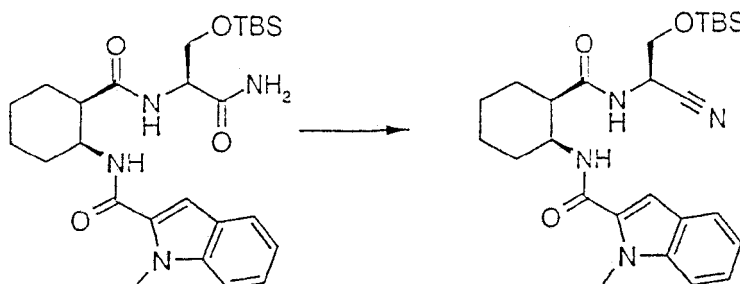
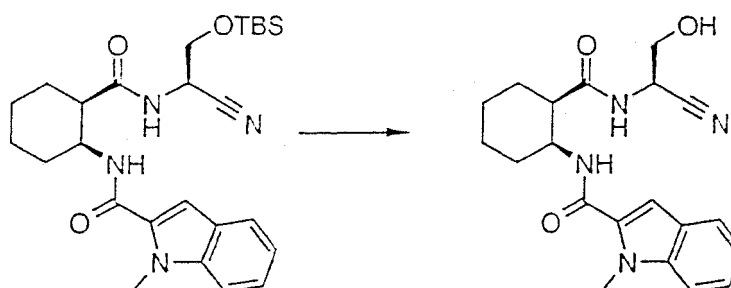
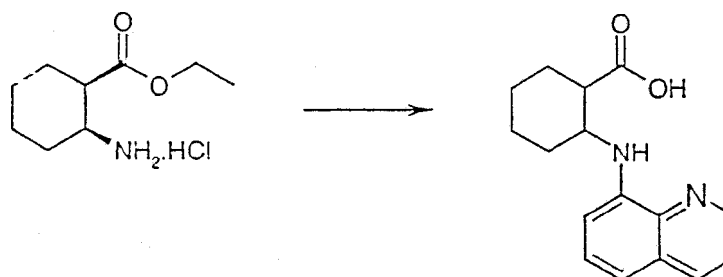
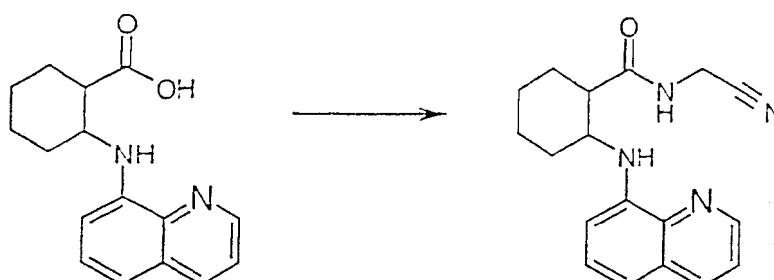
6. reakcióséma



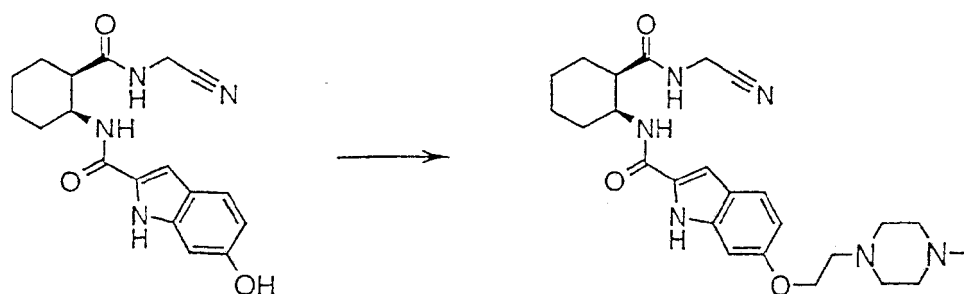
7. reakcióséma8. reakcióséma9. reakcióséma10. reakcióséma

11. reakcióséma12. reakcióséma13. reakcióséma14. reakcióséma

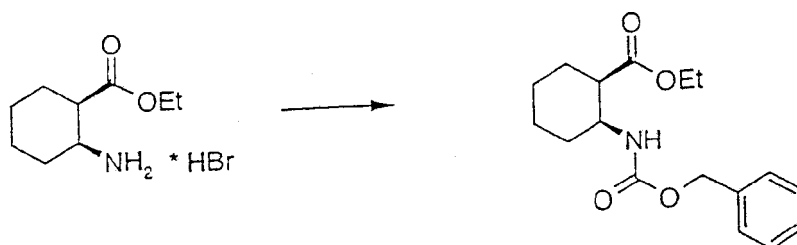
15. reakcióséma16. reakcióséma17. reakcióséma18. reakcióséma

19. reakcióséma20. reakcióséma21. reakcióséma22. reakcióséma

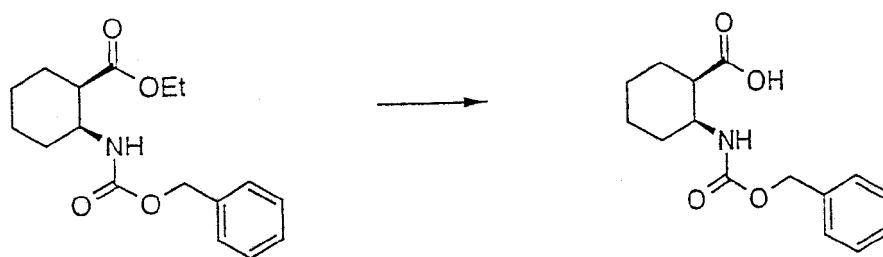
23. reakcióséma



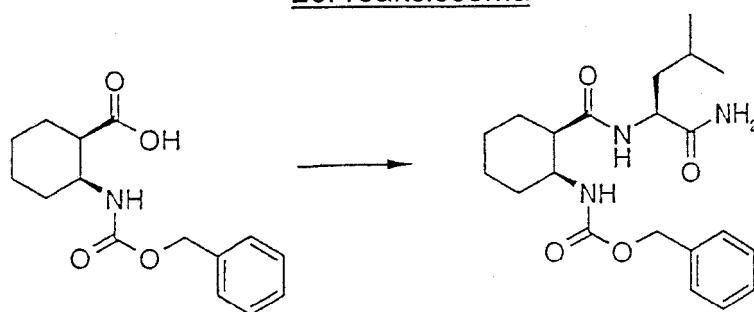
24. reakcióséma



25. reakcióséma

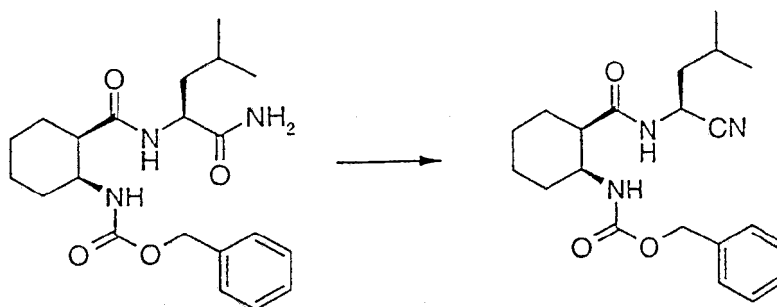


26. reakcióséma

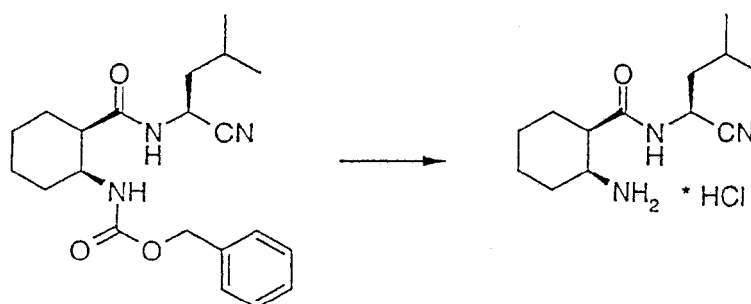


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

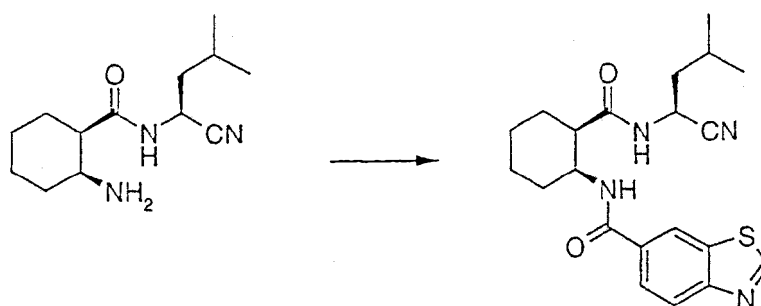
27. reakcióséma



28. reakcióséma



29. reakcióséma

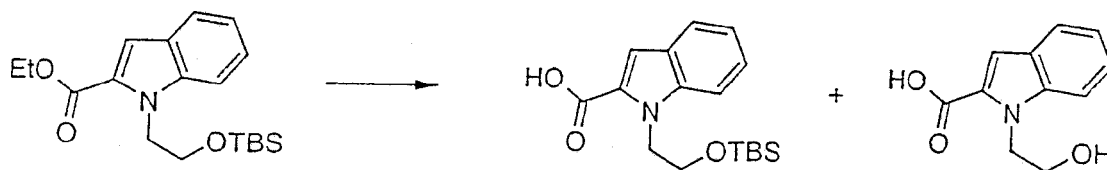


30. reakcióséma

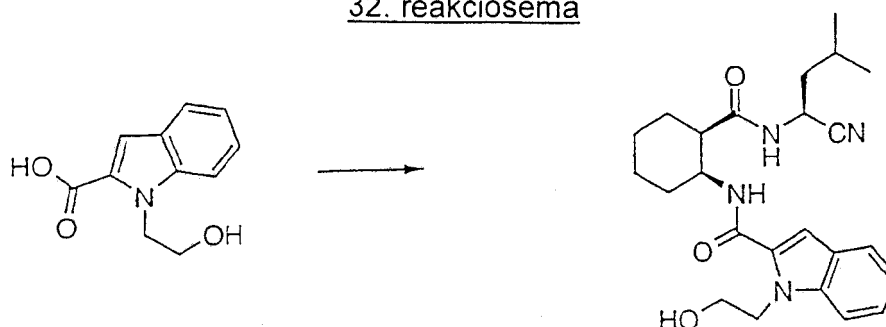


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

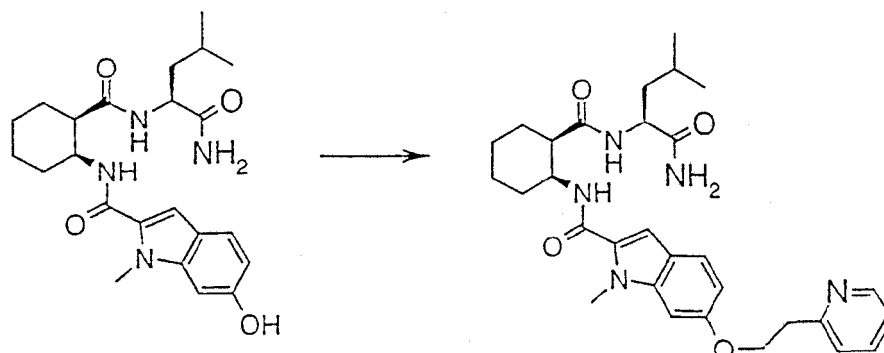
31. reakcióséma



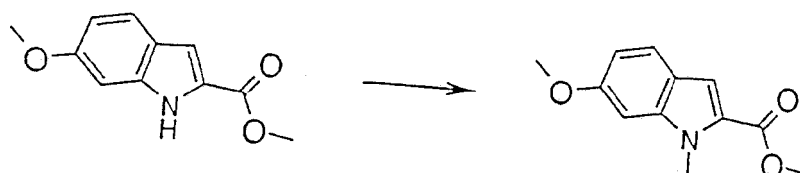
32. reakcióséma



33. reakcióséma



34. reakcióséma



35. reakcióséma

