

14.77 / 91
147 91

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1000

6020

Eljárás aminosav-származékok és e vegyületeket tartalmazó
gyógyászati készítmények előállítására

MERCK PATENT GmbH, DARMSTADT, Német Szövetségi Köztársaság

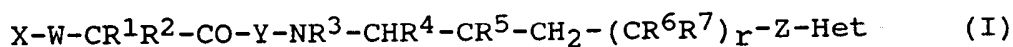
A bejelentés napja: 1991. 05. 03.

Elsőbbsége: 1990. 05. 05. (P 40 14 421.6)

Német Szövetségi Köztársaság

K I V O N A T

A találmány tárgya eljárás új ^{rendszerezési módszer} (I) általános képletű aminosav-származékok és sói és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. A (I) általános képletben



X jelentése R^8 , $R^8-O-C_mH_{2m}-CO-$, $R^8-C_mH_{2m}-O-CO-$, $R^8-C_mH_{2m}-CO-$, R^8-SO_2- , $R^9R^{10}N-C_mH_{2m}-CO-$, $R^{11}-NH-C(=NH)-NH-$, $-C_mH_{2m}-CO-$, $R^9OOC-C_mH_{2m}-CO-$, $R^9O_3S-C_mH_{2m}-CO-$, $R^9-O-(CH_2CH_2O)_n-C_mH_{2m}-CO-$ vagy $A_3N^+-C_mH_{2m}-CO- An^-$,

W jelentése O, NH, CH_2 vagy S,

Y jelentése O vagy ²⁴⁷aminosavcsoport, amely lehet Abu, Ada, Ala, BAla, Arg, Asn, Asp, Bia, Cal, Cys, S-A-Cys, Dab, Gln, Glu, Gly, His, N(im)-A-His, Hph, Ile, Leu, tert-Leu, Lys, Mal, Met, α Nal, BNal, Nbg, Nle, Nva, Orn, Phe, Pia, Pro, Pya, Ser, Thr, Tia, Tic, Tiz, Trp, Tyr és Val,

Z jelentése O, S, SO vagy SO_2 ,

R^1 , R^3 , R^6 , R^7 , R^9 és R^{10} lehet hidrogénatom vagy A,

R^2 , R^4 és R^8 lehet H, A, Ar, Ar-alkil, Het, Het-alkil,
 szubsztituálatlan vagy ~~egyszer vagy többször~~ A, AO és/vagy
~~Hal~~ szubsztituált ~~2-7~~ szénatomos cikloalkilcsoport,
~~4-11~~ szénatomos cikloalkil-alkil-, ~~7-14~~ szénatomos
 bicikloalkil- vagy tricikloalkil- vagy ~~9-18~~ szénatomos
 bicikloalkil-alkil- vagy tricikloalkil-alkil-csoport,
 R^5 jelentése (H, OH), (H, NH_2) vagy =O,
 $R^9R^{10}N$ lehet szubsztituálatlan vagy ~~A, OH, NH_2 , NHA, NA_2 ,
 $NHAc$, $NH-CO-O-C_xH_{2x}-O-R^{11}$, $NH-CO-O-C_xH_{2x}-R^{11}$, hidroxil-,
 alkil-, $COOH$, $COOA$, $CONH_2$, amino-alkil-, HAN-alkil-,
 A_2N -alkil-, A_3N^+ alkil An^- , $NH-CO-NH_2$, $NH-CO-NHA$,
 guanidinil- vagy guanidinil-alkil-csoporttal szubsztituált
 pirrolidino-, piperidino-, morfolino- vagy piperazino-
 -csoport,~~
 R^{11} lehet A vagy Ar-alkil,
 m és x lehet 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 vagy 10,
 n értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5,
 r értéke 0, 1, 2 vagy 3,
 Ar jelentése szubsztituálatlan vagy ~~egyszer vagy többször~~
~~A, OA, Hal, CF_3 , OH, NO_2 , hidroxil-, NH_2 , NHA,
 NA_2 , $NHAc$, $NH-SO_2-A$, SA, SO-A, SO_2-A , SO_2NH_2 , SO_2NHA ,
 $COOH$, $COOA$, $CONH_2$, CN, amino-alkil-, HAN-alkil-, A_2N -
 alkil-, A_3N^+ alkil An^- csoporttal és/vagy guanidinil-
 alkil-csoporttal szubsztituált fenil- vagy szubsztituálatlan naftilcsoport,~~
 Het jelentése telített vagy telítetlen, 5- vagy 6-tagú
 1-4 nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot tartalmazó

heterociklusos csoport, amely benzolgyűrűvel lehet kondenzálva és/vagy egyszer vagy többször ~~A~~, OA, Hal, ~~CE₂~~, OH, NO₂, karbonil-oxigénatommal, NH₂, NHA, NA₂, NHAc, NH-COOA, NHCOOAr, NHCOOCH₂Ar, NH-SO₂-A, SA, SO-A, SO₂-A, SO₂NH₂, SO₂NHA, COOH, COOA, CONH₂, CN, Ar, Ar-alkil-, Ar-alkenil-, hidroxil-alkil-, amino-alkil-, HAN-alkil-, A₂N-alkil- és/vagy A₃N⁺-alkil ~~An⁻~~-csoporttal lehet szubsztituálva, melynek nitrogén- és/vagy kén heteroatomjai oxidálva is lehetnek, Hal jelentése lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, ~~Ac~~ jelentése A-CO-, Ar-CO-, Ar-alkil-CO- vagy A-NH-CO-, An⁻ anion, amely nem szükségszerűen van jelen, ha helyette az (I) általános képletben lévő karboxilcsoport ~~karboxilát-anion~~ formájában fordul elő, -alkil 1 - 8 szénatomos alkilcsoportot jelent, és A 1 - 8 szénatomos alkilcsoportot jelent, továbbá egy vagy több -NH-CO-csoport helyett egy vagy több -NA-CO-csoport is lehet -

Gwala

(I)

10403

A 60284

KÉPVISELŐ:

DANUBIA SZABADALMI ÉS

VÉDJEGY IRODA KFT

~~BUDAPEST~~

1477191 KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

NSZK 5106

AGK 37164

Eljárás aminosav-származékok és e vegyületeket tartalmazó
gyógyászati készítmények előállítására

MERCK PATENT GmbH, DARMSTADT, Német Szövetségi Köztársaság

Feltalálók:

RADDATZ Peter

Seeheim

SCHMITGES Claus J.,

Groß-Umstadt

MINCK Klaus-Otto,

Ober-Ramstadt

Német Szövetségi Köztársaság

A bejelentés napja: 1991. 05. 03.

Elsőbbsége:

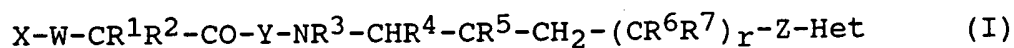
1990. 05. 05. (P 40 14 421.6)

Német Szövetségi Köztársaság

72171-903-KY/KmO

A találmány tárgya eljárás aminosav-származékok és e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány új (I) általános képletű aminosav-származékok



előállítására vonatkozik, ahol

- X jelentése R^8 , $R^8-O-C_mH_{2m}-CO-$, $R^8-C_mH_{2m}-O-CO-$, $R^8-C_mH_{2m}-CO-$, R^8-SO_2- , $R^9R^{10}N-C_mH_{2m}-CO-$, $R^{11}-NH-C(=NH)-NH-C_mH_{2m}-CO-$, $R^9OOC-C_mH_{2m}-CO-$, $R^9O_3S-C_mH_{2m}-CO-$, $R^9-O-(CH_2CH_2O)_n-C_mH_{2m}-CO-$ vagy $A_3N^+-C_mH_{2m}-CO- An^-$,
- W jelentése O, NH, CH_2 vagy S,
- Y jelentése O vagy aminosavcsoport, amely lehet Abu, Ada, Ala, β Ala, Arg, Asn, Asp, Bia, Cal, Cys, S-A-Cys, Dab, Gln, Glu, Gly, His, N(im)-A-His, Hph, Ile, Leu, tert-Leu, Lys, Mal, Met, α Nal, β Nal, Nbg, Nle, Nva, Orn, Phe, Pia, Pro, Pya, Ser, Thr, Tia, Tic, Tiz, Trp, Tyr és Val,
- Z jelentése O, S, SO vagy SO_2 ,
- R^1 , R^3 , R^6 , R^7 , R^9 és R^{10} lehet hidrogénatom vagy A,
- R^2 , R^4 és R^8 lehet H, A, Ar, Ar-alkil, Het, Het-alkil, szubsztituálatlan vagy egyszer vagy többször A, AO és/vagy Hal-lal szubsztituált 3 - 7 szénatomos cikloalkilcsoport, 4 - 11 szénatomos cikloalkil-alkil-, 7 - 14 szénatomos bicikloalkil- vagy tricikloalkil- vagy 8 - 18 szénatomos bicikloalkil-alkil- vagy tricikloalkil-alkil-csoport,
- R^5 jelentése (H, OH), (H, NH_2) vagy =O,
- $R^9R^{10}N$ lehet szubsztituálatlan vagy A, OH, NH_2 , NHA, NA_2 ,

NHAc, NH-CO-C_xH_{2x}-O-R¹¹, NH-CO-O-C_xH_{2x}-R¹¹, hidroxil-alkil-, COOH, COOA, CONH₂, amino-alkil-, HAN-alkil-, A₂N-alkil-, A₃N⁺alkil An⁻, NH-CO-NH₂, NH-CO-NHA, guanidinil- vagy guanidinil-alkil-csoporttal szubsztituált pirrolidino-, piperidino-, morfolino- vagy piperazino-csoport,

R¹¹ lehet A vagy Ar-alkil,

m és x lehet 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 vagy 10,

n értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5,

r értéke 0, 1, 2 vagy 3,

Ar jelentése szubsztituálatlan vagy egyszer vagy többször A, OA, Hal, CF₃, OH, NO₂, hidroxil-alkil-, NH₂, NHA, NA₂, NHAc, NH-SO₂-A, SA, SO-A, SO₂-A, SO₂NH₂, SO₂NHA, COOH, COOA, CONH₂, CN, amino-alkil-, HAN-alkil-, A₂N-alkil-, A₃N⁺alkil An⁻ csoporttal és/vagy guanidinil-alkil-csoporttal szubsztituált fenil- vagy szubsztituálatlan naftilcsoport,

Het jelentése telített vagy telítetlen, 5- vagy 6-tagú 1-4 nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot tartalmazó heterociklusos csoport, amely benzolgyűrűvel lehet kondenzálva és/vagy egyszer vagy többször A, OA, Hal, CF₃, OH, NO₂, karbonil-oxigénatommal, NH₂, NHA, NA₂, NHAc, NH-COOA, NHCOOAr, NHCOOCH₂Ar, NH-SO₂-A, SA, SO-A, SO₂-A, SO₂NH₂, SO₂NHA, COOH, COOA, CONH₂, CN, Ar, Ar-alkil-, Ar-alkenil-, hidroxil-alkil-, amino-alkil-, HAN-alkil-, A₂N-alkil- és/vagy A₃N⁺alkil An⁻ csoporttal lehet szubsztituálva, melynek nitrogén-

és/vagy kén heteroatomjai oxidálva is lehetnek,
Hal jelentése lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom,
Ac jelentése A-CO-, Ar-CO-, Ar-alkil-CO- vagy A-NH-CO-,
An⁻ anion, amely nem szükségszerűen van jelen, ha helyet-
te az (I) általános képletben lévő karboxilcsoport
karboxilát-anion formájában fordul elő,
-alkil 1 - 8 szénatomos alkilcsoportot jelent, és
A 1 - 8 szénatomos alkilcsoportot jelent,
továbbá egy vagy több -NH-CO-csoport helyett egy vagy több
-NA-CO-csoport is lehet
valamint a találmány kiterjed ezen vegyületek sói előállítására
is.

A fent definiált csoportok egymástól függetlenek.

Hasonló vegyületek ismeretesek a 249096 EP-A számú európai
szabadalmi bejelentésből.

A találmány szerint különösen olyan új, értékes tulaj-
donságokkal rendelkező vegyületeket állítunk elő, amelyek
gyógyszerkészítmények előállításához alkalmazhatók.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek és
sók rendelkeznek ilyen értékes tulajdonságokkal, különösen a
humán plazma renin hatását gátolják. Ezt a hatást például F.
Fyhrquist és munkatársai, Clin. Chem. 22, 250-256 (1976) mód-
szere szerint lehet kimutatni. Figyelemre méltó, hogy ezek a
vegyületek igen specifikusan gátolják a renint más aszpartil-
proteinázok, például pepszin és katepszin D gátlására rend-
szerint 100 - 1000-szeres koncentrációkra van szükség ilyen ve-
gyületekből, mint a renin gátlásához. Ezen vegyületek hatását a

vérnyomásra és/vagy a szívfrekvenciára valamint a vér plazmában lévő renin aktivitás gátlását éber majmokon, például nőstény majmokon (*Macaca fascicularis*) mutathatjuk ki. Eközben a vérnyomást és a szívfrekvenciát M.J. Wood és munkatársai, J. Hypertension 4, 251-254 (1985) módszerére támaszkodva mérhetjük. A renin aktivitás fokozására az állatokat célszerűen előzetesen saluretikummal kezeljük. A plazma renin hatás meghatározásához szükséges vér mintát a vena femoralis pungálásával nyerhetjük.

A vegyületeket gyógyszer hatóanyagként alkalmazhatjuk a humán és állatgyógyászatban, különösen szív-, vérkeringés- és érrendszeri-betegségek kezelésére és megelőzésére, ilye betegségek mindenekelőtt a magas vérnyomás, a szívelégtelenség és a hiperaldoszteronizmus. Ezenkívül diagnosztikai célokra is használhatjuk a vegyületeket a magas vérnyomásos és hiperaldoszteronizmusban szenvedő pacienseknél annak meghatározására, hogy mennyire járul hozzá a renin hatás a patogén állapot fenntartásához. Ilyen diagnosztikai kísérleteket az EP-A-77 028 számú szabadalmi bejelentésben leírt módhoz hasonlóan hajthattunk végre.

A fenti és az alábbi aminosav-csoportok rövidítései az -NR'-R"-CO-, illetve az ennek megfelelő -NH-CHR-CO- csoportokban a következők:

Abu	2-aminovajsav
Abda	3-(1-adamantil)-alanin
Ala	alanin
βAla	β-alanin

Arg	arginin
Asn	aszparagin
Asp	aszparaginsav
Bia	3-(2-benzimidazolil)-alanin
Cal	3-ciklohexil-alanin
Cys	cisztein
S-A-Cys	S-alkil-cisztein
S-Me-Cys	S-metil-cisztein
Dab	2,4-diaminovajsav
Gln	glutamin
Gly	glicin
His	hisztidin
N(im)-A-His	az imidazolgyűrű 1- vagy 3-helyzetében A-szubsztituált hisztidin
Hph	homofenilalanin (2-amino-4-fenil-vajsav)
Ile	izoleucin
Leu	leucin
tert.-Leu	terc-leucin
Lys	lizin
Mal	3-(p-metoxi-fenil)-alanin
Met	metionin
α Nal	3-(α -naftil)-alanin
β Nal	3-(β -naftil)-alanin
Nbg	2-norbornil-glicin
Nle	norleucin
N-Me-His	N-metil-hisztidin
N-Me-Phe	N-metil-fenil-alanin

Nva	norvalin
Orn	ornitin
Phe	fenil-alanin
Pia	3-(piperidil)-alanin [pl. 2-Pia = 3-(2-piperidil)-alanin]
Pro	Prolin
Pya	3-(piridil)-alanin [pl. 3-Pya = 3-(3-piridil)-alanin]
Ser	szerin
Thr	treonin
Tia	3-(tienil-alanin [pl. 2-Tia = 3-(2-tienil)-alanin]
Tic	1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-1-karbonsav
Tiz	3-(2-tiazolil)-alanin
Trp	triptofán
Tyr	tirozin
Val	valin.

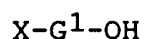
További rövidítések:

BOC	ter-butoxi-karbonil
BOM	benziloxi-metil
imi-BOM	benziloxi-metil az imidazolgyűrű 1-es helyzetében
CBZ	benziloxi-karbonil
DCCI	diciklohexil-karbodiimid
DMF	dimetil-formamid

DNP	2,4-dinitrofenil
imi-DNP	2,4-dinitrofenil az imidazolgyűrű 1-es helyzetében
ETOC	etoxi-karbonil
FMOC	9-fluorenil-metoxi-karbonil
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
IPOC	izopropoxi-karbonil
Pla	feniltejsavcsoport -O-CH(CH ₂ C ₆ H ₅)-CO- (S-alak)
POA	fenoxi-acetil
THF	tetrahidrofurán.

Amennyiben a fent megnevezett aminosavak több enantiomer formában fordulhatnak elő, akkor például az (I) általános képletű vegyületek komponenseiként valamennyi forma és ezek elegyei, például a DL-formák is beleértendők. Előnyösek az L-formák. Amennyiben a továbbiakban az egyes vegyületekről beszélünk, úgy a rövidítések az aminosavak esetében mindig az L-formára vonatkoznak, amennyiben külön nem jelöljük másként meg.

A találmány szerint az (I) általános képletű aminosav-származékokat és sóit úgy állítjuk elő, hogy egy reakcióképes származékából szolvilizáló vagy hidrogenolizáló szerrel kezelve felszabadítjuk az (I) általános képletű vegyületet, vagy egy (II) általános képletű karbonsavat



(II)

ahol G^1 (a) hiányzik

(b) $-W-CR^1R^2CO-$,

(c) $-W-CR^1R^2-CO-Y$ jelentésű

vagy reakcióképes származékát (III) általános képletű vegyülettel



ahol G^2 (a) $-W'-CR^1R^2-CO-Y-$,

(b) $-Y-$ jelentésű,

(c) hiányzik és

W' O, NH vagy S jelentésű -

reagáltatunk,

és adott esetben egy (I) általános képletű vegyületben egy reakcióképesen átalakított amino- és/vagy hidroxilcsoportot szolvilizáló- vagy hidrogenolizáló szerrel kezelve a vegyületet felszabadítjuk, és/vagy egy szabad aminosavat acilezőszerrel kezelve acilezzük és/vagy egy (I) általános képletű előállítási sára - ahol R^5 jelentése (H, OH) vagy (H, NH_2) - egy R^5 helyén oxocsoportot tartalmazó (I) általános képletű amino-ketosav-származékot redukálunk vagy redukatív aminálunk, és/vagy egy (I) általános képletű vegyületet savval kezelve sóvá alakítunk.

$R^1 - R^{11}$, és W, X, Y, Z, m, n, x, r, Ar, Het, Hal, Ac, An, A, G^1 , G^2 és W' jelentése az (I), (II) vagy (III) általános képletű vegyületekben a fenti, ha kifejezetten másképp nem szerepel.

A fenti képletekben A 1 - 8, előnyösen 1, 2, 3 vagy 4

szénatomot tartalmaz, és jelentése előnyösen metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil- vagy terc-butil-csoport, továbbá pentil-, 1-, 2- vagy 3-metil-butil-, 1,1-, 1,2- vagy 2,2-dimetil-propil-, 1-etil-propil-, hexil-, 1-, 2-, 3- vagy 4-metil-pentil-, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- vagy 3,3-dimetil-butil-, 1- vagy 2-etil-butil-, 1-etil-1-metil-propil-, 1-etil-2-metil-propil-, 1,1,2- vagy 1,2,2-trimetil-propil-, heptil- vagy oktil-csoport.

A cikloalkil előnyösen lehet ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, ciklohexil- vagy cikloheptil-csoport, vagy például 1-, 2- vagy 3-metil-ciklopentil-, 1-, 2-, 3- vagy 4-metil-ciklohexil-csoport.

Ennek megfelelően a cikloalkil-alkil-csoport előnyös jelentése ciklopropil-metil-, 2-ciklopropil-etil-, ciklobutil-metil-, 2-ciklobutil-etil-, ciklopentil-metil-, 2-ciklopentil-etil-, ciklohexil-metil-, 2-ciklohexil-etil-csoport, de lehet például 1-, 2- vagy 3-metil-ciklopentil-metil-, 1-, 2-, 3- vagy 4-metil-ciklohexil-metil-csoport is.

A bicikloalkil-csoport előnyösen 1- vagy 2-dekalil-, 2-biciklo[2.2.1]heptil- vagy 6,6-dimetil-2-biciklo-[3,1,1]-heptil-csoportot jelent.

A tricikloalkil előnyösen 1-adamantil-csoport.

Hal előnyösen fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom is lehet.

Ac jelentése előnyösen A-CO-, például acetil-, propionil- vagy butiril-, Ar-CO-, például benzoil-, o-, m- vagy p-metoxibenzoil-csoport, vagy 3,4-dimetoxi-benzoil-, A-NH-CO-, például N-metil- vagy N-etil-karbamoil-csoport.

Ar jelentése előnyösen fenil-, továbbá előnyösen o-, m- vagy p-tolil-csoport, o-, m- vagy p-etil-fenil-, o-, m- vagy p-metoxi-fenil-, o-, m- vagy p-fluor-fenil-csoport, o-, m- vagy p-klór-fenil-csoport, o-, m- vagy p-bróm-fenil-csoport, o-, m- vagy p-jód-fenil-csoport, o-, m- vagy p-trifluor-metil-fenil-csoport, o-, m- vagy p-hidroxi-fenil-csoport, o-, m- vagy p-szulfamoil-fenil-csoport, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-dimetoxi-fenil-csoport, 3,4,5-trimetoxi-fenil-, o-, m- vagy p-amino-fenil-, o-, m- vagy p-amino-metil-fenil-csoport, o-, m- vagy p-dimetil-amino-metil-fenil-csoport, o-, m- vagy p-guanidino-metil-fenil-csoport, 1- vagy 2-naftil-csoport.

Ennek megfelelően Ar-alkil jelentése előnyösen benzil-, 1- vagy 2-fenil-etil-, o-, m- vagy p-metil-benzil-, 1- vagy 2-o-, -m- vagy -p-tolil-etil-csoport, o-, m- vagy p-etil-benzil-, 1- vagy 2-o-, -m- vagy -p-etil-fenil-etil-csoport, o-, m- vagy p-metoxi-benzil-, 1- vagy 2-o-, -m- vagy -p-metoxi-fenil-etil-csoport, o-, m- vagy p-fluor-benzil-csoport, 1- vagy 2-o-, -m- vagy -p-fluor-fenil-etil-csoport, o-, m- vagy p-klór-benzil-, 1- vagy 2-o-, -m- vagy -p-klór-fenil-etil-csoport, o-, m- vagy p-bróm-benzil-csoport, 1- vagy 2-o-, -m- vagy -p-bróm-fenil-etil-csoport, o-, m- vagy p-jód-benzil-csoport, 1- vagy 2-o-, -m- vagy -p-jód-fenil-etil-csoport, o-, m- vagy p-trifluor-metil-benzil-csoport, o-, m- vagy p-hidroxi-benzil-csoport, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-dimetoxi-benzil-csoport, 3,4,5-trimetoxi-benzil-, o-, m- vagy p-amino-benzil-, o-, m- vagy p-amino-metil-benzil-, o-, m- vagy p-dimetil-amino-metil-benzil-csoport, o-, m- vagy p-guanidino-metil-benzil-csoport,

1- vagy 2-naftil-metil-csoport,

Het jelentése előnyösen 2- vagy 3-furil-, 2- vagy 3-tienil-, 1-, 2- vagy 3-pirrolil-, 1-, 2-, 4- vagy 5-imidazolil-, 1-, 3-, 4- vagy 5-pirazolil-, 2-, 4- vagy 5-oxazolil-, 3-, 4- vagy 5-izoxazolil-, 2-, 4- vagy 5-tiazolil-, 3-, 4- vagy 5-izotiazolil-, 2-, 3- vagy 4-piridil-, 2-, 4-, 5- vagy 6-pirimidinil-csoport, vagy előnyösen 1,2,3-triazol-1-, -4- vagy -5-il-, 1,2,4-triazol-1-, -3- vagy -5-il-, 1- vagy 5-tetrazolil-, 1,2,3-oxadiazol-4- vagy -5-il-, 1,2,4-oxadiazol-3- vagy -5-il-, 1,3,4-tiadiazol-2- vagy -5-il-, 1,2,4-tiadiazol-3- vagy -5-il-, 2,1,5-tiadiazol-3- vagy -4-il-, 2-, 3-, 4-, 5- vagy 6-2H-tiopiranyl-, 2-, 3- vagy 4-4H-tiopiranyl-, 3- vagy 4-piridazinil-, pirazinil-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzofuril-csoport, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzotienil-, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-indolil-, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-izoindolil-, 1-, 2-, 4- vagy 5-benzimidazolil-, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzopirazolil-csoport, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzoxazolil-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzizoxazolil-, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzotiazolil-csoport, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzizotiazolil-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benz-2,1,3-oxadiazolil-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinolil-, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-izokinolil-csoport, 1-, 2-, 3-, 4- vagy 9-karbazolil-csoport, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- vagy 9-akridinil-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinolil-csoport, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinazolil-csoport. A heterociklusos csoportok részben vagy egészben hidrogénezve lehetnek. Het tehát jelentheti még például a következő csoportokat is: 2,3-

dihidro-2-, -3-, -4- vagy -5-furil-, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- vagy -5-furil-, tetrahydro-2- vagy -3-furil-, tetrahydro-2- vagy -3-tienil-, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirrolil-, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirrolil-, 1-, 2- vagy 3-pirrolidinil-, tetrahydro-1-, -2- vagy -4-imidazolil-, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirazolil-, tetrahydro-1-, -3- vagy -4-pirazolil-, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- vagy -4-piridil-, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- vagy -6-piridil-, 1,2,3,6-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- vagy -6-piridil-, 1-, 2-, 3- vagy 4-piperidinil-, 2-, 3- vagy 4-morfolinil-, tetrahydro-2-, -3- vagy -4-piranil-, 1,4-dioxanil-, 1,3-dioxan-2-, -4- vagy -5-il-, hexahidro-1-, -3- vagy -4-piridazinil-, hexahidro-1-, -2-, -4- vagy -5-pirimidinil-, 1-, 2- vagy 3-piperazinil-, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- vagy -7-kinolil-, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- vagy -8-izokinolil-csoport.

A heterociklusos csoportok az alábbi módon szubsztituálva is lehetnek. Het például előnyösen a következő csoportokat is jelentheti: 2-amino-4-tiazolil-, 4-karboxi-2-tiazolil-, 4-karbamoil-2-tiazolil-, 4-(2-amino-etil)-2-tiazolil-, 4-amino-2-metil-5-pirimidinil-, 2-amino-5,6-dimetil-3-pirazinil-, 4-karbamoil-piperidino- és például 3-, 4- vagy 5-metil-2-furil-, 2-, 4- vagy 5-metil-3-furil-, 2,4-dimetil-3-furil-, 5-nitro-2-furil-, 5-sztiril-2-furil-, 3-, 4- vagy 5-metil-2-tienil-, 2-, 4- vagy 5-metil-3-tienil-, 3-metil-5-terc-butyl-2-tienil-, 5-klór-2-tienil-, 5-fenil-2- vagy -3-tienil-, 1-, 3-, 4- vagy 5-metil-2-pirrolil-, 1-metil-4- vagy -5-nitro-2-pirrolil-, 3,5-

-dimetil-4-etil-2-pirrolil-, 4-metil-5-pirazolil-, 5-metil-3-izoxazolil-, 3,4-dimetil-5-izoxazolil-, 4- vagy 5-metil-2-tiazolil-, 2- vagy 5-metil-4-tiazolil-, 2- vagy 4-metil-5-tiazolil-, 2,4-dimetil-5-tiazolil-, 3-, 4-, 5- vagy 6-metil-2-piridil-, 2-, 4-, 5- vagy 6-metil-3-piridil-, 2- vagy 3-metil-4-piridil-, 3-, 4-, 5- vagy 6-klór-2-piridil-, 2-, 4-, 5- vagy 6-klór-3-piridil-, 2- vagy 3-klór-4-piridil-, 2,6-diklór-piridil-, 2-hidroxi-3-, -4-, -5- vagy -6-piridil-csoport (= 1H-2-piridon-3-, -4-, -5- vagy -6-il), 5-fenil-1H-2-piridon-3-il-, 5-p-metoxi-fenil-1H-2-piridon-3-il-, 2-metil-3-hidroxi-4-hidroxi-metil-5-piridil-, 2-hidroxi-4-amino-6-metil-3-piridil-, 3-N'-metil-ureido-1H-4-piridon-5-il-, 4-metil-2-pirimidinil-, 4,6-dimetil-2-pirimidinil-, 2-, 5- vagy 6-metil-4-pirimidinil-, 2,6-dimetil-4-pirimidinil-, 2,6-dihidroxi-4-pirimidinil-, 5-klór-2-metil-4-pirimidinil-, 3-metil-2-benzofuril-, 2-etil-3-benzofuril-, 7-metil-2-benzotienil-, 1-, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-metil-3-indolil-, 1-metil-5- vagy -6-benzimidazolil-, 1-etil-5- vagy -6-benzimidazolil-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-hidroxi-2-kinolil-, 2-oxo-pirrolidino-, 2-oxo-piperidino-, 2,5-dioxo-pirrolidino-, 3-benzil-2,5-dioxo-pirrolidino-csoport.

X jelentése általában előnyösen: R^8 , $R^8-C_mH_{2m}-O-CO-$, $R^9R^{10}N-C_mH_{2m}-CO-$, különösen 4-BOC-amino-piperidino-karbonil-, 4-amino-piperidino-karbonil-, 3-BOC-amino-3-metil-butiril- vagy 3-amino-3-metil-butiril- vagy R^8-SO_2- , különösen A- SO_2- és terc-butil-szulfonil- vagy izopropil-szulfonil-csoport.

Y előnyösen az alábbi aminosav-csoportok egyikét jelenti, de hiányzhat is. Előnyösen jelentése: β Ala, His, S-Me-Cys vagy

Nva, továbbá előnyösen Asn, Dab, Gln, Gly, N-Me-His, Ile, Leu, terc-Leu, Lys, Met, Nle, Orn, Pya (különösen 3-Pya), Ser, Tia vagy val.

Z általában előnyösen oxigén- vagy kénatomot jelent.

R^1 , R^3 , R^6 , R^7 , R^9 és R^{10} előnyösen hidrogénatom, továbbá metilcsoport; R^6 előnyösen izopropil- vagy izobutil-csoport is lehet. $R^9R^{10}N$ előnyösen képezhet pirrolidino-, piperidino-, morfolino-, amino-piperidino-, például 4-amino-piperidino-, alkil-amino-piperidino-, például 4-metil-amino-piperidino-, dialkil-amino-piperidino-, például 4-dimetil-amino-piperidino- vagy BOC-amino-piperidino-, például 4-BOC-amino-piperidino-csoportot. CR^6R^7 előnyösen CH_2 .

R^2 előnyösen Ar-alkil-, különösen benzil- vagy para-metoxi-benzil-csoport, továbbá előnyösen A, különösen n-butyl- vagy izobutil-csoport; cikloalkil-alkil-csoport, különösen ciklohexil-metil-, Het-alkil-, különösen 2-tienil-metil-csoport. A $W-CR^1R^2-CO$ -csoport jelentése előnyösen Phe vagy Pla, továbbá Ada, Bia, Cal, Hph, Leu, Mal, Tia vagy Trp csoport.

R^4 jelentése előnyösen cikloalkil-alkil-, különösen ciklohexil-metil-, továbbá előnyösen alkil-, előnyösen n-butyl- vagy izobutil-csoport; Ar-alkil, különösen benzil- vagy p-metoxi-benzil-; Het-alkil, például 2-tienil-metil-; cikloalkil, különösen ciklohexil-csoport.

R^5 jelentése előnyösen (H, OH).

A $-(CR^6R^7)_r$ - hiányzik előnyösen, vagy pedig $-CH_2$ -csoportot jelent.

R^{11} jelentése előnyösen H, metil vagy CN.

m értéke előnyösen 1, 2, 3, 4 vagy 5; n értéke előnyösen 1; r értéke előnyösen 0 vagy 1; x értéke előnyösen 1 vagy 2.

A C_mH_{2m} és C_xH_{2x} előnyösen egyenesláncú, előnyösen $-(CH_2)_m-$ vagy $-(CH_2)_x-$.

Ennek megfelelően X jelentése előnyösen Y, például izo-propil- vagy izobutil-, Ar-alkil, például benzil; $R^9R^{10}N-$ $-(CH_2)_m-CO-$, mindenekelőtt $H_2N-C_mH_{2m}-CO-$, például amino-karbonil-, amino-acetil (H-Gly-), 3-amino-propionil (H- β Ala-), 4-amino-butiril-, 5-amino-pentanoil-, 6-amino-hexanoil-, 7-amino-heptanoil-, 8-amino-oktanoil-, 9-amino-nonanoil-, 10-amino-dekanoil-, 11-amino-undekanoil-csoport, de lehet például 2-amino-propionil (Ala), 2-amino-2-metil-propionil-, 3-amino-3-metil-butiril-csoport; $ANH-C_mH_{2m}-CO-$, így például metil-amino-karbonil-, metil-amino-acetil- (szarkozil), 3-metil-amino-propionil-, 4-metil-amino-butiril-, 5-metil-amino-pentanoil-, 6-metil-amino-hexanoil-, 6-etil-amino-hexanoil-, 7-metil-amino-heptanoil-, 8-metil-amino-oktanoil-, 9-metil-amino-nonanoil-, 10-metil-amino-dekanoil-, 11-metil-amino-undekanoil-, $A_2N-C_mH_{2m}-CO-$, például dimetil-amino-karbonil-, dimetil-amino-acetil-, 3-dimetil-amino-propionil-, 4-dimetil-amino-butiril-, 5-dimetil-amino-pentanoil-, 6-dimetil-amino-hexanoil-, 6-di- β -etil-amino-hexanoil-, 7-dimetil-amino-heptanoil-, 8-dimetil-amino-oktanoil-, 9-dimetil-amino-nonanoil-, 10-dimetil-amino-dekanoil-, 11-dimetil-amino-undekanoil-; pirrolidino- $C_mH_{2m}-CO-$ például pirrolidino-karbonil-, pirrolidino-acetil-, 3-pirrolidino-propionil-, 4-pirrolidino-butiril-, 5-pirrolidino-pentanoil-, 6-pirrolidino-hexanoil-, 7-pirrolidino-heptanoil-,

8-pirrolidino-oktanoil-, 9-pirrolidino-nonanoil-, 10-pirrolidino-dekanoil-csoport; piperidino- $C_mH_{2m}-CO-$, így például piperidino-karbonil-, piperidino-acetil-, 3-piperidino-propionil-, 4-piperidino-butiril-, 5-piperidino-pentanoil-, 6-piperidino-hexanoil-, 7-piperidino-heptanoil-, 8-piperidino-oktanoil-, 9-piperidino-nonanoil-, 10-piperidino-dekanoil-csoport; morfolino- $C_mH_{2m}-CO-$, például morfolino-karbonil-, morfolino-acetil-, 3-morfolino-propionil-, 4-morfolino-butiril-, 5-morfolino-pentanoil-, 6-morfolino-hexanoil-, 7-morfolino-heptanoil-, 8-morfolino-oktanoil-, 9-morfolino-nonanoil-, 10-morfolino-dekanoil-csoport; 4-amino-piperidino- $C_mH_{2m}-CO-$, például 4-amino-piperidino-karbonil-, 4-amino-piperidino-acetil-, 3-(4-amino-piperidino)-propionil-, 4-(4-amino-piperidino)-butiril-, 5-(4-amino-piperidino)-pentanoil-, 6-(4-amino-piperidino)-hexanoil-, 7-(4-amino-piperidino)-heptanoil-, 8-(4-amino-piperidino)-oktanoil-, 9-(4-amino-piperidino)-nonanoil-, 10-(4-amino-piperidino)-dekanoil-; 4-BOC-amino-piperidino- $C_mH_{2m}-CO-$, például 4-BOC-amino-piperidino-karbonil-, 4-BOC-amino-piperidino-acetil-; 4-dialkil-amino-piperidino- $C_mH_{2m}-CO-$, így 4-dimetil-amino-piperidino-karbonil-, 4-dimetil-amino-piperidino-acetil-csoport; 4-guanidino-piperidino- $C_mH_{2m}-CO-$, például 4-guanidino-piperidino-karbonil-, 4-guanidino-piperidino-acetil-csoport; 4-karboxi-piperidino- $C_mH_{2m}-CO-$, például 4-karboxi-piperidino-karbonil-, 4-karboxi-piperidino-acetil-csoport; 4-alkoxi-karbonil-piperidino- $C_mH_{2m}-CO-$, így például 4-metoxi-karbonil-piperidino-karbonil-, 4-etoxi-karbonil-piperidino-karbonil-, 4-metoxi-karbonil-piperidino-acetil-, 4-

-etoxi-karbonil-piperidino-acetil-csoport; 4-AcNH-piperidino-
 $-C_mH_{2m}-CO-$, például 4-acetamido-piperidino-karbonil-, 4-acet-
amido-piperidino-acetil-; $H_2N-C(=NH)-NH-C_mH_{2m}-CO-$, például
guanidino-acetil-, 3-guanidino-propionil-, 4-guanidino-buti-
ril-, 5-guanidino-pentanoil-, 6-guanidino-hexanoil-, 7-guani-
dino-heptanoil-, 8-guanidino-oktanoil-csoport; $NC-NH-C(=NH)-NH-$
 $-C_mH_{2m}-CO-$, így például N'-cián-guanidino-acetil-, 3-(N'-cián-
-guanidino)-propionil-, 4-(N'-cián-guanidino)-butiril-, 5-(N'-
-cián-guanidino)-pentanoil-, 6-(N'-cián-guanidino)-hexanoil-,
7-(N'-cián-guanidino)-hexanoil-, 7-(N'-cián-guanidino)-hepta-
noil-, 8-(N'-cián-guanidino)-oktanoil-csoport; $HOOC-C_mH_{2m}-CO-$,
például malonil-, szukcinil-, glutaril-, adipil-, 6-karboxi-
-hexanoil-, 7-karboxi-heptanoil-, 8-karboxi-oktanoil-, 9-kar-
boxi-nonanoil-, 10-karboxi-dekanoil-, 11-karboxi-undekanoil-
-csoport; $AOOC-C_mH_{2m}-CO-$ például metoxi-karbonil-acetil-, 3-
-metoxi-karbonil-propionil-, 4-metoxi-karbonil-butiril-, 5-
-metoxi-karbonil-pentanoil-, 6-metoxi-karbonil-hexanoil-,
7-metoxi-karbonil-heptanoil-, 8-metoxi-karbonil-oktanoil-, 9-
-metoxi-karbonil-nonanil-, 10-metoxi-karbonil-dekanoil-, etoxi-
-karbonil-acetil-, 3-etoxi-karbonil-propionil-, 4-etoxi-
-karbonil-butiril-, 5-etoxi-karbonil-pentanoil-, 6-etoxi-kar-
bonil-hexanoil-, 7-etoxi-karbonil-heptanoil-, 8-etoxi-karbonil-
-oktanoil-, 9-etoxi-karbonil-nonanoil-, 10-etoxi-karbonil-deka-
noil-csoport; $-SO_3-C_mH_{2m}-CO-$, például szulfo-acetil-, 3-szulfo-
-propionil-, 4-szulfo-butiril-, 5-szulfo-pentanoil-, 6-szulfo-
-hexanoil-, 7-szulfo-heptanoil-, 8-szulfo-oktanoil-, 9-szulfo-
-nonanoil-, 10-szulfo-dekanoil-csoport; $A-SO_3-C_mH_{2m}-CO-$,

például metoxi-szulfonil-acetil-, 3-metoxi-szulfonil-propionil-, 4-metoxi-szulfonil-butiril-, 5-metoxi-szulfonil-pentanoil-, 6-metoxi-szulfonil-hexanoil-, 7-metoxi-szulfonil-heptanoil-, 8-metoxi-szulfonil-oktanoil-, 9-metoxi-szulfonil-nonanoil-, 10-metoxi-szulfonil-dekanoil-, etoxi-szulfonil-acetil-, 3-etoxi-szulfonil-propionil-, 4-etoxi-szulfonil-butiril-, 5-etoxi-szulfonil-pentanoil-, 6-etoxi-szulfonil-hexanoil-, 7-etoxi-szulfonil-heptanoil-, 8-etoxi-szulfonil-oktanoil-, 9-etoxi-szulfonil-nonanoil-, 10-etoxi-szulfonil-dekanoil-csoport; $R^8-C_mH_{2m}-O-CO-$, mindenek előtt $A-O-CO-$, például ETOC, IPOC, BOC, valamint $Ar-C_mH_{2m}-O-CO-$, például CBZ; $R^8-C_mH_{2m}-CO-$, mindenek előtt $A-CO-$, például acetil-, trimetil-acetil- vagy 3,3-dimetil-butiril-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több asszimetrikus centrumot tartalmazhatnak, és ezért különböző optikailag aktív vagy optikailag inaktív formában fordulhatnak elő. Az (I) általános képlet valamennyi ilyen formát magában foglalja. Ha R^4 hidrogéntől eltérő és/vagy R^5 (H, OH) vagy (H, NH_2) jelentésű, akkor $r = 0$ esetén a 2S-hidroxi-, 2S-amino-, 3S-amino-, 2S-hidroxi-3S-amino- és 2S,3S-diamino-enantiomerek illetve ha $r = 1$, akkor a 3S-hidroxi-, 3S-amino-, 4S-amino-, 3S-hidroxi-4S-amino- és a 3S,4S-diamino-enantiomerek előnyösek, miközben a C-atomhoz, amely az R^5 -öt hordozza, $r = 0$ esetében a 2-helyzet tartozik, és az $r = 1$ esetében a 3-as helyzet, az $X-W-CR^1R^2-CO-Y-NR^3$ és R^4 csoportot hordozó szénatomhoz, ahol $r = 0$, a 3-as helyzet tartozik, és ahol $r = 1$, a 4-es helyzet tartozik.

A fent említett ciklusos csoportok különösen a cikloalkil- és fenilcsoportok előnyösen szubsztituátlanok vagy előnyösen 1 - 3, különösen 1 - 2 szubsztituenst hordoznak.

Ennek megfelelően a találmány különösen olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására vonatkozik, amelyekben legalább a fent megadott csoportok egyike egy fent megadott előnyös jelentésű. A vegyületek előnyös csoportjait az alábbi Ia - Ik-ig terjedő részképletekkel fejezhetjük ki:

- Ia $R^8-W-CR^1R^2-CO-Y-NR^3-CHR^4-CR^5-CH_2-(CR^6R^7)_r-Z-Het;$
- Ib $R^8-O-C_mH_{2m}-CO-W-CR^1R^2-CO-Y-NR^3-CHR^4-CR^5-CH_2-$
 $-(CR^6R^7)_t-Z-Het;$
- Ic $R^8-C_mH_{2m}-O-CO-W-CR^1R^2-CO-Y-NR^3-CHR^4-CR^5-CH_2-$
 $-(CR^6R^7)_r-Z-Het;$
- Id $R^8-C_mH_{2m}-CO-W-CR^1R^2-CO-Y-NR^3-CHR^4-CR^5-CH_2-$
 $-(CR^6R^7)_r-Z-Het;$
- Ie $R^9R^{10}N-C_mH_{2m}-CO-W-CR^1R^2-CO-Y-NR^3-CHR^4-CR^5-CH_2-$
 $-(CR^6R^7)_r-Z-Het;$
- If $R^{11}-NH-C(=NH)-NH-C_mH_{2m}-CO-W-CR^1R^2-CO-Y-NR^3-CHR^4-CR^5-CH_2-$
 $-(CR^6R^7)_r-Z-Het;$
- Ig $R^9COO-C_mH_{2m}-CO-W-CR^1R^2-CO-Y-NR^3-CHR^4-CR^5-CH_2-$
 $-(CR^6R^7)_r-Z-Het;$
- Ih $R^9O_3S-C_mH_{2m}-CO-W-CR^1R^2-CO-Y-NR^3-CHR^4-CR^5-CH_2-$
 $-(CR^6R^7)_r-Z-Het;$
- Ii $R^9-O-(CH_2CH_2O)_n-C_mH_{2m}-CO-W-CR^1R^2-CO-Y-NR^3-CHR^4-CR^5-CH_2-$
 $-(CR^6R^7)_r-Z-Het;$
- Ij $R^9R^{10}N-CO-W-CR^1R^2-CO-Y-NR^3-CHR^4-CR^5-CH_2-$

$-(CR^6R^7)_r-Z-Het$;

Ik 4-amino-piperidino-karbonil- $W-CR^1R^2-CO-Y-NR^3-CHR^4-CR^5-CH_2-$
 $-(CR^6R^7)_r-Z-Het$.

Különösen előnyösek a következő részképletű vegyületek:

- (a) Az Ia - Ik képletű vegyületeknek megfelelő Iaa - Ika, ahol a még tovább
 $-W-CR^1R^2-CO-$, -Phe, Pla, Mal vagy $-CH_2CH(CH_2C_6H_5)-CO-$ csoportot jelent.
- (b) Az Ia - Ik, illetve Iaa - Ika képletű vegyületeknek megfelelő Iab - Ikb, valamint Iaab - Ikab képletű vegyületek, ahol
Y jelentése β Ala, His, Leu vagy S-Me-Cys.
- (c) Az Ia - Ika, illetve Iaa - Ika, valamint Iab - Ikb képletű vegyületeknek megfelelő Iac - Ikc, Iaac - Icac valamint Iabc - Ikbc képletű vegyületek, ahol R^4 jelentése ciklohexil-metil-csoport.

Különösen előnyösek a következő részképletű vegyületek:

I^* valamint $Ia^* - Ik^*$, melyek megfelelnek az I, illetve Ia - Ik képletű vegyületeknek, és a fent felsorolt részképletű vegyületeknek, ahol azonban ezen kívül R^5 jelentése (H, OH);

I' valamint $Ia' - Ik'$ vegyületek, melyek megfelelnek az Ia - Ik képletű vegyületeknek, és a fent felsorolt részképletű vegyületeknek, ahol azonban ezen kívül $(CR^6R^7)_r$ hiányzik vagy jelentése CH_2 ;

I" valamint Ia" - Ik" képletű vegyületek, melyek megfelelnek az I általános képletű vegyületeknek valamint az Ia - Ik és a fent felsorolt egyéb részképletű vegyületeknek, ahol azonban még

Z jelentése oxigén- vagy kénatom és

Het jelentése piridil-, pirimidil-, 1,2,4-triazolil- vagy 1-A-5-tetrazolil-csoport.

Egy különösen előnyös (I) általános képletű vegyület csoport a következő, ahol az (I) általános képletben

X jelentése 4-BOC-amino-piperidino-karbonil, 4-amino-piperidino-karbonil, A-SO₂-, A-CO-, BOC-amino-alkil-CO- vagy H₂N-alkil-CO-,

-W-CR¹R²-CO- jelentése Phe, Pla, Mal vagy -CH₂-CH(CH₂C₆H₅)-CO-,

R³ jelentése hidrogénatom,

R⁴ jelentése ciklohexil-metil-csoport,

R⁵ jelentése (H, OH),

(CR⁶R⁷)_r hiányzik vagy CH₂,

Z jelentése oxigén- vagy kénatom és

Het jelentése piridil, pirimidil-, 1,2,4-triazolil- vagy 1-A-5-tetrazolil-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek és előállításukra szolgáló kiindulási anyagok ismert módon állíthatók elő, az irodalomban például Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; valamint a 45665, 77028, 77029, 81783, 249096 számú európai szabadalmi leí-

rásokban leírt módszerekkel, mégpedig olyan reakciókörülmények mellett, melyek ismertek a megnevezett reakcióknál és önmagában ismert, közelebbről nem említett eljárásváltozatokat is lehet hasznosítani.

Kívánt esetben a kiindulási anyagokat in situ is képezhetjük úgy, hogy a reakcióelegyből nem izoláljuk az anyagokat, hanem azonnal tovább reagáltatjuk (I) általános képletű vegyületekké.

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy lehet előállítani, hogy reakcióképes származékaikból szolvólízissel, különösen hidrolízissel vagy hidrogenolízissel szabadítjuk fel a vegyületeket.

A szolvólízishez illetve hidrogenolízishez előnyösek az egyébként (I) általános képletű vegyületnek megfelelő kiindulási anyagok, melyek azonban egy vagy több szabad amino- és/vagy hidroxilcsoport helyett megfelelően védett amino- és/vagy hidroxilcsoportokat tartalmaznak, előnyösen annak a hidrogénatomnak a helyén, amely nitrogénatommal kapcsolódik, amino védőcsoportot hordoznak, például az olyan (I) általános képletű vegyületek, melyek az egyik His csoport helyett N(im)-R'-His-csoportot tartalmaznak, ahol R' amino védőcsoportot jelent, például BOM vagy DNP, hasznosíthatók továbbá az $X-W-CR^1R^2-CO-Y-NR^3-CHR^4-CH(NHR')-CH_2-(CR^6R^7)_r-Z-Het$ általános képletű vegyületek, vagy az egyik Dab-, Lys- vagy Orn-csoport helyett megfelelő olyan csoportot tartalmazó vegyületek, amelyek a véghelyzetű NH_2 -csoport helyett $NH-R'$ -, például $NH-CBZ$ csoportot tartalmaznak.

Előnyösek továbbá olyan kiindulási anyagok, amelyek a hidroxilcsoport hidrogénatomja helyett egy hidroxil védőcsoportot tartalmaznak, például $X-W-CR^1R^2-CO-Y-NR^3-CHR^4-CHOR''-CH_2-(CR^6R^7)_r-Z-Het$ általános képletű vegyületek, ahol R'' hidroxil védőcsoportot jelent.

A kiindulási anyag molekulájában több azonos vagy különböző védett amino- és/vagy hidroxil-csoport is lehet. Amennyiben a védőcsoportok egymástól különböznek, sok esetben szelektív lehasíthatók.

Az amino-védőcsoport általánosan ismert és olyan csoportokra vonatkozik, melyek képesek az amino-csoportot megvédeni a kémiai átalakulástól, azaz blokkolják, amelyek azonban könnyen eltávolíthatók azután, hogy a molekula egy másik helyén a kívánt kémiai reakció végbement. Ilyen csoportok különösen a szubsztituálatlan vagy szubsztituált acil-, aril- (például DNP), aralkoxi-metil- (például BOM) vagy aralkil-csoportok (például benzil-, 4-nitro-benzil-, trifenil-metil-csoport). Minthogy a kívánt reakció után az amino-csoportokat eltávolítjuk, ezért a csoportok nagysága és fajtája egyébként nem döntő, előnyösen 1 - 20, különösen 1 - 8 szénatomos csoportok jönnek szóba. A jelen eljárással kapcsolatosan az acilcsoport értelmezése a legtágabb értelemben jelentkezik, magában foglalja az alifás, aralifás, aromás vagy heterociklusos karbonsavakból vagy szulfonsavakból levezetett acilcsoportokat, különösen az alkoxi-karbonil-, ariloxi-karbonil-, mindezekelőtt aralkoxi-karbonil-csoportot. Ilyen acilcsoport például lehet az alkanoil-, acetil-, propionil-, butiril-,

aralkanoil-, például fenil-acetil-, aroil-, például benzoil- vagy toluil-csoport; ariloxi-alkanoil-, például POA, alkoxi-karbonil-, például metoxi-karbonil-, ETOC, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, IPOC, BOC; 2-jód-etoxi-karbonil-csoport; aralkoxi-karbonil-, például CBZ, 4-metoxi-benziloxi-karbonil-, FMOC. Előnyös amino-védőcsoportok a BOC, DNP és BOM, továbbá CBZ, FMOC, benzil- és acetil-csoport.

A hidroxil-védőcsoport szintén általában ismert, és olyan csoportokat jelent, melyek a kémiai reakcióktól megvédik a hidroxilcsoportot, könnyen eltávolíthatók a kívánt kémiai reakció után, amely a molekula egy másik helyzetében játszódik le. Ilyen csoportok rendszerint szubsztituálatlan vagy szubsztituált aril-, aralkil- vagy acilcsoportok, továbbá alkilcsoportok lehetnek. A hidroxil-védőcsoport természete és nagysága nem döntő, mivel a reakció vagy reakciósor után ismét eltávolítjuk ezeket a csoportokat, ilyenek előnyösen az 1 - 20, és 1 - 10 szénatomos csoportok, például többek között terc-butil-, benzil-, para-nitro-benzoil-, para-toluol-szulfonil- vagy acetilcsoport, különösen előnyös a benzil- és acetilcsoport.

Az (I) általános képletű reakcióképes kiindulási anyagként alkalmazott vegyületeket az aminosav és peptidszintézis ismert módszereivel állíthatjuk elő, leírásuk megtalálható a közismert művekben és szabadalmi leírásokban, például Merrifield szilárd-fázisú módszere szerint is előállíthatók.

Az (I) általános képletű vegyületek reakcióképes származékaiból történő felszabadítás a használt védőcsoport szerint

történhet például erős savakkal, célszerűen trifluor-ecetsavval vagy perklórsavval, vagy más erős szerves savval, például sósavval vagy kénsavval, erős szerves karbonsavval, például trifluor-ecetsavval vagy szulfonsavval, például benzol- vagy para-toluol-szulfonsavval. Egy további inert oldószer is jelen lehet, ez azonban nem mindig szükséges.

Inert oldószerként előnyösen szerves, például karbonsavakat, például ecetsavat, étereket, például tetrahidrofuránt vagy dioxánt, amidokat, például dimetil-formamidot, halogénezett szénhidrogéneket, például diklór-metánt, valamint alkoholokat, például metanolt, etanolt, izopropanolt és vizet használhatunk. Használhatjuk a fenti oldószerek elegyeit is. A trifluor-ecetsavat előnyösen feleslegben használjuk további oldószer hozzáadása nélkül, a perklórsavat ecetsav és 70 %-os perklórsav 9:1 arányú elegye formájában alkalmazzuk. A reakció hőmérsékletét a hasításhoz általában 0 és 50 °C között választjuk meg, előnyösen 15 és 30 °C, azaz szobahőmérséklet körüli hőmérsékleten dolgozunk.

A BOC-csoportot például előnyösen 40 %-os trifluor-ecetsav diklór-metános oldatában vagy 3 - 5 n sósav dioxános oldatában hasítjuk le 15 - 30 °C hőmérsékleten. Az Fmoc csoport lehasítása szintén 15 - 30 °C-on történhet dimetil-amin, dietil-amin vagy piperidin 5 - 25 %-os dimetil-formamidos oldatában. A DNP-csoport lehasítását például 2-merkaptó-etanol dimetil-formamiddal és vízzel képezett 3-10 %-os oldatában hajthatjuk végre 145 - 30 °C hőmérsékleten.

A hidrogenolitikusan eltávolítható védőcsoportokat

(például BOM, CBZ vagy benzilcsoport) például úgy hasíthatjuk le, hogy hidrogénnel kezeljük katalizátor, például nemesfém katalizátor, például palládium csontszén katalizátor jelenlétében. Oldószerként a fent megadott oldószerek használhatók, különösen alkoholok, például metanol vagy etanol, vagy amidok, például dimetil-formamid. A hidrogenolízist rendszerint 0 - 100 °C között, 1 - 200 bar nyomáson, előnyösen 20 - 30 °C-on 1 - 10 bar nyomáson hajtjuk végre. A CBZ csoport hidrogenolízisét például jól elvégezhetjük 20 - 30 °C hőmérsékleten, 5 - 10 %-os palládium-csontszén katalizátor metanolos elegyében.

Az (I) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk direkt kondenzációval is (peptidszintézis) egy (II) képletű karbonsavból és egy (III) általános képletű hidroxil- illetve amino-komponensből kiindulva. Karbonsav komponensként használhatunk például (a) $X-OH$ részképletű, (b) $X-W-CR^1R^2-COOH$ vagy (c) $X-W-CR^1R^2-CO-Y-OH$ képletű vegyületeket, és hidroxil- illetve amino-komponensként pedig (a) $HW-CR^1R^2-CO-Y-NR^3-CHR^4-CR^5-CH_2-(CR^6R^7)_r-Z-Het$, (b) $H-Y-NR^3-CHR^4-CR^5-CH_2-(CR^6R^7)_r-Z-Het$ vagy (c) $H-NR^3-CHR^4-CR^5-CH_2-(CR^6R^7)_r-Z-Het$ részképletű vegyületeket. Célszerűen a peptid-szintézis szokásos módszereit alkalmazzuk, például Houben-Weyl, 1.c. 15/II kötet, 1-806. oldal (1974) szakirodalmi helyen leírt módszereket alkalmazhatjuk, ha W jelentése oxigénatom, akkor a módszert az a) pont szerinti kondenzációra is átvihetjük, észterkötés keletkezik.

A reakciót előnyösen dehidrálószer, például karbodiimid, például DCCI vagy dimetil-amino-propil-etil-karbodiimid,

továbbá propánfoszfonsav-anhidrid jelenlétében hajthatjuk végre [Angew. Chem. 92, 129 (1980)].

Használhatunk továbbá difenil-foszforilazidot vagy 2-etoxi-N-etoxi-karbonil-1,2-dihidro-kinolint, inert oldószerben, például halogénezett szénhidrogénben, például diklór-metánban, éterben, például tetrahidrofuránban vagy dioxánban, amidban, például dimetil-formamidban vagy dimetil-acetamidban, nitrilben, például acetonitrilben, és a hőmérséklet -10 és 40 °C, előnyösen 0 és 30 °C között változhat.

A (II) illetve (III) általános képletű vegyületek helyett használhatunk megfelelő reakcióképes származékokat is, például olyanokat, amelyekben a reakcióképes csoportok átmenetileg védőcsoportokkal vannak védve. A (II) általános képletű sav-származékokat például aktivált észterek formájában használhatjuk, célszerűen in situ keletkeznek, például HOBT vagy N-hidroxiszukcinimid hozzáadásával.

A (II) és (III) általános képletű kiindulási anyagok nagyrészt ismertek, amennyiben nem ismertek, ismert módon, például a fent megadott kondenzálási módszerrel állíthatók elő, melynek során a védőcsoportokat lehasítjuk.

Kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyületben egy funkciósan átalakított amino- és/vagy hidroxilcsoportot szolvólízissel és/vagy hidrogenolízissel a fent felsorolt módszerek egyikével szabadíthatunk fel.

Így például egy (I) általános képletű vegyület egy $R^{11}-C_XH_{2X}-O-CO-NH-$, $AcNH-$, $ArCH_2-SO_3-$ vagy egy $AOOC-$ csoportot tartalmaz a megfelelő (I) általános képletű vegyületté alakít-

hatjuk át, amely a fenti csoportok helyett egy amino-, egy HSO_3 - vagy egy HOOC -csoportot tartalmaz, célszerűen ezt szelektív szolvólízissel végezhetjük a fent felsorolt módszerek egyike szerint. Az AOOC -csoportokat például nátrium-hidroxiddal vagy kálium-hidroxiddal szappanosíthatjuk el víz-dioxán elegyben $0 - 40$, előnyösen $10 - 30$ °C hőmérsékleten.

Az is lehetséges, hogy egy szabad primer vagy szekunder aminocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet acilezünk. Különösen az R^8 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket kezelhetjük X-Cl általános képletű acilezőszerrel, ahol X jelentése R^8 -től különböző, célszerűen inert oldószer, például tetrahidrofurán és/vagy bázis, például piridin vagy trietil-amin jelenlétében, $-10 - 30$ °C közötti hőmérsékleten.

Az R^5 helyén oxocsoportot tartalmazó (I) általános képletű ketovegyületeket R^5 helyén (H, OH) jelentésű (I) általános képletű vegyületekké redukálhatjuk, például komplex fémhidrid, például nátrium-bórhidrid segítségével, amely egyidejűleg a peptid karbonilcsoportot nem redukálja, és a reakciót inert oldószerben, például metanolban végezhetjük -10 és 30 °C közötti hőmérsékleten.

Az R^5 helyén oxocsoportot tartalmazó (I) általános képletű keto-vegyületeket redukatív aminálással R^5 helyén H, NH_2 csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületekké is alakíthatjuk. A redukatív aminálást egy vagy több lépésben lehet végrehajtani, így például a ketovegyületet ammóniumsókkal, például ammónium-acetáttal és nátrium-ciano-bórhidriddel kezel-

hetjük, előnyösen inert oldószerben, például alkoholban, például metanolban 0 és 50 °C, különösen 15 - 30 °C közötti hőmérsékleten. Az is lehetséges, hogy a ketovegyületet először hidroxil-aminnal ismert módon oximmá alakítjuk, majd ez utóbbit például katalitikus hidrogénezéssel Raney-nikkelen aminná redukáljuk.

Egy (I) általános képletű bázist egy savval a megfelelő savaddíciós sóvá alakíthatjuk. Ehhez különösen olyan savak jöhetnek szóba, amelyek fiziológián elfogadható sókat adnak, így alkalmazhatunk szervetlen savakat, például kénsavat, salétromsavat, hidrogén-halogenidet, például sósavat vagy bróm-hidrogént, foszforsavat, például orto-foszforsavat, szulfaminsavat, továbbá szerves savakat, különösen alifás, aliciklusos, aralifás, aromás vagy heterociklusos egy vagy többértékű karbon-, szulfon- vagy kénsavat, például hangyasavat, ecetsavat, trifluor-ecetsavat, propionsavat, pivalonsavat, dietil-ecetsavat, malonsavat, borostyánkősavat, pimelinsavat, fumársavat, maleinsavat, tejsavat, borkősavat, almasavat, citromsavat, glükonsavat, aszkorbinsavat, nikotinsavat, izo-nikotinsavat, metán- vagy etánszulfonsavat, etán-diszulfonsavat, 2-hidroxietánszulfonsavat, benzolszulfonsavat, para-toluol-szulfonsavat, naftalin-mono- és -diszulfonsavat, lauril-kénsavat, fiziológiailag nem elfogadható savakkal képezett sókat, például pikrátokat az (I) általános képletű vegyületek izolálásához és/vagy tisztításához használhatunk.

Az új (I) általános képletű vegyületet és fiziológián elfogadható sóit (I) általános képletű vegyületeket ható-

anyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállításához alkalmazhatunk legalább egy hordozóval és kívánt esetben egy vagy több további hatóanyaggal megfelelő dózisformává alakítva. Az így kapott készítményeket a humán és állatgyógyászatban gyógyszerként használhatjuk. Hordozóként használhatunk szerves vagy szervetlen anyagokat, melyek enterális, például orális vagy rektális, vagy parenterális alkalmazásra vagy inhalálóspray formájában történő alkalmazásra megfelelnek, és az új vegyületekkel nem reagálnak, például víz, növényi olajok, benzil-alkoholok, polietilén-glikolok, glicerín-triacetát és más zsírsav-gliceridek, zselatin, szójalecitin, szénhidrátok, például laktóz vagy keményítő, magnézium-sztearát, talkum, cellulóz. Az orális adagoláshoz különösen tablettát, draszt, kapszulát, szirupot, léket vagy cseppeket használunk. Érdekesesek a speciális lakk tabletták és gyomorsav rezisztens bevonattal illetve kapszula burokkal ellátott kapszulák. A rektális alkalmazáshoz megfelelnek a kúpok, a parenterális alkalmazáshoz az oldatok, előnyösen olajos vagy vizes oldatok, valamint szuszpenziók, emulziók vagy implantátumok. Az inhalálóspray-hez spray-eket használunk, melyek vagy oldott vagy szuszpendált formában tartalmazzák a hatóanyagot egy hajtógáz elegyben, például fluor-klór-szén-tetrakloridok. Célszerűen a hatóanyagot emellett mikronizált formában használjuk, azaz egy vagy több további fiziológiailag elfogadható oldószer is lehet jelen, például etanol. Az inhalálós oldatokat a szokásos inhalátorokkal adagolhatjuk. Az új vegyületeket liofilizálhatjuk, és a kapott liofilizátumot például injekciós készítmények

előállításához használhatjuk. A megadott készítmények lehetnek sterilizálva és/vagy tartalmazhatnak még segédanyagokat, például konzerváló, stabilizáló- és/vagy nedvesítőszeret, emulgeátorokat és az ozmotikus nyomást befolyásoló sókat, puffereket, színezékeket és/vagy aromaanyagokat. Kívánt esetben egy vagy több további hatóanyagot, például egy vagy több vitamint is tartalmazhatnak.

A találmány szerint előállított anyagokat rendszerint más, kereskedelmi forgalomban lévő peptidek analógiájára adagolhatjuk, különösen a 249096 EP A számú szabadalmi leírásban leírt vegyületek analógiáját alkalmazhatjuk, előnyösen 10 mg és 1 g, különösen 50 és 500 mg dózisban dózisegységenként. A napi dózis előnyösen 0,2 - 20 mg/kg, különösen 1 - 10 mg/testtömeg kg. A meghatározott paciensenél alkalmazott speciális dózis különböző tényezők függvénye, például a vegyület hatásossága, a beteg kora, testtömege, általános egészségi állapota, neme, az étkezése, a követés időpontja és módja, a kiválasztás sebessége, a gyógyszerkombináció és a betegség súlyossága. A parenterális adagolás előnyös. A reninfüggő magas vérnyomást és hiperaldoszteronizmust hatásosan kezelhetjük 0,2 - 20, előnyösen 1 - 10 mg/testtömeg kg dózissal. Diagnosztikai célokra az új vegyületeket célszerűen 0,1 - 10 mg/testtömeg kg egyszeri dózisban adagoljuk.

A hőmérsékleteket °C-ban adjuk meg. A következő példákban a szokásos feldolgozás jelentése a következő: szükség esetén vizet adunk hozzá, a végtermék szerkezete szerint a pH-t 2-8-ra állítjuk. Etil-acetáttal vagy diklór-metánnal extraháljuk, el-

választjuk, a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk, kovasavgélen kromatografálva és/vagy kristályosítással tisztítjuk. TFA = trifluor-acetát.

1. Példa

1 g 2-[4S-terc-butyl-szulfonil-L-fenil-alanil-L-(N-(imi)-benziloxi-metil-hisztidil)-amino-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiloxi-piridint [=2-[4S-terc-butyl-szulfonil-Phe-(imi-BOM-His)-amino-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiloxi]-piridin]; (melynek előállítása úgy történik, hogy 3-BOC-4-ciklohexil-metil-4-(2-jód-etil)-2,2-dimetil-oxazolidint 2-hidroxi-piridinnel reagáltatunk nátrium-hidrid és dimetil-formamid jelenlétében, a 111-112 °C-on olvadó kapott 3-BOC-4-ciklohexil-metil-2,2-dimetil-5-[2-(2-piridil-oxi)-etil]-oxazolidint 4S-amino-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiloxi-piridinné hidrolizálunk, és a 4. példa analógiájára terc-butyl-szulfonil-Phe-(imi-BOM-His)-OH-val kondenzálunk), feloldunk 25 ml etanolban és 0,4 g 10 %-os palládium-csontszénezen hidrogénezzük 20 °C hőmérsékleten és 1 bar nyomáson, ameddig a hidrogénfelvétel meg nem szűnik, leszűrjük, bepároljuk, és kromatográfiás tisztítás után 2-(4S-terc-butyl-szulfonil-Phe-His-amino-3S-hidroxi-5-ciklohexil-pentiloxi)-piridint kapunk.

A megfelelő imi-BOM-His-származékokból analóg módon kapjuk a következő vegyületeket:

2-(4S-acetil-Cal-His-amino-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiloxi)-piridin

2-(4S-BOC-Bia-His-amino-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentil-
oxi)-piridin

2-(4S-izopropil-szulfonil-Trp-His-amino-5-ciklohexil-3S-
-hidroxi-pentil-oxi)-piridin

2-(4S-morfolino-karbonil-Ada-His-amino-5-ciklohexil-3S-
-hidroxi-pentil-oxi)-piridin

2-(4S-morfolino-karbonil-Hph-His-amino-5-ciklohexil-3S-
-hidroxi-pentil-oxi)-piridin

2-(4S-morfolino-karbonil-Leu-His-amino-5-ciklohexil-3S-
-hidroxi-pentil-oxi)-piridin

2-(4S-morfolino-karbonil-Mal-His-amino-5-ciklohexil-3S-
-hidroxi-pentil-oxi)-piridin

2-(4S-morfolino-karbonil-Phe-His-amino-5-ciklohexil-3S-
-hidroxi-pentil-oxi)-piridin

2-(4S-morfolino-karbonil-Tia-His-amino-5-ciklohexil-3S-
-hidroxi-pentil-oxi)-piridin

2-(4S-pirrolidino-karbonil-Phe-His-amino-5-ciklohexil-3S-
-hidroxi-pentil-oxi)-piridin

2-[4S-(4-dimetil-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amno)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiloxi]-piridin

2-[4S-(4-etoxi-karbonil-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-
-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiloxi]-piridin

2-[4S-(6-amino-hxanoil-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-
-pentiloxi]-piridin

2-[4S-(4-dimetil-amino-butiril-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-3S-
-hidroxi-pentiloxi]-piridin

2-[4S-(4-trimetil-ammónium-butiril-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiloxi]-piridin-klorid

2-[4S-(6-guanidino-hexanoil-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiloxi]-piridin.

2. Példa

971 mg 2-[4S-(2S-(4-BOC-amino-piperidino-karboniloxi)-3-fenil-propionil-L-(N-(imi)-2,4-dinitrofenil-hisztidil)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-piridin [= 2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-(imi-DNP-His)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-piridin] előállítására 3-BOC-4-ciklohexil-metil-2,2-dimetil-5-(2-(2-piridil-tio)-etil)-oxazolidinen (op.: 76-77 °C) és 2-[4S-BOC-(imi-DNP-His)-amino-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-piridinen (op.: 97-98 °C) keresztül állítjuk elő, 2 g 2-merkapto-etanol, 20 ml dimetil-formamid és 20 ml víz elegyét keverés közben 20 °C hőmérsékleten pH = 8-ra állítjuk vizes nátrium-klorid-oldattal és még 2 óra hosszat keverjük 20 °C hőmérsékleten. Szokásos feldolgozás után 2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-piridint kapunk. Op.: 108-109 °C.

Analóg kapjuk a megfelelő imi-DNP-His-származékokból a következő vegyületeket:

2-[4S-(2-benzil-3-terc-butilszulfonil-propionil-His-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-piridin-dihidroklorid, 2 izomer, op.: 125-126 °C és 178-179 °C.

2-[4S-(2-benzil-4-oxo-5,5-dimetil-hexanoil-His-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-piridin

2-[4S-(3-BOC-amino-3-metil-butiril-Mal-His-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-piridin

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-piridin

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-piridin

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-4-metil-piridin

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-4-metil-piridin

4-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-piridin

4-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-piridin

5-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-tetrazol

5-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-tetrazol

5-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-1-metil-tetrazol

5-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-1-metil-tetrazol

3-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-1,2,4-triazol

3-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklo-
hexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-1,2,4-triazol

3-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklo-
hexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-1-metil-1,2,4-triazol

3-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklo-
hexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-1-metil-1,2,4-triazol

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklo-
hexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-benzoxazol

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklo-
hexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-benzoxazol

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklo-
hexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-benztiazol

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklo-
hexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-benztiazol

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklo-
hexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-benzimidazol

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklo-
hexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-benzimidazol

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklo-
hexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-imidazol

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklo-
hexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-imidazol

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklo-
hexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-1-metil-imidazol

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklo-
hexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-1-metil-imidazol

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklo-

hexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-tiazol

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklo-
hexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-tiazol

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklo-
hexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-4,5-dihidro-tiazol

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklo-
hexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-4,5-dihidro-tiazol

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklo-
hexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-4,5-dihidro-6H-1,3-tiazin

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklo-
hexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-4,5-dihidro-6H-1,3-tiazin

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklo-
hexil-3S-hidroxi-pentil-oxi]-piridin

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklo-
hexil-3S-hidroxi-pentil-oxi]-piridin

4-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklo-
hexil-3S-hidroxi-pentil-oxi]-piridin

4-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklo-
hexil-3S-hidroxi-pentil-oxi]-piridin

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklo-
hexil-3S-hidroxi-pentil-oxi]-pirimidin

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklo-
hexil-3S-hidroxi-pentil-oxi]-pirimidin

1-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklo-
hexil-3S-hidroxi-pentil-oxi]-2,5-dioxo-pirrolidin

1-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklo-
hexil-3S-hidroxi-pentil-oxi]-2,5-dioxo-pirrolidin

4-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentil-oxi]-piperidin

4-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentil-oxi]-piperidin.

3. Példa

Az 1. példa analógiájára 2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-(N⁵-CBZ-Lys)-amino)-3S-hidroxi-5-ciklohexil-pentil-oxi]-piridin hidrogenolízisével kapjuk a 2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-Lys-amino)-3S-hidroxi-5-ciklohexil-pentil-oxi]-piridint.

4. Példa

3,81 g 2-[4-ciklohexil-2S-hidroxi-3S-(S-Me-Cys)-amino-butiloxi]-piridin (előállítható 3-BOC-4-ciklohexil-metil-5-jód-metil-2,2-dimetil-oxazolidin (op.: 89 °C) és 2-hidroxi-piridin reagáltatásával, a kapott 3-BOC-4-ciklohexil-metil-2,2-dimetil-5-(2-piridiloxi-metil)-oxazolidin (op.: 125-126 °C) hidrolízisével a kapott 2-(3S-amino-4-ciklohexil-2S-hidroxi-butiloxi)-piridin és BOC-(S-Me-Cys)-OH kondenzálásával és a kapott 2-[4-ciklohexil-3S-BOC-(S-Me-Cys)-amino-2S-hidroxi-butiloxi]-piridin (op.: 112-113 °C) kondenzálásával, és a BOC-csoport lehasításával) 60 ml diklór-metánnal készített oldatát 1,01 g N-metil-morfolinnal elegyítjük. Keverés közben 3,79 g 4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-OH-t adunk hozzá, valamint 1,35 g HOBt-t és 2,06 g DCCI 50 ml diklór-metánnal készített oldatát 12 óra hosszat 0 -5 °C hőmérsékleten keverjük, a kivált

diciklohexil-karbamidot leszűrjük, a szűrletet bepároljuk. A szokásos feldolgozás után 2-[3S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-4-ciklohexil-2S-hidroxi-butiloxi]-piridint kapunk, amely 101-102 °C hőmérsékleten olvad.

Analóg kapjuk a következő vegyületeket:

2-[3S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-4-ciklohexil-2S-hidroxi-butiloxi]-piridin, op.: 131-132 °C
(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-OH-dal, op.: 123-124 °C)

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiloxi]-piridin, op.: 105 °C
[2-[4S-BOC-(S-Me-Cys)-amino-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiloxi]-piridinen keresztül, op.: 98 °C]

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin, op.: 108-110 °C
[2-[4S-BOC-(S-Me-Cys)-amino-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridinen keresztül, op.: 104-105 °C]

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-βAla-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin, op.: 84-85 °C.

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-Leu-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin, op.: 160-161 °C
[2-(4S-BOC-Leu-amino-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio)-piridinen keresztül, op.: 125-126 °C]

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-Leu-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin,

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-Nva-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin, op.: 128-129 °C

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin, op.: 113-114 °C

4-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin, op.: 89-90 °C

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-pirimidin, op.: 78-79 °C
[3-BOC-4-ciklohexil-metil-2,2-dimetil-5-(2-(2-pirimidinil-tio)-etil)-oxazolidinen keresztül, op.: 83-84 °C]

3-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-1,2,4-triazol, op.: 101-102 °C
[3-BOC-4-ciklohexil-metil-2,2-dimetil-5-(2-(1,2,4-triazol-3-il-tio)-etil)-oxazolidinen keresztül, op.: 62-63 °C]

5-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-1-metil-tetrazol,
op.: 94-95 °C

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-

-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-pirimidin
2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-
-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-4-metil-pirimidin
2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-
-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-4-metil-pirimidin
4-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-
-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin
5-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-
-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-tetrazol
5-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-
-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-tetrazol
5-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-
-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-1-metil-tetrazol
3-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-
-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-1,2,4-triazol
3-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-
-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-1-metil-1,2,4-triazol
3-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-
-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-1-metil-1,2,4-triazol
2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-
-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-benzoxazol
2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-
-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-benzoxazol
2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-
-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-benztiazol
2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-
-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-benztiazol

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-
-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-benzimidazol

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-
-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-benzimidazol

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-
-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-imidazol

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-
-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-imidazol

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-
-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-1-metil-imidazol

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-
-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-1-metil-imidazol

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-
-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-tiazol

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-
-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-tiazol, op.: 76 °C

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-
-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-4,5-dihidro-tiazol,

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-
-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-4,5-dihidro-tiazol

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-
-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-4,5-dihidro-6H-1,3-tiazin

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-
-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-4,5-dihidro-6H-1,3-tiazin

2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-
-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiloxi]-piridin

4-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-

-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiloxi]-piridin
 4-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-
 -ciklohexil-3S-hidroxi-pentiloxi]-piridin
 2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-
 -ciklohexil-3S-hidroxi-pentiloxi]-pirimidin
 2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-
 -ciklohexil-3S-hidroxi-pentiloxi]-pirimidin
 1-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-
 -ciklohexil-3S-hidroxi-pentiloxi]-2,5-dioxo-pirrolidin
 1-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-
 -ciklohexil-3S-hidroxi-pentiloxi]-2,5-dioxo-pirrolidin
 4-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-
 -ciklohexil-3S-hidroxi-pentiloxi]-piperidin
 4-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-
 -ciklohexil-3S-hidroxi-pentiloxi]-piperidin

 2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-Gly-amino)-5-
 -ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin
 2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-Met-amino)-5-
 -ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin
 2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-Nle-amino)-5-
 -ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin
 2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-Nva-amino)-5-
 -ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin
 2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-(3-Pya)-amino)-5-
 -ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin
 2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-Tia-amino)-5-

-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin
 2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla- β Ala-amino)-5-
 -ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin
 2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-Gly-amino)-5-
 -ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin
 2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-Met-amino)-5-
 -ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin
 2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-Nle-amino)-5-
 -ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin
 2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-(3-Pya)-amino)-5-
 -ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin
 2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-Tia-amino)-5-
 -ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin.

5. Példa

A 4. példa analógiájára 2-benzil-4-oxo-5,5-dimetil-hexanoil-(S-Me-Cys)-OH-ból és 2[4S-amino-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridinből 2-[4S-(2-benzil-4-oxo-5,5-dimetil-hexanoil-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin-hidrokloridot kapunk két izomer formájában, op.: 123-124 °C, illetve 126-127 °C.

Analóg kapjuk a következő vegyületeket:

2-[4S-(BOC-Phe- β Ala-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-
 -piridin
 2-[4S-(BOC-amino-3-metil-butiril-Mal-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin, op.: 181-182 °C

2-[4S-(2-benzil-3-terc-butyl-szulfonil-propionil-(S-Me-Cys)-
-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin-hidroklorid,

2 izomer, Op.: 116-117 °C ill. 117-118 °C

2-[4S-(2-benzil-3-terc-butyl-szulfonil-propionil-Leu-
-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin

2-[4S-(2-benzil-4-oxo-5,5-dimetil-hexanoil-Leu-amino)-5-ciklo-
hexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin

2-[4S-(BOC-Phe-Asn-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-
-pirimidin

2-[4S-(BOC-Phe-Gln-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-
-pirimidin

2-[4S-(BOC-Phe-Ile-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-
-pirimidin

2-[4S-(BOC-Phe-terc-Leu-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-
-pentiltio]-pirimidin

2-[4S-(BOC-Phe-Ser-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-
-pirimidin.

6. Példa

A 4. példa analógiájára fenoxi-ecetsavból ("POA-OH") és
4-[5-ciklohexil-3S-hidroxi-4S-(H-Pla-Gly-amino)-pentiltio]-
-tiazolból kapjuk a 4-[5-ciklohexil-3S-hidroxi-4S-(POA-Pla-Gly-
-amino)-pentiltio]-tiazolt.

7. Példa

1 g 2-[3S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-
-amino)-2S-hidroxi-4-ciklohexil-butiloxi]-piridin 20 ml diklór-

metánnal és 20 ml trifluor-ecetsavval készített oldatát 1 óra
hosszat keverjük 20 °C hőmérsékleten majd bepároljuk. 2-[3S-(4-
amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-2S-hidroxi-4-
-ciklohexil-butoxi]-piridint kapunk, bisz-trifluor-acetát for-
májában, amely 172-173 °C-on olvad.

A megfelelő BOC-származékok hasításával analóg módon
kapjuk a következő vegyületeket:

2-[4S-(H-Phe-βAla-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-
-piridin

2-[3S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-4-cik-
lohexil-2S-hidroxi-butiloxi]-piridin-bisz-TFA, op.: 129-130 °C

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-butiloxi]-piridin-bisz-TFA, op.: 159-160 °C

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin-bisz-TFA, op.: 100-111 °C

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-βAla-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin-bisz-TFA, op.: 161-162 °C

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-Leu-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin-bisz-TFA, op.: 110-111 °C

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin-trisz-TFA,
op.: 172-173 °C

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-Leu-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-Nva-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin-bisz-TFA,

op.: 163-164 °C

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin-bisz-TFA,

op.: 121-122 °C; 2/3-citrát, op.: 147-148 °C

4-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin-bisz-TFA,

op.: 93 °C (bomlik)

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin-bisz-TFA,

op.: 116-117 °C

3-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-1,2,4-triazol-bisz-TFA,

op.: 129-130 °C

5-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-1-metil-tetrazol-bisz-TFA,

op.: 79-80 °C

2-[4S-(3-amino-3-metil-butiril-Mal-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin, op.: 130 °C

2-[4S-(3-amino-3-metil-butiril-Mal-His-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin,

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-pirimidin

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-pirimidin

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-4-metil-pirimidin

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-4-metil-pirimidin

4-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin

4-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin

5-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-tetrazol

5-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-tetrazol

5-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-1-metil-tetrazol

5-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-1-metil-tetrazol

3-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-1,2,4-triazol

3-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-1,2,4-triazol

3-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-1-metil-1,2,4-triazol

3-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-1-metil-1,2,4-triazol

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-benzoxazol

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-benzoxazol

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-benztiazol

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-benztiazol

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-benzimidazol

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-benzimidazol

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-imidazol

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-imidazol

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-1-metil-imidazol

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-1-metil-imidazol

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-tiazol

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-tiazol

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-4,5-dihidrotiazol

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-4,5-dihidrotiazol

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-4,5-dihidro-6H-1,3-tiazin

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-4,5-dihidro-6H-1,3-tiazin

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiloxi]-piridin

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiloxi]-piridin

4-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiloxi]-piridin

4-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiloxi]-piridin

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiloxi]-pirimidin

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiloxi]-pirimidin

1-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiloxi]-2,5-dioxo-pirrolidin

1-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiloxi]-2,5-dioxo-pirrolidin

4-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiloxi]-piperidin

4-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiloxi]-piperidin

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-pirimidin

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-4-metil-pirimidin

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-4-metil-pirimidin

4-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin

5-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-tetrazol

5-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-tetrazol

5-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-1-metil-tetrazol

3-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-1,2,4-triazol

3-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-1-metil-1,2,4-triazol

3-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-1-metil-1,2,4-triazol

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-benzoxazol

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-benzoxazol

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-benztiazol

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-benztiazol

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-benzimidazol

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-benzimidazol

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-imidazol

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-imidazol

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-1-metil-imidazol

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-1-metil-imidazol

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-tiazol

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-tiazol-bisz-TFA, Op.: 74-75 °C

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-4,5-dihidro-tiazol

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-4,5-dihidro-tiazol

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-4,5-dihidro-6H-1,3-tiazin

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-4,5-dihidro-6H-1,3-tiazin

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-cik-
lohexil-3S-hidroxi-pentiloxi]-piridin

4-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiloksi]-piridin

4-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiloksi]-piridin

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiloksi]-pirimidin

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiloksi]-pirimidin

1-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiloksi]-2,5-dioxo-pirrolidin

1-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiloksi]-2,5-dioxo-pirrolidin

4-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiloksi]-piperidin

4-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiloksi]-piperidin

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-Gly-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piperidin

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-Met-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piperidin

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-Nle-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piperidin

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-Nva-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piperidin

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(3-Pya)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piperidin

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-Tia-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-piperidin
2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-βAla-amino)-5-ciklohe-
xil-3S-hidroxi-pentiltio]-piperidin
2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-Gly-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-piperidin
2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-Met-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-piperidin
2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-Nle-amino)-5-ciklohexil-
-3S-hidroxi-pentiltio]-piperidin
2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-(3-Pya)-amino)-5-ciklo-
hexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piperidin
2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-Tia-amino)-5-ciklo-
hexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piperidin.

8. Példa

1 g 3-[3S-hidroxi-4S-(4-etoxi-karbonil-piperidino-
-karbonil-Phe-His-amino)-5-ciklohexil-pentiltio]-piridin, 50
ml dioxán és 20 ml 2 n vizes nátrium-hidroxid-oldat elegyét 3
óra hosszat keverjük 20 °C hőmérsékleten. A szokásos feldol-
gozás után 3-[3S-hidroxi-4S-(4-karboxi-piperidino-karbonil-Phe-
-His-amino)-5-ciklohexil-pentiltio]-piridint kapunk.

9. Példa

5,12 g 2-[4S-(H-Phe-βAla-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-
-pentiltio]-piridin 250 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát
1,01 g trietil-aminnal elegyítjük, majd keverés közben 0 °C hő-

mérsékleten hozzácsepegtetünk 1,15 g metánszulfonil-kloridot 10 ml tetrahidrofuránban oldva. 1 óra hosszat keverjük, közben a hőmérséklet 20 °C-ra emelkedik. Szokásos módon feldolgozzuk, és így 2-[4S-(metánszulfonil-Phe-βAla-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridint kapunk.

10. Példa

Az 1. példa analógiájára kapjuk

2-[4S-(4-CBZ-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridinből a 2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin-bisz-TFA-ot.

Op.: 121-122 °C.

Analóg kapjuk a következő vegyületeket:

2-[4S-(BOC-Phe-Dab-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-pirimidin
 2-[4S-(BOC-Phe-Orn-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-pirimidin
 2-[4S-(BOC-Phe-Lys-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-pirimidin.

11. Példa

a) A 4. példa analógiájára 4-dimetil-amino-butiril-Pla-Gly-OH-ből és 2-(1S-izopropil-3-oxo-4S-amino-5-ciklohexil-pentiltio)-piridinből kapjuk a 2-[1S-izopropil-3-oxo-4S-(4-dimetil-amino-butiril-Pla-Gly-amino)-5-ciklohexil-

-pentiltio]-piridint.

- b) 1 g fenti keto-amid 25 ml metanolos oldatát 0,1 g 10 %-os palládium csontszéne 20 °C hőmérsékleten 1 bar nyomáson hidrogénezzük a hidrogénfelvétel megszűnéséig. Szűrés és bepárlás után 2-[1S-izopropil-3R- és -3S-hidroxi-4S-(4-dimetil-amino-butiril-Pla-Gly-amino)-5-ciklohexil-pentiltio]-piridin elegyét kapjuk.

12. Példa

627 mg 11a) példa szerinti keto-amid és 1,43 g nátrium-karbonát $\cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 5 ml metanollal és 5 ml vízzel készített oldatát 70 mg hidroxil-amin-hidrokloriddal elegyítjük és 124 óra hosszat 20 °C hőmérsékleten keverjük. A kivált oximot leszűrjük, szárítjuk, 10 ml metanolban oldjuk és 0,5 g Raney-nikkelen 20 °C hőmérsékleten 5 bar nyomáson hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük, a szűrletet bepároljuk, a kapott elegyet kovasavgélen elválasztjuk és 2-[1S-izopropil-3S-amino-4S-(4-dimetil-amino-butiril-Pla-Gly-amino)-5-ciklohexil-pentil-tio]-piridint és emellett a 3R-amino-epimereket kapjuk.

13. Példa

Az 1. példa analógiájára a megfelelő imi-BOM-His-vegyületek hidrogenolízisével a következő vegyületeket kapjuk:

2-(4S-morfolino-karbonil-Pla-His-amino-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio)-piridin, op.: 81-82 °C

2-[4S-(2-benzil-3-etoxi-karbonil-propionil-His-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin

2-[4S-(2-benzil-3-morfolino-karbonil-propionil-His-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin

2-[3S-(morfolino-karbonil-Pla-His-amino)-4-ciklohexil-2S-hidroxi-butiltio]-piridin

2-[3S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-4-ciklohexil-2SD-hidroxi-butiltio]-piridin

2-[3S-(2-benzil-3-etoxi-karbonil-His-amino)-4-ciklohexil-2S-hidroxi-butiltio]-piridin

2-[3S-(2-benzil-3-morfolino-karbonil-propionil-His-amino)-4-ciklohexil-2S-hidroxi-butiltio]-piridin.

14. Példa

A 4. példa analógiájára 2-(4S-amino-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio)-piridinből morfolino-karbonil-Pla-Leu-OH-val 2-(4S-morfolino-karbonil-Pla-Leu-amino-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio)-piridint kapunk, amely 205-206 °C hőmérsékleten olvad;

morfolino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-OH-ból 2-[4S-morfolino-Pla-(S-Me-Cys)-amino-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridint kapunk, amely 120-121 °C hőmérsékleten olvad;

2-benzil-3-terc-butil-szulfonil-propionil-Leu-OH-val 2-[4S-(2-benzil-3-terc-butil-szulfonil-propionil-Leu-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridint kapunk két izomer formájában, melyek közül az egyik 133-134 °C, a másik 109-110 °C-on olvad;

2-benzil-4-oxo-5,5-dimetil-hexanoil-Leu-OH-val a 2-[4S-(2-benzil-4-oxo-5,5-dimetil-hexanoil-Leu-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridint kapjuk két izomer formájában, melyek közül az egyik 98-99 °C, a másik 187-188 °C hőmérsékleten olvad;

H-Pla-(S-Me-Cys)-OH-val a 2-[4S-(H-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridint kapunk, amely 132-133 °C hőmérsékleten olvad;

A megfelelő $X-W-CR^1R^2-CO-Y-OH$ általános képletű karbonsavakkal a következő vegyületeket kapjuk:

2-[4S-(2-benzil-3-etoxi-karbonil-propionil-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin

2-[4S-(2-benzil-3-etoxi-karbonil-propionil-Met-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin

2-[4S-(2-benzil-3-etoxi-karbonil-propionil-Nle-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin

2-[4S-(2-benzil-3-etoxi-karbonil-propionil-Nva-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin

2-[4S-(2-benzil-3-etoxi-karbonil-propionil-2-Tia-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin

2-[4S-(2-benzil-3-etoxi-karbonil-propionil-Tiz-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin

2-[4S-(2-benzil-3-morfolino-karbonil-propionil-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin

2-[4S-(2-benzil-3-morfolino-karbonil-propionil-Nle-amino)-5-
-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin
2-[4S-(2-benzil-3-morfolino-karbonil-propionil-Nva-amino)-5-
-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin
2-[4S-(2-benzil-3-morfolino-karbonil-propionil-2-Tia-amino)-5-
-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin
2-[4S-(2-benzil-3-etoxi-karbonil-propionil-Tiz-amino)-5-
-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin.

Analóg 2-(3S-amino-4-ciklohexil-2S-hidroxi-butiltio)-pi-
ridinekből a következő vegyületeket kapjuk:

2-[3S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-4-
-ciklohexil-2S-hidroxi-butiltio]-piridin
2-[3S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-Nle-amino)-4-
-ciklohexil-2S-hidroxi-butiltio]-piridin
2-[3S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-Nva-amino)-4-
-ciklohexil-2S-hidroxi-butiltio]-piridin
2-[3S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-2-Tia-amino)-4-
-ciklohexil-2S-hidroxi-butiltio]-piridin
2-[3S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-Tiz-amino)-4-
-ciklohexil-2S-hidroxi-butiltio]-piridin

2-[3S-(morfolino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-4-ciklohexil-
-2S-hidroxi-butiltio]-piridin
2-[3S-(morfolino-karbonil-Pla-Nle-amino)-4-ciklohexil-
-2S-hidroxi-butiltio]-piridin

2-[3S-(morfolino-karbonil-Pla-Nva-amino)-4-ciklohexil-
-2S-hidroxi-butiltio]-piridin

2-[3S-(2-benzil-3-etoxi-karbonil-propionil-Nle-amino)-4-ciklo-
hexil-2S-hidroxi-butiltio]-piridin

2-[3S-(2-benzil-3-etoxi-karbonil-propionil-Nva-amino)-4-ciklo-
hexil-2S-hidroxi-butiltio]-piridin

2-[3S-(2-benzil-3-etoxi-karbonil-propionil-2-Tia-amino)-4-cik-
lohexil-2S-hidroxi-butiltio]-piridin

2-[3S-(2-benzil-3-etoxi-karbonil-propionil-Tiz-amino)-4-ciklo-
hexil-2S-hidroxi-butiltio]-piridin

2-[3S-(2-benzil-3-morfolino-karbonil-propionil-Nle-amino)-4-
-ciklohexil-2S-hidroxi-butiltio]-piridin

2-[3S-(2-benzil-3-morfolino-karbonil-propionil-Nva-amino)-4-
-ciklohexil-2S-hidroxi-butiltio]-piridin

2-[3S-(2-benzil-3-morfolino-karbonil-propionil-2-Tia-amino)-4-
-ciklohexil-2S-hidroxi-butiltio]-piridin

2-[3S-(2-benzil-3-morfolino-karbonil-propionil-Tiz-amino)-4-
-ciklohexil-2S-hidroxi-butiltio]-piridin.

15. Példa

A 4. példa analógiájára 4-BOC-amino-piperidino-karbonil-
-Pla-(S-Me-Cys)-OH-ból illetve 4-BOC-amino-piperidino-karbonil-
-Phe-(S-Me-Cys)-OH-ból 2-(4S-amino-5-ciklohexil-3S-hidroxi-
-pentiltio)-5-metil-1,3,4-tiadiazollal reagáltatva kapjuk a

2[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-5-metil-1,3,4-tiadiazolt,
op.: 84-85 °C,

illetve a 2-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-5-metil-1,3,4-tiadiazolt,

4-(4S-amino-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio)-2,5-dihidro-2-furanonnal a 4-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-2,5-dihidro-2-furanont, op.: 95-96 °C,

illetve a 4-[4S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-2,5-dihidro-2-furanont,

4-(3S-amino-4-ciklohexil-2S-hidroxi-butiloxi)-piridinnek a 4-[3S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-4-ciklohexil-2S-hidroxi-butiloxi]-piridint, amely 192-193 °C hőmérsékleten olvad, illetve a

4-[3S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-4-ciklohexil-2S-hidroxi-butiloxi]-piridint,

3-(3S-amino-4-ciklohexil-2S-hidroxi-butiltio)-1,2,4-triazollal a 3-[3S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-4-ciklohexil-2S-hidroxi-butiltio]-1,2,4-triazolt,
op.: 119-120 °C,

illetve a 3-[3S-(4-BOC-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-4-ciklohexil-2S-hidroxi-butiltio]-1,2,4-triazolt,

op.: 125-126 °C,

illetve MOC-Phe-(S-Me-Cys)-OH-val a 3-[3S-(MOC-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-4-ciklohexil-2S-hidroxi-butiltio]-1,2,4-triazolt,

op.: 105-106 °C,

illetve POA-(S-Me-Cys)-OH-val a 3-[3S-(POA-(S-Me-Cys)-amino)-4-ciklohexil-2S-hidroxi-butiltio]-1,2,4-triazolt, op.: 82-83 °C.

16. Példa

A 7. példa analógiájára a megfelelő BOC-származékok hasításával a következő vegyületeket kapjuk:

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-5-metil-1,3,4-tiadiazol-bisz-TFA,
op.: 106-107 °C

2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-5-metil-1,3,4-tiadiazol

4-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-2,5-dihidro-2-furanon-bisz-TFA,
op.: 112-113 °C

4-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-2,5-dihidro-2-furanon

3-[3S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-4-ciklohexil-2S-hidroxi-butiltio]-1,2,4-triazol-TFA, op.: 98 °C
(bomlik)

3-[3S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-4-ciklohexil-2S-hidroxi-butiltio]-1,2,4-triazol

4-[3S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-4-ciklohexil-2S-hidroxi-butiloxi]-piridin-bisz-TFA, op.: 90 °C
(bomlik)

4-[3S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-4-ciklohexil-2S-hidroxi-butiloxi]-piridin

2-[3S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-His-amino)-4-ciklohexil-2S-hidroxi-butiltio]-piridin

2-[3S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-amino)-4-ciklohexil-2S-hidroxi-butiltio]-piridin

2-[3S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-Nle-amino)-4-ciklohexil-2S-hidroxi-butiltio]-piridin

2-[3S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-Nva-amino)-4-ciklohexil-2S-hidroxi-butiltio]-piridin

2-[3S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-2-Tia-amino)-4-ciklohexil-2S-hidroxi-butiltio]-piridin

2-[3S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-Tiz-amino)-4-ciklohexil-2S-hidroxi-butiltio]-piridin.

Az alábbi példák gyógyászati készítményekre vonatkoznak.

A Példa: Tabletta

1 kg 2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-piridin-bisz-trifluor-acetát, 4 kg laktóz, 1,2 kg kukoricakeményítő, 200 g talkum és 100 g magnézium-sztearát elegyét szokott módon tablettákká préseljük úgy, hogy minden tabletta 100 mg hatóanyagot tartalmaz.

B Példa: Drazsé

Az A példa analógiájára tablettákat állítunk elő, melyeket ismert módon szacharózból, kukoricakeményítőből, talkumból, tragantmézgből és színezékből álló bevonattal vonunk be.

C Példa: Kapszula

500 g 2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentil-oxi]-piridin-bisz-trifluor-acetátot ismert módon keményszelatin kapszulákba töltünk úgy, hogy minden kapszula 500 mg hatóanyagot tartalmaz.

D Példa: Injekciós üveg

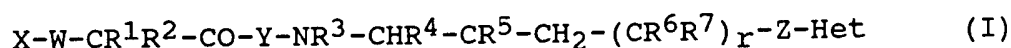
100 g 2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-βAla-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin-bisz-trifluor-acetát 4 l kétszer desztillált vízzel készített oldatát pH = 6,5-re állítunk 2 n sósav hozzáadásával, majd sterilen leszűrjük és injekciós üvegekbe töltjük. Steril körülmények között liofilizáljuk, és sterilen lezárjuk. Minden injekciós üveg 50 g hatóanyagot tartalmaz.

E Példa: Kúp

50 g 2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentiltio]-piridin-bisz-trifluor-acetátot 10 g szója-lecitinnel és 140 g kakaóvajjal együtt megolvasztunk és formába öntjük, majd hagyjuk lehűlni. Minden kúp 25 mg hatóanyagot tartalmaz.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű aminosav-származékok, ahol



- X jelentése R^8 , $R^8-O-C_mH_{2m}-CO-$, $R^8-C_mH_{2m}-O-CO-$, $R^8-C_mH_{2m}-CO-$, R^8-SO_2- , $R^9R^{10}N-C_mH_{2m}-CO-$, $R^{11}-NH-C(=NH)-NH-C_mH_{2m}-CO-$, $R^9OOC-C_mH_{2m}-CO-$, $R^9O_3S-C_mH_{2m}-CO-$, $R^9-O-(CH_2CH_2O)_n-C_mH_{2m}-CO-$ vagy $A_3N^+-C_mH_{2m}-CO- An^-$,
- W jelentése O, NH, CH_2 vagy S,
- Y jelentése O vagy aminosavcsoport, amely lehet Abu, Ada, Ala, β Ala, Arg, Asn, Asp, Bia, Cal, Cys, S-A-Cys, Dab, Gln, Glu, Gly, His, N(im)-A-His, Hph, Ile, Leu, tert-Leu, Lys, Mal, Met, α Nal, β Nal, Nbg, Nle, Nva, Orn, Phe, Pia, Pro, Pya, Ser, Thr, Tia, Tic, Tiz, Trp, Tyr és Val,
- Z jelentése O, S, SO vagy SO_2 ,
- R^1 , R^3 , R^6 , R^7 , R^9 és R^{10} lehet hidrogénatom vagy A,
- R^2 , R^4 és R^8 lehet H, A, Ar, Ar-alkil, Het, Het-alkil, szubsztituátlan vagy egyszer vagy többször A, AO és/vagy Hal-lal szubsztituált 3 - 7 szénatomos cikloalkilcsoport, 4 - 11 szénatomos cikloalkil-alkil-, 7 - 14 szénatomos bicikloalkil- vagy tricikloalkil- vagy 8 - 18 szénatomos bicikloalkil-alkil- vagy tricikloalkil-alkil-csoport,
- R^5 jelentése (H, OH), (H, NH_2) vagy =O,
- $R^9R^{10}N$ lehet szubsztituátlan vagy A, OH, NH_2 , NHA, NA_2 , NHAc, $NH-CO-C_xH_{2x}-O-R^{11}$, $NH-CO-O-C_xH_{2x}-R^{11}$, hidroxil-

-alkil-, COOH, COOA, CONH₂, amino-alkil-, HAN-alkil-,
 A₂N-alkil-, A₃N⁺alkil An⁻, NH-CO-NH₂, NH-CO-NHA,
 guanidinil- vagy guanidinil-alkil-csoporttal szubsztituált
 pirrolidino-, piperidino-, morfolino- vagy piperazino-
 -csoport,

R¹¹ lehet A vagy Ar-alkil,

m és x lehet 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 vagy 10,

n értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5,

r értéke 0, 1, 2 vagy 3,

Ar jelentése szubsztituátlan vagy egyszer vagy többször
 A, OA, Hal, CF₃, OH, NO₂, hidroxi-alkil-, NH₂, NHA,
 NA₂, NHAc, NH-SO₂-A, SA, SO-A, SO₂-A, SO₂NH₂, SO₂NHA,
 COOH, COOA, CONH₂, CN, amino-alkil-, HAN-alkil-, A₂N-
 -alkil-, A₃N⁺-alkil An⁻ csoporttal és/vagy guanidinil-
 -alkil-csoporttal szubsztituált fenil- vagy szubszti-
 tuátlan naftilcsoport,

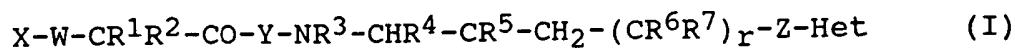
Het jelentése telített vagy telítetlen, 5- vagy 6-tagú
 1-4 nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot tartalmazó
 heterociklusos csoport, amely benzolgyűrűvel lehet kon-
 denzálva és/vagy egyszer vagy többször A, OA, Hal,
 CF₃, OH, NO₂, karbonil-oxigénatommal, NH₂, NHA, NA₂,
 NHAc, NH-COOA, NHCOOAr, NHCOOCH₂Ar, NH-SO₂-A, SA,
 SO-A, SO₂-A, SO₂NH₂, SO₂NHA, COOH, COOA, CONH₂, CN,
 Ar, Ar-alkil-, Ar-alkenil-, hidroxi-alkil-, amino-
 -alkil-, HAN-alkil-, A₂N-alkil- és/vagy A₃N⁺-alkil
 An⁻ csoporttal lehet szubsztituálva, melynek nitrogén-
 és/vagy kén heteroatomjai oxidálva is lehetnek,

Hal jelentése lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom,
 Ac jelentése A-CO-, Ar-CO-, Ar-alkil-CO- vagy A-NH-CO-,
 An⁻ anion, amely nem szükségszerűen van jelen, ha helyet-
 te az (I) általános képletben lévő karboxilcsoport
 karboxilát-anion formájában fordul elő,
 -alkil 1 - 8 szénatomos alkiléncsoportot jelent, és
 A 1 - 8 szénatomos alkilcsoportot jelent,
 továbbá egy vagy több -NH-CO-csoport helyett egy vagy több
 -NA-CO-csoport is lehet -
 valamint ezek sói.

2.

- a) 2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-
 -amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-piridin
 és sói;
- b) 2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-βAla-
 -amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-piridin
 és sói;
- c) 2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Phe-(S-Me-Cys)-
 -amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-piridin
 és sói;
- d) 2-[4S-(4-amino-piperidino-karbonil-Pla-(S-Me-Cys)-
 -amino)-5-ciklohexil-3S-hidroxi-pentil-tio]-piridin
 és sói.

3. Eljárás (I) általános képletű aminosav-származékok és
 sóik
 ahol



- X jelentése R^8 , $R^8-O-C_mH_{2m}-CO-$, $R^8-C_mH_{2m}-O-CO-$, $R^8-C_mH_{2m}-CO-$, R^8-SO_2- , $R^9R^{10}N-C_mH_{2m}-CO-$, $R^{11}-NH-C(=NH)-NH-C_mH_{2m}-CO-$, $R^9OOC-C_mH_{2m}-CO-$, $R^9O_3S-C_mH_{2m}-CO-$, $R^9-O-(CH_2CH_2O)_n-C_mH_{2m}-CO-$ vagy $A_3N^+-C_mH_{2m}-CO- An^-$,
- W jelentése O, NH, CH_2 vagy S,
- Y jelentése O vagy aminosavcsoport, amely lehet Abu, Ada, Ala, β Ala, Arg, Asn, Asp, Bia, Cal, Cys, S-A-Cys, Dab, Gln, Glu, Gly, His, N(im)-A-His, Hph, Ile, Leu, tert-Leu, Lys, Mal, Met, α Nal, β Nal, Nbg, Nle, Nva, Orn, Phe, Pia, Pro, Pya, Ser, Thr, Tia, Tic, Tiz, Trp, Tyr és Val,
- Z jelentése O, S, SO vagy SO_2 ,
- R^1 , R^3 , R^6 , R^7 , R^9 és R^{10} lehet hidrogénatom vagy A,
- R^2 , R^4 és R^8 lehet H, A, Ar, Ar-alkil, Het, Het-alkil, szubsztituálatlan vagy egyszer vagy többször A, AO és/vagy Hal-lal szubsztituált 3 - 7 szénatomos cikloalkilcsoport, 4 - 11 szénatomos cikloalkil-alkil-, 7 - 14 szénatomos bicikloalkil- vagy tricikloalkil- vagy 8 - 18 szénatomos bicikloalkil-alkil- vagy tricikloalkil-alkil-csoport,
- R^5 jelentése (H, OH), (H, NH_2) vagy =O,
- $R^9R^{10}N$ lehet szubsztituálatlan vagy A, OH, NH_2 , NHA, NA_2 , NHAc, $NH-CO-C_xH_{2x}-O-R^{11}$, $NH-CO-O-C_xH_{2x}-R^{11}$, hidroxialkil-, COOH, COOA, $CONH_2$, amino-alkil-, HAN-alkil-, A_2N -alkil-, A_3N^+ alkil An^- , $NH-CO-NH_2$, $NH-CO-NHA$, guanidinil- vagy guanidinil-alkil-csoporttal szubsztituált pirrolidino-, piperidino-, morfolino- vagy piperazino-

-csoport,

R^{11} lehet A vagy Ar-alkil,

m és x lehet 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 vagy 10,

n értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5,

r értéke 0, 1, 2 vagy 3,

Ar jelentése szubsztituálatlan vagy egyszer vagy többször A, OA, Hal, CF_3 , OH, NO_2 , hidroxil-alkil-, NH_2 , NHA, NA_2 , NHAc, $NH-SO_2-A$, SA, $SO-A$, SO_2-A , SO_2NH_2 , SO_2NHA , COOH, COOA, $CONH_2$, CN, amino-alkil-, HAN-alkil-, A_2N -alkil-, A_3N^+ -alkil An^- csoporttal és/vagy guanidinil-alkil-csoporttal szubsztituált fenil- vagy szubsztituálatlan naftilcsoport,

Het jelentése telített vagy telítetlen, 5- vagy 6-tagú 1-4 nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot tartalmazó heterociklusos csoport, amely benzolgyűrűvel lehet kondenzálva és/vagy egyszer vagy többször A, OA, Hal, CF_3 , OH, NO_2 , karbonil-oxigénatommal, NH_2 , NHA, NA_2 , NHAc, $NH-COOA$, $NHCOOAr$, $NHCOOCH_2Ar$, $NH-SO_2-A$, SA, $SO-A$, SO_2-A , SO_2NH_2 , SO_2NHA , COOH, COOA, $CONH_2$, CN, Ar, Ar-alkil-, Ar-alkenil-, hidroxil-alkil-, amino-alkil-, HAN-alkil-, A_2N -alkil- és/vagy A_3N^+ -alkil An^- csoporttal lehet szubsztituálva, melynek nitrogén- és/vagy kén heteroatomjai oxidálva is lehetnek,

Hal jelentése lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom,

Ac jelentése $A-CO-$, $Ar-CO-$, Ar-alkil-CO- vagy $A-NH-CO-$,

An^- anion, amely nem szükségszerűen van jelen, ha helyettesíti az (I) általános képletben lévő karboxilcsoport

karboxilát-anion formájában fordul elő,
 -alkil 1 - 8 szénatomos alkilén-csoportot jelent, és
 A 1 - 8 szénatomos alkil-csoportot jelent,
 továbbá egy vagy több -NH-CO-csoport helyett egy vagy több
 -NA-CO-csoport is lehet -
 előállítására, azzal jellemezve, hogy funkciós származékából
 szolvilizáló- vagy hidrogenolizáló-szerrel kezelve felszaba-
 dítjuk, vagy egy (II) általános képletű karbonsavat

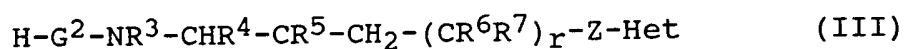


ahol G^1 (a) hiányzik

(b) $-W-CR^1R^2CO-$,

(c) $-W-CR^1R^2-CO-Y$ jelentésű

vagy reakcióképes származékát (III) általános képletű vegyü-
 lettel



ahol G^2 (a) $-W'-CR^1R^2-CO-Y-$,

(b) $-Y-$ jelentésű,

(c) hiányzik és

W' O, NH vagy S jelentésű -

reagáltatunk,

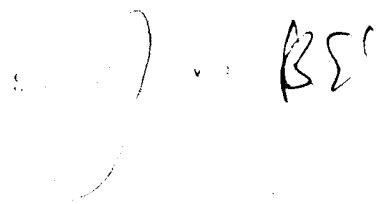
és adott esetben egy (I) általános képletű vegyületben egy
 reakcióképesen átalakított amino- és/vagy hidroxil-csoportot
 szolvilizáló- vagy hidrogenolizáló szerrel kezelve a vegyületet

felszabadítjuk, és/vagy egy szabad aminosavat acilezőszerrel kezelve acilezünk és/vagy egy (I) általános képletű előállítási sára - ahol R^5 jelentése (H, OH) vagy (H, NH_2) - egy R^5 helyén oxocsoportot tartalmazó (I) általános képletű amino-ketosav-származékot redukálunk vagy redukatív aminálunk, és/vagy egy (I) általános képletű vegyületet savval kezelve sóvá alakítunk.

4. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy egy 3. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet és/vagy fiziológiásan elfogadható sóját - ahol $R^1 - R^5$, W, X és Y jelentése az 1. igénypontban megadott, gyógyászatilag elfogadható hordozókkal vagy adott esetben egyéb segédanyagokkal összekeverünk és gyógyászati készítménnyé alakítunk.

5. (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sói alkalmazása renin-függő magas vérnyomás vagy hiperaldoszteronizmus kezelésére.

A meghatalmazott:



*not used
(Gual)*