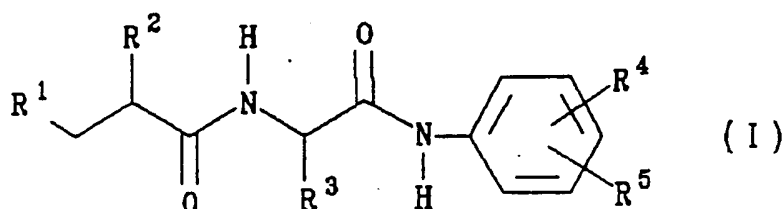


Kivonat

74745

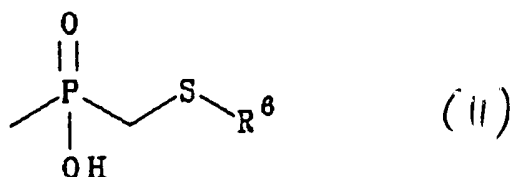
MÁTRIX METALLOPROTEÁZ INHIBITOROK,
 ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények és a
 vegyületek alkalmazása

A találmány (I) általános képletű vegyületekre,



a képletben

R^1 jelentése merkaptó-, acetil-tio-, karboxil-, hidroxil-,
 karbamoil-, alkoxi-karbonil-, aril-oxi-karbonil-,
 aralkoxi-karbonil-, benzil-oxi-amino-karbonil- vagy



általános képletű csoport (ebben R^6 jelentése adott eset-
 ben helyettesített arilcsoport, ahol az arilcsoport
 kinol-2-il-, naft-1-il-, naft-2-il-, piridil- vagy fenil-
 csoport);

R^2 jelentése alkil-, aralkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport;

R^3 jelentése cikloalkil-, alkil- (amely adott esetben
 cikloalkil-, hidroxil-, merkaptó-, alkil-tio-, aralkoxi-,

karboxil-, amino-, alkil-amino-, guanidino-, karbamoil-, piridil- vagy indolilcsoporttal helyettesített), vagy aralkilcsoport (amely adott esetben hidroxil-, karboxil-, alkil- vagy alkoxicssoporttal helyettesített);

R⁴ jelentése nitro-, amino-, ciano-, hidroxil-, alkoxi-, karboxil-, alkoxi-karbonil-, alkil-szulfonil-, halogén-alkil-, alkoxi-karbonil-alkil-, tetrazolil-, karbamoil- (amely adott esetben alkil- vagy dialkil-amino-alkil-csoporttal helyettesített), vagy amino-szulfonil-csoport (amely adott esetben alkilcsoporttal helyettesített); és

R⁵ jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy hidroxilcsoport; egyetlen sztereoizomer vagy azok keveréke formájában, vagy gyógyászatilag elfogadható sóikra vonatkozik. Ezek a vegyületek emlősökben mátrix metalloproteáz aktivitás gátlására használhatók.

Sziner

MÁTRIX METALLOPROTEÁZ INHIBITOROK

ezeket tartalmazó gyógyszereként használják és a begyűlteték alkalmazása

A jelen találmány olyan vegyületekre és gyógyászatilag elfogadható sóikra vonatkozik, amelyek mátrix metalloproteázokat, különösen a sztromelizint és a mátrilizint gátolják, és ezért emlősök olyan betegállapotainak kezelésére használhatók, amelyek az ilyen mátrix metalloproteázok gátlásával enyhíthetők.

A mátrix proteázok a metalloproteázok egy olyan családját alkotják, amelynek képviselői a kötőszövetek lebomlásáért és szerkezeti változásáért felelősek. Ennek az enzimes családnak a tagjai több hasonló tulajdonsággal rendelkeznek, ilyen többek között a cink- és kalciumfüggés, a zimogénekhez hasonló kiválasztás és a 40-50%-os aminosavszekvencia homológia. A mátrix metalloproteázok családjába tartoznak a fibroblasztokból/makrofágokból és neutrofilekből származó interstíciális kollagenázok, amelyek az I, II, III és X típusú természetes kollagének kezdeti és sebességmeghatározó hasadását katalizálják.

A kollagén az emlősök fő szerkezeti fehérjéje, sok szövet, például a porc, csont, ín és bőr mátrixának nélkülözhetetlen komponense. Az interstíciális kollagenázok nagyon specifikus mátrix metalloproteázok, amelyek a kollagént két, a fiziológiás hőmérsékleten spontán denaturálódó fragmentumra hasítják, amely fragmentumok ezért kevésbé specifikus enzimek hasítására érzékennyé válnak. Mivel a kollagenáz hasítása többek között a célszövet szerkezeti egységének elvesztését eredményezi, ez lényegében megfordíthatatlan folyamat, és ezért jó cél a terápiás beavatkozásra.

Az interstíciális kollagenázok mellett az enzimek mátrix metalloproteáz családjába két különálló, de nagy mértékben rokon zselatinázt is magában foglal, ezek egyike egy 72-KD enzim, amelyet fibrinoblasztok választanak ki, a másika egy 92-KD enzim, amelyet mononukleáris fagociták szabadítanak fel. Ezek a zselatinázok képesek zselatinokat (denaturált kollagének), IV és V típusú természetes kollagéneket, fibronektint és oldhatatlan elasztint lebontani.

A mátrix metalloproteázok családjába tartozik a stromelizin 1 és 2 is, amelyek a mátrix szubsztrátok széles körét, ezen belül a laminint, fibronektint, proteoglikánokat és IV és IX típusú kollagéneket képesek hasítani a nem spirális helyeken.

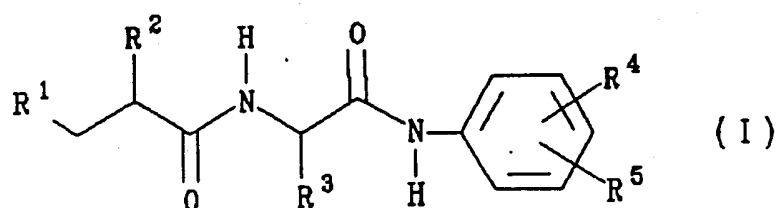
A mátrilizin (vélelmezett metalloproteáz, putative metalloprotease vagy PUMP) a mátrix metalloproteáz család egy nemrégiben leírt tagja. A mátrilizin mátrix szubsztrátok egyész sorát, így proteoglikánokat, zselatinokat, fibronektint, elasztint és laminint képes lebontani. Kifejezését mononukleáris fagocitákban, patkány méh explantátumokban és spórásan daganatokban dokumentálták.

A mátrix metalloproteáz gátlókról azt tartják, hogy arthritis betegségek, csontreszorpciós betegségek (így osteoporózis), diabetésszel társult fokozott kollagénlebomlás, periodontális betegség, szaruhártya-fekélyesedés, bőrfekélyesedés és tumor metasztázisok kezelésére alkalmasak. A kollagenázok tervezéséről és potenciális alkalmazásáról például a *J. Enzyme Inhibition* (1987), 2, 1-22 és a *Drug*

News and Prospectives (1990) 3(8), 453-458 irodalmi helyeken írnak. Mátrix metalloproteáz gátlók különféle szabadalmak és szabadalmi bejelentések tárgyát is képezik, ilyenek például az 5 189 178 (Galardy) és az 5 183 900 (Galardy) számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások, a 0 438 223 számon (Beecham) és a 0 276 436 számon (F. Hoffman-La Roche) közzétett európai szabadalmi bejelentések, a 92/21360 (Merck), 92/06966 (Beecham) és a 92/09563 (Glycomed) számú nemzetközi szabadalmi bejelentések.

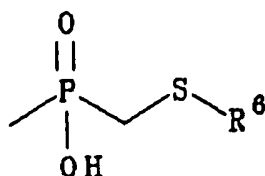
A találmány új vegyületeket bocsát rendelkezésre, amelyek mátrix metalloproteázok, különösen stromelizin és matrikulin gátlóként használhatók, és amelyek olyan betegállapotok kezelésében hatékonyak, amelyeket mátrix metalloproteázok túlzott aktivitása jellemez.

A fentieknek megfelelően, a találmány egyrészt (I) általános képletű vegyületekre,



a képletben

R^1 jelentése merkaptó-, acetil-tio-, karboxil-, hidroxikarbamoil-, alkoxi-karbonil-, aril-oxi-karbonil-, aralkoxi-karbonil-, benzil-oxi-amino-karbonil- vagy



- általános képletű csoport (ebben R^6 jelentése adott esetben helyettesített arilcsoport, ahol az arilcsoport kinol-2-il-, naft-1-il-, naft-2-il-, piridil- vagy fenilcsoport);
- R^2 jelentése alkil-, aralkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport;
- R^3 jelentése cikloalkil-, alkil- (amely adott esetben cikloalkil-, hidroxil-, merkaptó-, alkil-tio-, aralkoxi-, karboxil-, amino-, alkil-amino-, guanidino-, karbamoil-, piridil- vagy indolilcsoporttal helyettesített), vagy aralkilcsoport (amely adott esetben hidroxil-, karboxil-, alkil- vagy alkoxics csoporttal helyettesített);
- R^4 jelentése nitro-, amino-, ciano-, hidroxil-, alkoxi-, karboxil-, alkoxi-karbonil-, alkil-szulfonil-, halogén-alkil-, alkoxi-karbonil-alkil-, tetrazolil-, karbamoil- (amely adott esetben alkil- vagy dialkil-amino-alkil-csoporttal helyettesített), vagy amino-szulfonil-csoport (amely adott esetben alkilcsoporttal helyettesített); és
- R^5 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy hidroxilcsoport; egyetlen sztereoizomer vagy azok keveréke formájában, vagy gyógyászati lág elfogadható sóikra vonatkozik.

A találmány tárgyát másrészt mátrix metalloproteáz aktivitás emlősbén való gátlásására alkalmas módszerek képezik, amelyekre jellemző, hogy az ilyen kezelést igénylő emlősnék egy fentebb meghatározott (I) általános képletű vegyületnek, mint egyetlen sztereoizomer vagy azok keveréke, vagy gyógyászati lág elfogadható sójának hatásos mennyiségét beadjuk.

A találmány további tárgya gyógyászati készítmény, amely emlősben mátrix metalloproteáz aktivitás gátlására használható, a készítmény egy fentebb meghatározott, egyetlen izomer vagy azok keveréke formájában levő (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászatilag elfogadható sójának hatásos mennyiségét és gyógyászatilag elfogadható segédanyagot tartalmaz.

A leírásban és az igénypontokban, amennyiben másképpen nem határozzuk meg, a következő fogalmak a feltüntetett jelentéssel bírnak:

"BOC" jelentése terc-butoxi-karbonil-csoport.

"CBZ" jelentése benzil-oxi-karbonil-csoport (karbo-benzil-oxi-csoport).

"DAMP" jelentése N,N-dimetil-amino-piridin.

"DMF" jelentése N,N-dimetil-formamid.

"EDCI" jelentése N-etil-N'-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimid.

"HOBT" jelentése 1-hidroxi-benzotriazol.

"Hidroxi" jelentése -OH csoport.

"Amino" jelentése -NH₂ csoport.

"Acetil-tio" jelentése -SC(O)CH₃ csoport.

"Halogén" jelentése bróm-, klór- vagy fluoratom.

"Karbamoil" jelentése -C(O)NH₂ csoport.

"Hidroxil-amino" jelentése -NHOH csoport.

"Hidroxi-karbamoil" jelentése -C(O)NHOH csoport.

"Merkapto" jelentése -SH csoport.

"Benzil-oxi-karbamoil" jelentése -C(O)N(H)OCH₂C₆H₅ cso-

port.

"Alkil" jelentése egyenes vagy elágazóláncú egyvegyértékű csoport, amely csak szén- és hidrogénatomból áll, nem tartalmaz telítetlenséget és 1-4 szénatomos, ilyen például a metil-, etil-, n-propil-, 2-metil-propil- (izobutil-), 1-metil-etil- (izopropil-), n-butil- és az 1,1-dimetil-etil- (terc-butil-) csoport.

"Alkil-amino" jelentése $-NHR_a$ általános képletű csoport, ahol R_a jelentése a fentebb meghatározott alkilcsoport, így például metil-amino-, etil-amino-, izopropil-amino- és n-butil-amino-csoport.

"Halogén-alkil" jelentése $-R_aR_d$ általános képletű csoport, ahol R_a jelentése a fenti alkilcsoport, amely egy vagy több, fentebb meghatározott halogénatommal (R_d) helyettesített, például 2-klór-etil-, 2-bróm-etil- és trifluor-metil-csoport.

"Dialkil-amino-alkil" jelentése $-R_aNR_a(R_a)_2$ általános képletű csoport, amelyben minden R_a egymástól függetlenül egy fentebb meghatározott alkilcsoportot jelent, ilyen például a dimetil-amino-etil-, dietil-amino-(n-propil)- vagy a dimetil-amino-(n-propil)-csoport.

"Amino-szulfonil" jelentése $-S(O)_2NH_2$ csoport.

"Alkil-szulfonil" jelentése $-S(O)R_a$ általános képletű csoport, amelyben R_a jelentése a fentebb meghatározott alkilcsoport, ilyen például a metil-szulfonil-, etil-szulfonil- vagy az izopropil-szulfonil-csoport.

"Alkil-tio" jelentése $-SR_a$ általános képletű csoport,

ahol R_a egy fentebb meghatározott alkilcsoport, ilyen például a metil-tio-, etil-tio-, izopropil-tio- vagy a n-butyl-tio-csoport.

"Alkoxi" jelentése $-OR_a$ általános képletű csoport, amelyben R_a egy fentebb meghatározott alkilcsoport, ilyen például a metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, 1-metil-etoxi-, n-butoxi- vagy a terc-butoxi-csoport.

"Alkoxi-karbonil-alkil" jelentése $-R_aC(O)R_b$ általános képletű csoport, amelyben R_a egy fentebb meghatározott alkilcsoport és R_b egy fentebb meghatározott alkoxics csoport, így például metoxi-karbonil-etil-, etoxi-karbonil-etil- vagy metoxi-karbonil-izopropil-csoport.

"Aril" jelentése kinol-2-il-, naft-1-il-, naft-2-il- vagy fenilcsoport.

"Aril-oxi" jelentése $-OR_b$ általános képletű csoport, amelyben R_b egy fentebb meghatározott arilcsoport, ilyen például a fenoxi-, kinol-2-il-oxi-, naft-1-il-oxi- vagy a naft-2-il-oxi-csoport.

"Aralkil" jelentése $-R_aR_b$ általános képletű csoport, amelyben R_a egy fentebb meghatározott alkilcsoport és R_b egy fentebb meghatározott arilcsoport, ilyen például a benzil-, fenil-etilén-, 3-fenil-propil- vagy a 2-(kinol-2-il)-etil-csoport.

"Aralkoxi" jelentése $-OR_aR_b$ általános képletű csoport, amelyben R_a egy fentebb meghatározott alkilcsoport és R_b egy fentebb meghatározott arilcsoport, ilyen például a benzil-oxi-, 2-(kinol-2-il)-etoxi- vagy a 3-(naft-2-il)-propoxi-

-csoport.

"Alkoxi-karbonil" jelentése $-C(O)R_b$ általános képletű csoport, amelyben R_b egy fentebb meghatározott alkoxi-csoport, ilyen például a metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil- vagy a terc-butoxi-karbonil-csoport.

"Aralkoxi-karbonil" jelentése $-C(O)R_c$ általános képletű csoport, amelyben R_c egy fentebb meghatározott aralkoxi-csoport, ilyen például a benzil-oxi-karbonil- vagy a 2-(kinol-2-il)-etoxi-karbonil-csoport.

"Cikloalkil" jelentése egyvegyértékű gyűrűs csoport, amely csak szén- és hidrogénatomokból áll, nem tartalmaz telítetlenséget, és 5-7 szénatomos, ilyen például a ciklopentil-, ciklohexil- és a cikloheptilcsoport.

"Cikloalkil-alkil" jelentése $-R_cR_a$ általános képletű csoport, amelyben R_a egy fentebb meghatározott alkilcsoport és R_c egy fentebb meghatározott cikloalkilcsoport, ilyen például a ciklohexil-metil-, ciklohexil-etil-, ciklopentil-metil- vagy a ciklopentil-etil-csoport.

"Foszfinoil" jelentése $H_2P(O)-$ képletű csoport, amelyben a két hidrogénatomot más csoportok helyettesíthetik.

Az "adott esetben" kifejezés azt jelenti, hogy az utána leírt esemény vagy körülmény bekövetkezhet vagy nem következhet be, és hogy a leírás magában foglalja azokat az eseteket, ahol a fenti esemény vagy körülmény bekövetkezik, és azokat az eseteket is, ahol ezek nem következnek be. Például az "adott esetben helyettesített kinol-2-il-csoport" azt jelenti, hogy a kinol-2-il-csoport helyettesítetlen vagy

helyettesített lehet, és hogy a leírás magában foglalja mind a helyettesített kinol-2-il-csoportokat, mind az olyan kinol-2-il-csoportot, amely nem helyettesített.

Az "adott esetben helyettesített aril" jelentése olyan kinol-2-il-, naft-1-il-, naft-2-il-, piridil- vagy fenil-csoport, amely adott esetben egy vagy több, a halogénatom, alkilcsoport, hidroxilcsoport és nitrocsoport közül választott csoporttal helyettesített, ilyen például a 6-nitro-kinol-2-il-, 6-fluor-kinol-2-il-, 6-hidroxi-kinol-2-il-, 6-metoxi-kinol-2-il-, 6-nitro-naft-1-il-, 6-klór-naft-1-il-, 6-hidroxi-naft-1-il-, 6-metoxi-naft-1-il-, 6-nitro-naft-2-il-, 6-klór-naft-2-il-, 6-hidroxi-naft-2-il-, 6-metoxi-naft-2-il-, 6-nitro-fenil-, 6-klór-fenil-, 6-hidroxi-fenil- vagy a 6-metoxi-fenil-csoport.

Az "amino-védőcsoport" a jelen leírásban olyan szerves csoportokra utal, amelyek a nitrogénatomot szándékoznak megvédeni a nemkívánt reakciókkal szemben a szintetikus eljárás során, ilyenek többek között, de nem kizárólag, a benzil-, acil-, acetil-, benzil-oxi-karbonil- (karbo-benzil-oxi-), p-metoxi-benzil-oxi-karbonil-, p-nitro-benzil-oxi-karbonil- vagy a terc-butoxi-karbonil-csoport.

A "gyógyászati lag elfogadható só" kifejezés azokra a sókra utal, amelyek a szabad bázisok vagy szabad savak biológiai hatékonyságát és tulajdonságait megtartják, és amelyek biológiailag vagy más szempontból nem nemkívánatosak. Ha a vegyület szabad bázis formájában létezik, a kívánt só a szakember által ismert eljárásokkal állíthatjuk

elő, így a vegyületet szervetlen savakkal, például hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, kénsavval, salétromsavval, foszforsavval vagy hasonlóval; vagy szerves savval, így ecetsavval, propionsavval, glikolsavval, piroszölősavval, oxálsavval, maleinsavval, malonsavval, borostyánkősavval, fumársavval, borkősavval, citromsavval, benzoesavval, fahéjsavval, mandulasavval, metánszulfonsavval, etánszulfonsavval, p-toluolszulfonsavval vagy szalicilsavval kezeljük. Ha a vegyület szabad sav formájában létezik, a kívánt só a szakember által ismert eljárásokkal állíthatjuk elő, így például a vegyületet szervetlen vagy szerves bázissal kezeljük. A szervetlen bázisokból, származó sók többek között, de nem kizárólag a nátrium-, kálium-, lítium-, ammónium-, kalcium-, magnézium-, vas-, cink-, réz-, mangán- és az alumíniumsók. A szerves bázisokból származó sók többek között, de nem kizárólag a primer, szekunder és terciér aminok, helyettesített aminok, ezen belül a természetben előforduló helyettesített aminok, gyűrűs aminok és bázikus ioncserélő gyanták sói, ilyenek az izopropil-amin, trimetil-amin, dietil-amin, trietil-amin, tripropil-amin, etanol-amin, 2-(dimetil-amino)-etanol, 2-(dietil-amino)-etanol, trimetamin, diciklohexil-amin, lizin, arginin, hisztidin, koffein, prokain, hidrabamin, kolin, betain, etilén-diamin, glükózamin, metil-glükamin, teobromin, purinok, piperazin, piperidin, N-etil-piperidin és a poliamin gyanták sói.

Az "emlős" fogalmába az emberek és korlátozás nélkül minden házi- és vadállat, például a szarvasmarha, ló, ser-

tés, juh, kecske, kutya és a macska is beletartozik.

A "terápiásan hatásos mennyiség" az (I) általános képletű vegyület azon mennyiségére utal, amelyet ha beadunk az erre rászoruló emlősnek, elegendő olyan betegállapotok alábbiakban meghatározott kezeléshez, amely betegállapotok mátrix metallopropteázok, különösen a stromelizin és mátrilizin aktivitásának gátlása révén enyhíthetők. Az (I) általános képletű vegyület azon mennyisége, amely a "terápiásan hatásos mennyiséget" képezi, a vegyülettől, a betegállapottól és annak súlyosságától, valamint a kezelendő emlőstől függően változik, de a szakember által a saját ismeretei és ezen leírás alapján rutinszerűen meghatározható.

A "kezelés" emlősben, különösen emberben olyan betegállapot kezelését jelenti, amely betegállapot mátrix metalloproteáz aktivitás, különösen stromelizin és mátrilizin aktivitás gátlása révén enyhíthető; és magában foglalja:

(i) a betegállapot emlősben való kialakulásának megelőzését, különösen olyan emlősben, amely ki van téve az ilyen betegállapot veszélyének, de még nem diagnosztizálták a betegállapot kialakulását;

(ii) a betegállapot gátlását, azaz a kifejlődésének megállítását; vagy

(iii) a betegállapot megszüntetését, azaz a betegállapot visszafejlődésének kiváltását.

A "sztereoizomerek" olyan vegyületek, amelyeknek azonos

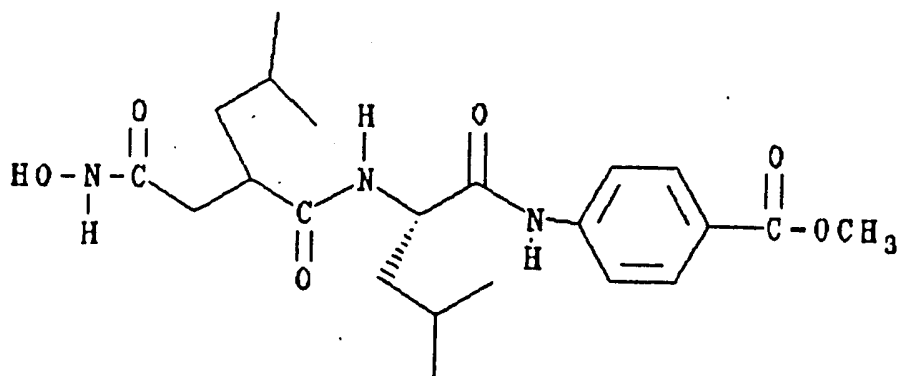
a molekulaképlete és természete, vagy kötés-szekvenciája, de az atomjaik térbeli elrendeződése különböző.

A jelen leírásban alkalmazott nevezéktan alapjában véve a I.U.P.A.C. nómenklátúra módosított változata, ahol a találmány szerinti vegyületeket peptidszármazékokként nevezük el. Az (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyszer-tilag elfogadható sóik szerkezetükben legalább két aszimmetriás szénatomot tartalmaznak, és ezért egyes sztereoizomerek, racémátok és enantiomerek és diasztereomerek elegye formájában létezhetnek. Minden ilyen egyes sztereoizomer, racémát és azok elegye a jelen találmány körébe tartozik.

Amikor az (I) általános képletű vegyületek egyes sztereoizomerjeit nevezzük el, a Cahn, Ingold és Prelog szerinti "szekvencia szabály"-nak megfelelően a királis szénatomokhoz rendelhetjük az abszolút konfigurációra utaló *R* vagy *S* szimbólumot.

Emellett, az (I) általános képletű vegyületek azon részei, amelyek R^3 csoportot tartalmaznak, a szomszédos nitrógenatómmal és karbonilcsoporttal együtt egy α -aminosavmaradékot képezhetnek, és ilyenként is nevezhetők el.

Például az alábbi (I) általános képletű vegyületet:



amelyben R^1 jelentés hidroxikarbamoil-csoport; R^2 jelentése 2-metil-propil-csoport; R^3 jelentése 2-metil-propil-csoport; R^4 jelentése metoxikarbonil-csoport; és R^5 jelentése hidrogénatom; a jelen leírásban N-[4-metil-2-(N"-hidroxikarbamoil)-metil-pentanoil]-L-leucin-N'-[4-(metoxikarbonil)-fenil]-karboxamidnak nevezzük.

A) Alkalmazás

Az (I) általános képletű vegyületek emlősben mátrix metalloproteázok, különösen stromelizin és mátrilizin gátlására, ezáltal az emlősben a kollagén lebomlásának megakadályozására használhatók. A vegyületek ezért olyan betegállapotok kezelésére alkalmasak, amelyek mátrix metalloproteázok, különösen stromelizin és mátrilizin megnövekedett aktivitásával társulnak, ilyenek az arthritis és az osteoarthritis, tumor metasztázisok, periodontális betegségek és szaruhártya-fekélyesedések. Lásd például: *Arthritis and Rheumatism* (1993), 36(2), 181-189; *Arthritis and Rheumatism* (1991), 34(9), 1073-1075; *Seminars in Arthritis and Rheumatism* (1990), 19(4), Supplement 1 (February), 16-20; *Drugs of the Future* (1990), 15(5), 495-508; és *J. Enzyme Inhibition* (1987), 2, 1-22.

B) Vizsgálat

Az (I) általános képletű vegyületek azon képességét, hogy gátolják a mátrix metalloproteáz aktivitást, különösen a stromelizin vagy mátrilizin aktivitását, különféle in

vitro és *in vivo* vizsgálattal mutathatjuk ki, amelyek a szakember számára ismertek, ilyen például az *Anal. Biochem.* (1985) 147, 437 irodalmi helyen leírt eljárás vagy annak módosított változata.

C) Általános adagolás

Az (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyászati lag elfogadható sóikat tiszta formában vagy megfelelő gyógyászati készítmény formájában bármely elfogadott adagolási mód segítségével vagy hasonló célt szolgáló szerekkel beadhatjuk. Így az adagolás történhet például orálisan, nazálisan, parenterálisan, topikálisan, transzdermálisan vagy rektálisan, szilárd, félszilárd, liofilizált por vagy folyékony dózisformákban, így tabletták, kúpok, pilulák, lágy rugalmas és kemény zselatin kapszulák, porok, oldatok, szuszpenziók vagy aeroszolok alakjában, előnyösen egységdózis formában, amelyek pontos dózisok egyszerű beadására alkalmasak. A készítmények szokásos gyógyszerészeti hordozót vagy segédanyagot és a/egy hatóanyagként egy (I) általános képletű vegyületet, ezen felül más orvosi vagy gyógyszereket, hordozókat, adjuvánsokat és hasonlókat foglalnak magukban.

Általában, a beadás módjától függően, a gyógyászati lag elfogadható készítmények kb. 1 tömeg% és kb. 99 tömeg% közötti mennyiségű (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászati lag elfogadható sóját alkalmas gyógyszerészeti segédanyaggal együtt tartalmazzák. Előnyösen a készítmény

kb. 5 tömeg% és 75 tömeg% közötti mennyiségű (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját foglalja magában, a maradék alkalmas gyógyszerészeti segédanyag.

Az adagolás előnyös módja az orális, amely kényelmes napi adagolási rendet alkalmaz, és amely a kezelendő beteg-állapot súlyosságának mértékéhez állítható. Ilyen orális adagolásra egy gyógyászatilag elfogadható készítményt, amely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazza, úgy állítunk elő, hogy bármely szokásosan alkalmazott segédanyagot, így például gyógyszerészeti tisztaságú mannitot, laktózt, keményítőt, előzseltinált keményítőt, magnézium-sztearátot, nátrium-szacharint, talkumot, cellulóz-éter származékokat, glükózt, zselatint, szacharózt, citrátot, propil-gallátot és hasonlókat foglalunk bele. Az ilyen készítmények oldatok, szuszpenziók, tabletták, pilulák, kapszulák, porok, nyújtott hatóanyagleadású készítmények és hasonlóak lehetnek.

Az (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyászatilag elfogadható sóikat kúppá is alakíthatjuk, ehhez kb. 0,5 és kb. 50% hatóanyagot olyan hordozóban oszlatunk el, amely a testben lassan feloldódik, ilyenek például a polioxietilén-glikolok és a polietén-glikolok (PEG), például a PEG 1000 (96%) és a PEG 4000 (4%).

Előnyösen az ilyen készítmények kapszula vagy tablettá formájúak, és ezért hígítóanyagot, például laktózt, szacharózt, dikalcium-foszfátot és hasonlókat; szétesést elősegítő

anyagokat, például kroszkarmelóz-nátriumot vagy ennek származékait; kenőanyagot, például magnézium-sztearátot és hasonlókat; és kötőanyagot, így keményítőt, arabmézgát, polivinilpirrolidont, zselatin és cellulóz-éter származékokat is tartalmaznak.

A folyékony gyógyászati készítményeket például úgy állíthatjuk elő, hogy egy (I) általános képletű vegyületet (kb. 0,5 - kb. 20 tömeg% mennyiségben) vagy gyógyászatilag elfogadható sóját és adott esetben gyógyszerészeti adjuvánst hordozóban, így például vízben, sóoldatban vizes dextróz-oldatban, glicerinben etanolban és hasonlóban oldunk vagy szuszpendálunk, így oldatot vagy szuszpenziót kapunk.

Kívánt esetben egy találmány szerinti gyógyászati készítmény kisebb mennyiségben kiegészítő anyagokat, így nedvesítő- vagy emulgeálószeret, pH pufferelő szeret, antioxidánsokat és hasonlókat, így például citromsavat, szorbitán-monolauárot, trietanol-amin-oleátot, butilezett hidrox-toluolt és hasonlókat is magában foglalhat.

Az ilyen dózisformák előállítási módszerei ismertek vagy nyilvánvalóak a szakemberek számára; például ld. a *Remington's Pharmaceutical Sciences*, (18th Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990) kézikönyvet. Az adagolandó készítmény mindenképpen az (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászatilag elfogadható sójának terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazza olyan betegállapot kezelésére, amelyet mátrix metalloproteáz aktivitás gátlása enyhít, a jelen találmány kitanításaival összhang-

ban.

Az (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyászati-lag elfogadható sóikat terápiásan hatásos mennyiségben adagoljuk, amely különféle tényezőktől, így az alkalmazott speciális vegyülettől, a metabolikus stabilitástól és a vegyület hatásának tartósságától, a kortól, a testtömegtől, az általános egészségi állapottól, a nemtől, az étkezési szokásoktól, az adagolás módjától is idejétől, a kiválasztás sebességétől, a hatóanyagkombinációtól, az adott beteg-állapot súlyosságától és a kezelt egyedtől függ. Általában a terápiásan hatásos napi dózis kb. 0,14 és kb. 14,3 mg (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója/kg testtömeg között; előnyösen kb. 0,7 mg és kb. 10 mg/kg testtömeg/nap között; és legelőnyösebben kb. 1,4 mg és kb. 7,2 mg/kg testtömeg/nap között változik. Például egy 70 kg testtömegű személy esetében az (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyásztilag elfogadható sójának a dózistartománya kb. 10 mg és kb. 1,0 g, előnyösen kb. 50 mg és kb. 700 mg, és legelőnyösebben kb. 100 mg és kb. 500 mg között változik.

Az (I) általános képletű vegyületek egyik előnyös csoportját, amint azt a találmány fenti összefoglalásában leírtuk, azok a vegyületek alkotják, amelyekben R^1 jelentése merkapto- vagy acetil-tio-csoport.

Ezen csoporton belül a vegyületek egy előnyös alcsoportjába azok a vegyületek sorolhatók, amelyekben R^2 jelentése alkil-, aralkil-, cikloalkil-alkil-csoport; R^3 jelen-

tése cikloalkil- vagy alkilcsoport (amely adott esetben cikloalkil-, hidroxil-, aralkoxi-, alkil-tio-, piridil- vagy indolilcsoporttal helyettesített); R^4 jelentése ciano-, karboxil-, hidroxil-, alkoxi-, alkoxi-karbonil-, alkoxi-karbonil-alkil-, karbamoil- (amely adott esetben aralkil-amino-alkil-csoporttal helyettesített), vagy amino-szulfonil-csoport (amely adott esetben alkilcsoporttal helyettesített); és R^5 jelentése hidrogénatom.

Ezen alcsoport vegyületei között előnyös csoportot képeznek azok, amelyekben R^2 jelentése alkilcsoport, R^3 jelentése ciklohexilcsoport, alkilcsoport (amely adott esetben ciklohexil-, hidroxil-, benzil-oxi-, metil-tio-, piridil- vagy indolilcsoporttal helyettesített); és R^4 jelentése karboxil-, alkoxi-karbonil- és amino-szulfonil-csoport.

A vegyületek fenti csoportján belül azok a vegyületek, amelyekben R^2 jelentése 2-metil-propil-csoport, előnyösek. Különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyekben R^3 2-metil-propil-csoportot jelent.

Az (I) általános képletű vegyületek egy másik előnyös csoportját, amint azt a találmány összefoglalásában leírtuk, azok a vegyületek alkotják, amelyekben R^1 jelentése karboxilcsoport.

Ezen a csoporton belül előnyös alcsoportot képeznek azok a vegyületek, amelyekben R^2 jelentése alkil-, aralkil-, cikloalkil-alkil-csoport; R^3 jelentése cikloalkil- vagy alkilcsoport (amely adott esetben cikloalkil-, hidroxil-,

aralkoxi-, alkil-tio-, piridil- vagy indolilcsoporttal helyettesített); R^4 jelentése ciano-, hidroxil-, alkoxi-, karboxil-, alkoxi-karbonil-, alkoxi-karbonil-alkil-, karbamoil- (amely adott esetben aralkil-amino-alkil-csoporttal helyettesített) vagy amino-szulfonil-csoport (amely adott esetben alkilcsoporttal helyettesített); és R^5 jelentése hidrogénatom.

Ebben az alcsoportban egy előnyös csoportba sorolhatók azok a vegyületek, amelyekben R^2 jelentése alkilcsoport; R^3 jelentése ciklohexilcsoport, alkilcsoport (amely adott esetben ciklohexil-, hidroxil-, benzil-oxi-, metil-tio-, piridil- vagy indolilcsoporttal helyettesített); és R^4 jelentése karboxil-, alkoxi-karbonil- és amino-szulfonil-csoport.

Ezen a csoporton belül előnyösek azok a vegyületek, amelyekben R^2 jelentése 2-metil-propil-csoport. Különösen előnyösek azok, amelyekben R^3 jelentése ciklohexil-, 2-metil-propil-, pirid-3-il-metil-, 1-(benzil-oxi)-etil-, 1-metil-propil-, 1,1-dimetil-etil-, 1-hidroxil-etil- és indol-2-il-metil-csoport; és R^4 jelentése metoxi-karbonil-csoport.

Egy másik előnyös csoportot azok az (I) általános képletű vegyületek alkotnak, amint azt a jelen találmány összefoglalásában leírtuk, amelyekben R^1 jelentése hidroxil-karbamoil-csoport.

Ezen a csoporton belül előnyös alcsoportot képeznek azok a vegyületek, amelyekben R^2 jelentése alkil-, aralkil-, cikloalkil-alkil-csoport; R^3 jelentése cikloalkil- vagy

alkilcsoport (amely adott esetben cikloalkil-, hidroxil-, aralkoxi-, alkil-tio-, piridil- vagy indolilcsoporttal helyettesített); R^4 jelentése ciano-, hidroxil-, alkoxi-, karboxil-, alkoxi-karbonil-, alkoxi-karbonil-alkil-, karbamoil- (amely adott esetben aralkil-amino-alkil-csoporttal helyettesített) vagy amino-szulfonil-csoport (amely adott esetben alkilcsoporttal helyettesített); és R^5 jelentése hidrogénatom.

Ebben az alcsoportban előnyös csoportba sorolhatók azok a vegyületek, amelyekben R^2 jelentése alkilcsoport; R^3 jelentése ciklohexilcsoport, alkilcsoport (amely adott esetben ciklohexil-, hidroxil-, benzil-oxi-, metil-tio-, piridil- vagy indolilcsoporttal helyettesített); és R^4 jelentése karboxil-, alkoxi-karbonil- és amino-szulfonil-csoport.

Ezen a csoporton belül azok a vegyületek előnyösek, amelyekben R^2 jelentése 2-metil-propil-csoport. Különösen előnyösek azok, amelyekben R^3 jelentése ciklohexil-, 2-metil-propil-, pirid-3-il-metil-, 1-(benzil-oxi)-etil-, 1-metil-propil-, 1,1-dimetil-etil-, 1-hidroxi-etil- és indol-2-il-metil-csoport.

Jelenleg a legelőnyösebb (I) általános képletű vegyületek a következők:

N-[4-metil-2-(N"-hidroxikarbamoil-metil)-pentanoil]-
-L-triptofán-N'-(4-karboxifenil)-karboxamid;

N-[4-metil-2-(N"-hidroxikarbamoil-metil)-pentanoil]-
-L-leucin-N'-[4-(metoxikarbonil)-fenil]-karboxamid;

N-[4-metil-2-(N"-hidroxi-karbamoil-metil)-pentanoil]-L-leucin-N'-(4-karboxi-fenil)-karboxamid;

N-[4-metil-2-(merkapto-metil)-pentanoil]-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-[4-metil-2-(acetil-tio-metil)-pentanoil]-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-[4-metil-2-(karboxi-metil)-pentanoil]-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-[4-metil-2-(N"-hidroxi-karbamoil)-metil-pentanoil]-L-ciklohexil-glicin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid; és

N-[4-metil-2-(N"-hidroxi-karbamoil-metil)-pentanoil]-L-t-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid.

Az (I) általános képletű vegyületek, egyetlen sztereo-izomerként vagy azok elegyei formájában, valamint gyógyászati lag elfogadható sóik peptidszármazékok, amelyeket az alkotó α -aminosav-származékokból állíthatunk elő. A peptid-kötések kialakításának standard módszereiről az alábbi kézikönyvekben olvashatunk: M. Bodanszky és munkatársai, *The Practice of Peptide Synthesis* (1984), Springer-Verlag; M. Bodanszky, *Principles of Peptide Synthesis* (1984), Springer-Verlag; J. P. Greenstein és munkatársai, *Chemistry of the Amino Acids* (1961), Vol. 1-3, John Wiley and Sons Inc.; G. R. Pettit, *Synthetic Peptides* (1970), Vol. 1-2, Van Nostrand Reinhold Company.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítására az amidkötést általában a karbodiimides módszerrel alakítjuk

ki, amelyhez diciklohexil-karbodiimidet vagy N'-etil-N'-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimidet (EDCI) használunk 1-hidroxi-benzotriazol (HOBT) jelenlétében, közömbös oldószerben, például dimetil-formamidban. Az amid- vagy peptidkötés képzésére alkalmas további módszerek többek között, de nem kizárólag a savkloridot, savazidot, vegyes anhidridet vagy aktivált észtert, például nitro-fenil-észtert alkalmazó szintetikus eljárások. Jellemzően az amid kapcsolást peptid fragmentumokkal vagy azok nélkül oldat fázisban végezzük.

Az (I) általános képletű vegyületek előállításában alkalmazott vegyületek terminális amino- vagy karboxilcsoportjait védő csoportok kiválasztását részben az adott amid- vagy peptidkapcsolási körülmények, részben a kapcsolásban résztvevő aminosav és/vagy peptid komponensek szabják meg. Az általánosan használt amino-védőcsoportok a szakterületen jól ismertek, ilyen például a benzil-oxi-karbonil- (karbobenzil-oxi)-, p-metoxi-benzil-oxi-karbonil-, p-nitro-benzil-oxi-karbonil- és a terc-butoxi-karbonil- (BOC) csoport. Az α -amino-csoportok védelmére előnyösen BOC vagy benzil-oxi-karbonil-csoportot (CBZ) használunk, mivel ezek gyenge savakkal, például trifluor-ecetsavval (TFA) vagy sósavval etil-acetátban; vagy katalitikus hidrogénezéssel aránylag könnyen eltávolíthatók.

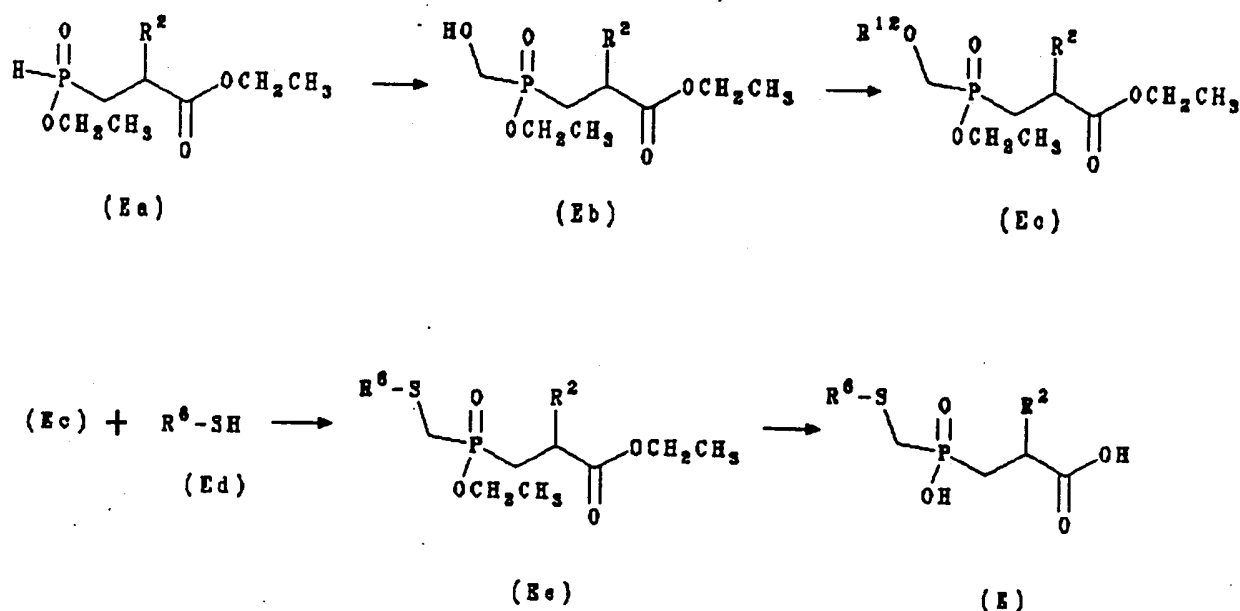
Az (I) általános képletű vegyületek egyes sztereoizomer formáit a szakterületen ismert módszerekkel, például szelektív kristályosítással vagy kromatográfiás eljárással és/vagy az itt ismertetett módszerekkel választhatjuk szét.

Az (I) általános képletű vegyületekben és a közbelső termékekben a helyettesítők és/vagy változók kombinációi csak akkor megengedhetők, ha az ilyen kombinációk stabil vegyületet eredményeznek.

A) (E) általános képletű vegyületek előállítás

Az (E) általános képletű vegyületeket, amelyek az (I) általános képletű vegyületek előállításának közbelső termékei, az 1. reakcióvázlaton látható módon állítók elő, a reakció-vázlaton R^2 és R^6 jelentése a találmány összefoglalásában megadott, és R^{12} jelentése mezil- vagy tozil-csoport.

1. reakcióvázlat



Az (Ea) általános képletű vegyületeket a szakember számára ismert módszerekkel (például ld. a 0 276 436 számon közzétett európai szabadalmi bejelentést) vagy az alábbi-

akban az 1. példában leírt módon állíthatjuk elő. Az (Ed) általános képletű vegyületek a kereskedelembe hozzáférhetők vagy a szakember által ismert eljárásokkal megkaphatók.

Általában az (E) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy először egy (Ea) általános képletű vegyületet aprotikus oldószerben, előnyösen tetrahidrofuranban és metilén-dikloridban, 0-15°C-on, előnyösen 0°C-on, bázis, előnyösen diizopropil-etil-amin és bisz(trimetil-szilil)-acetamid jelenlétében paraformaldehiddel reagáltatunk. A képződött oldatot 25-37°C-on, előnyösen 37°C-on tartjuk 18 órán át. Az (Eb) általános képletű vegyületet azután standard módszerekkel, előnyösen az oldószer lepárlásával, extrakcióval és szűréssel különítjük el.

Ezután az (Eb) általános képletű vegyületet aprotikus oldószerben, előnyösen metilén-dikloridban -20°C és 0°C közötti hőmérsékletre, előnyösen kb. -20°C-ra hűtjük, és standard eljárással észterezzük, azaz az alkoholt legalább stöchiometrikus mennyiségű vagy kb. 100%-os feleslegben vett mezil-kloriddal vagy tozil-kloriddal egy bizonyos ideig, előnyösen kb. 15 percig -20°C-on, majd egy bizonyos ideig, előnyösen 3,5 órán át szobahőmérsékleten reagáltatjuk. Az (Ec) általános képletű vegyületet azután a reakcióelegyből standard eljárásokkal, előnyösen extrakcióval, szűréssel és bepárlással különítjük el.

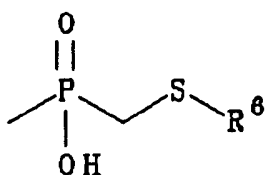
Ezt követően az (Ec) általános képletű vegyületet aprotikus oldószerben, előnyösen dimetil-formamidban egy (Ed) általános képletű vegyület sójával (előnyösen nátrium-

sójával, amelyet az (Ed) általános képletű vegyületből nátrium-hidriddel aprotikus oldószerben, előnyösen dimetil-formamidban állítottunk elő) kb. 16-20 órán át, előnyösen kb. 18 órán át, kezdetben kb. 0°C-on és azután lassan környezetire emelt hőmérsékleten reagáltatjuk. A kapott (Ee) általános képletű vegyületet a reakcióelegyből standard eljárásokkal, így extrakcióval, bepárlással és gyors kromatográfiás eljárással különítjük el.

Az (Ee) általános képletű vegyületet ezt követően bázikus körülmények között, előnyösen nátrium-hidroxid jelenlétében hidrolizáljuk, így (E) általános képletű vegyületet kapunk, amelyet a reakcióelegyből standard módszerekkel különítünk el.

B) (Ia) általános képletű vegyületek előállítás

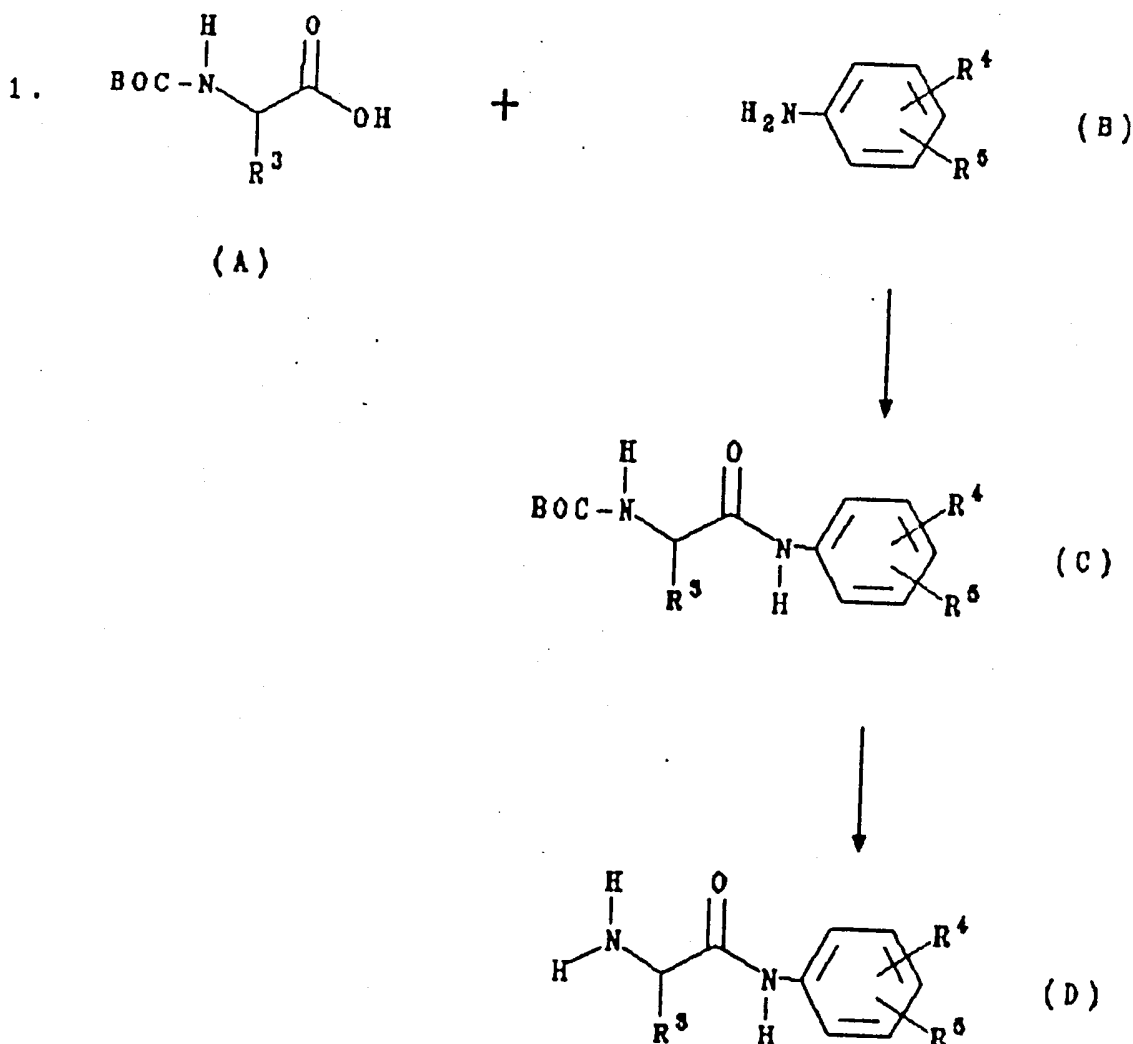
Az (Ia) általános képletű vegyületek olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 jelentése

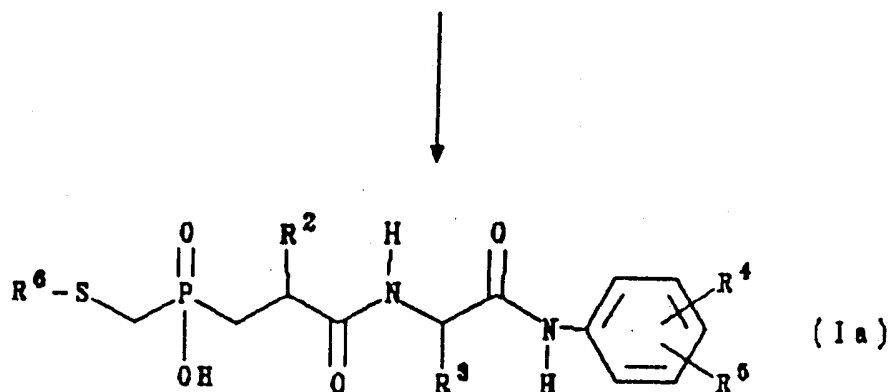
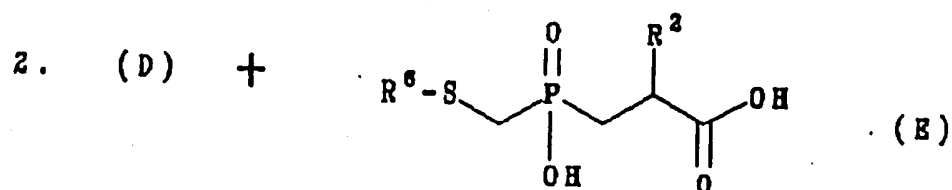


általános képletű csoport, ahol R^6 jelentése adott esetben helyettesített arilcsoport, és az arilcsoport kinol-2-il-, naft-1-il-, naft-2-il-, piridil- vagy fenilcsoport; R^2 jelentése alkilcsoport; R^3 jelentése a bejelentés összefoglalásában megadott; R^4 jelentése a bejelentés összefoglalásában megadott; és R^5 jelentése hidrogénatom. Az (Ia) általános képletű vegyületeket az alábbiakban, a 2.

reakcióvázlaton látható módon állítjuk elő, ahol R^2 jelentése alkilcsoport; R^3 jelentése a bejelentés összefoglalásában megadott; R^4 jelentése a bejelentés összefoglalásában megadott; R^5 jelentése hidrogénatom; R^6 jelentése a fenti, és BOC jelentése terc-butoxi-karbonil-csoport.

2. reakcióvázlat





Az (A) általános képletű N-védett aminosavak és a (B) általános képletű vegyületek a kereskedelembe kaphatók, vagy a szakember által ismert eljárásokkal előállíthatók. Az (E) általános képletű vegyületeket fentebb, az A) szakaszban leírt módon kapjuk.

Általában az (Ia) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy először egy (A) általános képletű vegyületet egy (B) általános képletű vegyülettel standard amidkapcsolási körülmények között kapcsolunk, így (C) általános képletű vegyületet kapunk. Például egy (A) általános képletű vegyület hideg (0-5°C-os) oldatához feleslegben vett N-hidroxi-benzotriazol-t dimetil-formamidban, majd feleslegben vett EDCI-t adunk. A keletkezett oldatot kb. 1 és kb. 2 óra közötti ideig, előnyösen kb. 1 órán át 0-5°C-on, előnyösen 0°C-on keverjük. A hideg oldathoz azután ekvimoláris mennyiségben (B) általános képletű vegyületet adunk bázis,

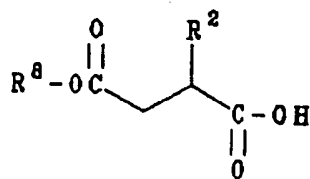
előnyösen dimetil-amino-piridin jelenlétében. A képződött elegyet 12-24 órán át, előnyösen 24 órán át keverjük szobahőmérsékleten, előnyösen 25°C-on. Ezt követően (C) általános képletű vegyületet a reakcióelegyből a peptidkémia területén szokásos standard eljárásokkal, például bepárlással, extrakcióval, oszlopkromatográfiás eljárással és/vagy HPLC eljárással különítjük el.

A (C) általános képletű vegyületről az amino-védőcsoportot ezután enyhe savas körülmények között, előnyösen trifluor-ecetsav jelenlétében távolítjuk el, így (D) általános képletű vegyületet kapunk.

Az így előállított (D) általános képletű vegyületet ezt követően egy (E) általános képletű vegyülettel kapcsoljuk standard peptidkapcsolási körülmények között. Például a (D) általános képletű vegyület hideg (0-5°C-os, előnyösen 0°C-os), közömbös oldószerrel, előnyösen tetrahidrofuránnal készült oldatához 1,1'-karbonil-diimidazolt adunk. A képződött elegyet 60-90 percig, előnyösen 75 percig 0-5°C-on, előnyösen 0°C-on keverjük, majd egy (E) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk 12-17, előnyösen kb. 15 órán át. A keletkezett (Ia) általános képletű vegyületet a reakcióelegyből a peptidkémiaiában szokásos standard módszerekkel, például extrakcióval és fordított fázisú HPLC eljárással különítjük el.

C) (F) általános képletű vegyületek előállítása

Az (F) általános képletű vegyületek:



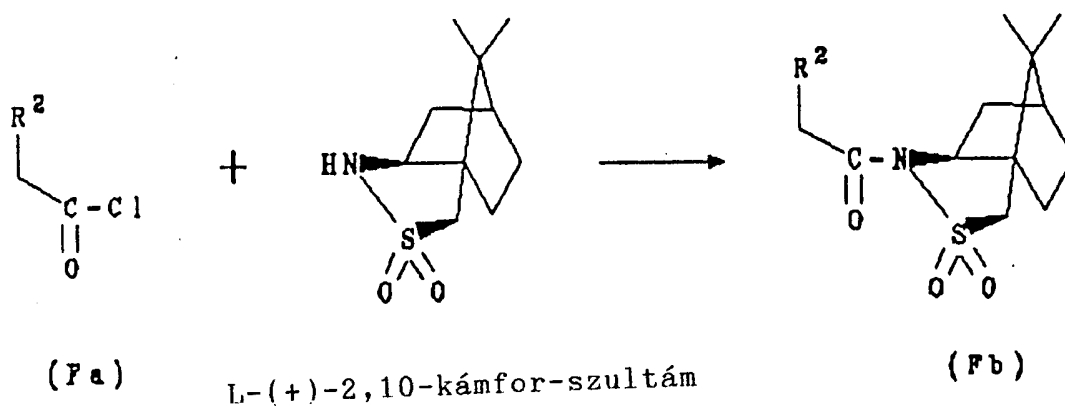
(F)

amelyekben R^2 jelentése a bejelentés összefoglalásában megadott és R^8 jelentése terc-butil-csoport, az (I) általános képletű vegyületek előállításának közbenső termékei, és a következő, 3. reakcióvázlat szerint állíthatók elő, ahol a képletekben R^2 jelentése a bejelentés összefoglalásában megadott, és R^8 jelentése terc-butil-csoport.

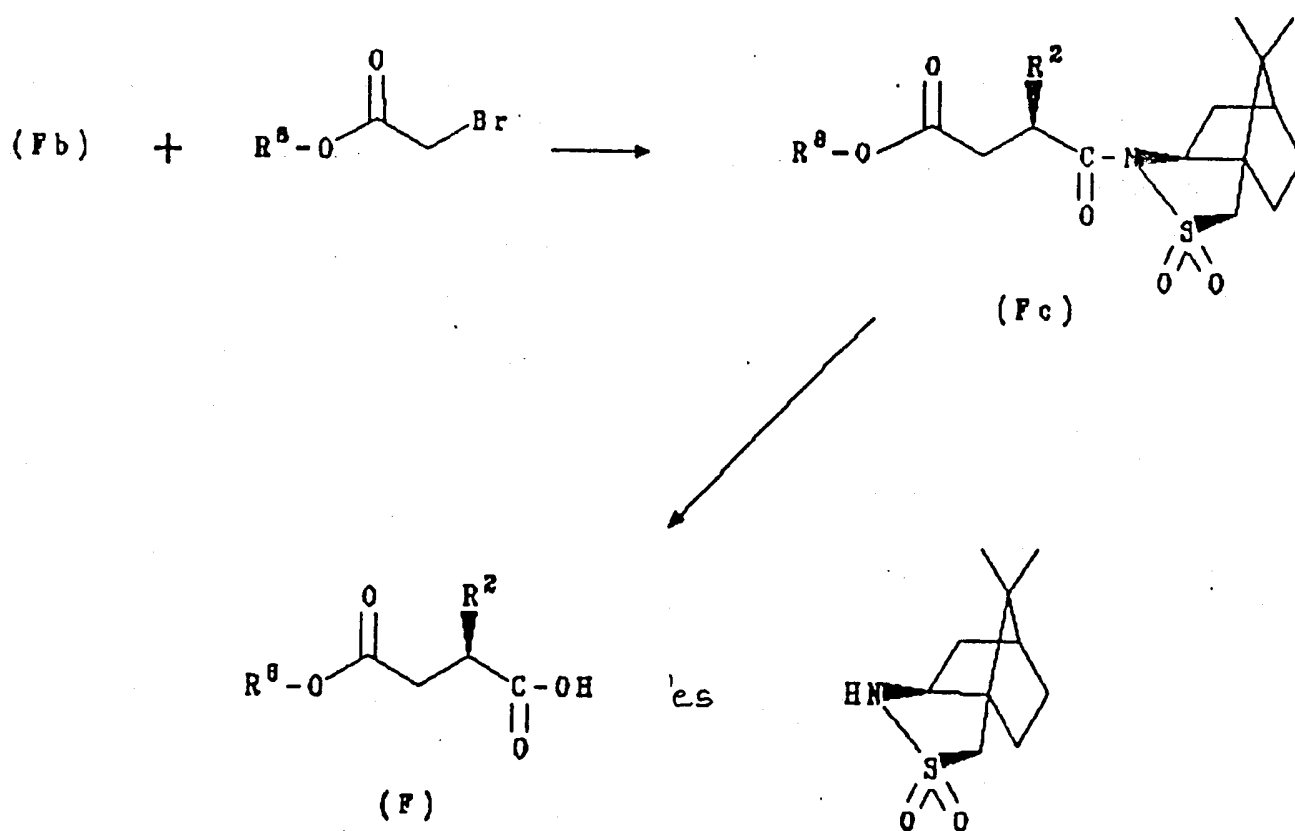
Hasonlóképpen, de a D-(-)-2,10-kámfor-szultámot L-(+)-2,10-kámfor-szultámmal helyettesítve, a megfelelő, (S)-konfigurációjú sztereoizomerhez jutunk.

Az (Fa) általános képletű vegyületek a kereskedelemben kaphatók, vagy a szakember számára ismert eljárásokkal, például az alábbiakban, a 11. példában leírt módon állíthatók elő. Az L-(+)-2,10-kámfor-szultám és a D-(-)-2,10-kámfor-szultám a kereskedelmében, például az Aldrich Chemical Company cégtől (Milwaukee, Wisconsin, USA) beszerezhető.

3. reakcióvázlat



3. reakcióvázlat (folytatás)



L-(+)-2,10-kámfor-szultám

Általában az (F) általános képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy először egy (Fa) általános képletű vegyületet L-(+)-2,10-kámfor-szultámmal kondenzálunk, ekkor (Fb) általános képletű vegyületet kapunk. Az anion generálására NaHMDS-t használunk, majd a reakciót terc-butil-bróm-acetát hozzáadásával leállítjuk, ekkor a megfelelő (Q) általános képletű észter képződik. A kámforcsoportot bázikus körülmények között eltávolítjuk, így az (F) általános képletű vegyület egyik sztereoizomerjét kapjuk, amelyben az a szénatom, amelyhez az R^2 helyettesítő kapcsolódik, (R)-konfigurációjú.

D) (Ib), (Ic), (Id) és (Ie) általános képletű vegyületek előállítás

Az (Ib) általános képletű vegyületek olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 jelentése alkoxi-karbonil- vagy aralkoxi-karbonil-csoport; és R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a bejelentés összefoglalásában megadott.

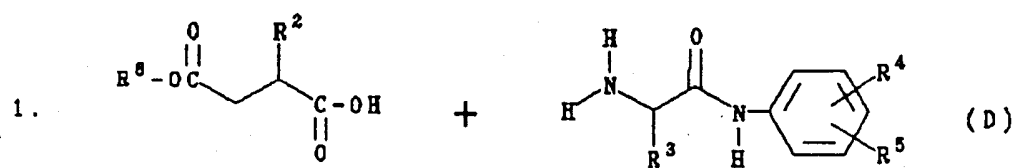
Az (Ic) általános képletű vegyületek olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 jelentése karboxil-csoport; és R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a bejelentés összefoglalásában megadott.

Az (Id) általános képletű vegyületek olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 jelentése benzil-oxi-karbamoil-csoport; és R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a bejelentés összefoglalásában megadott.

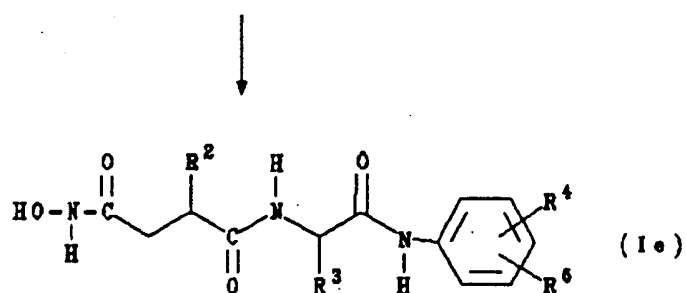
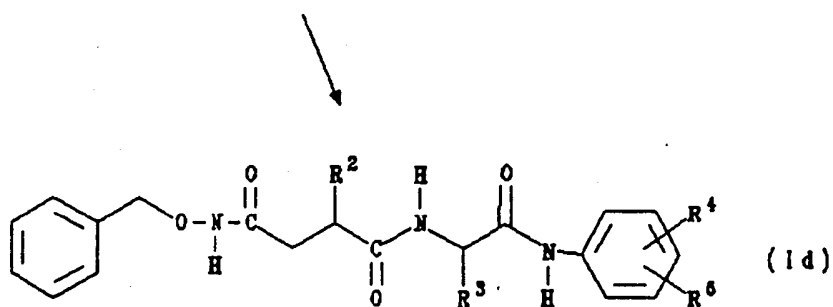
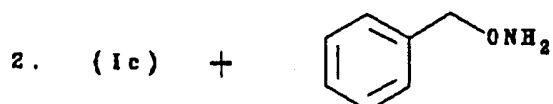
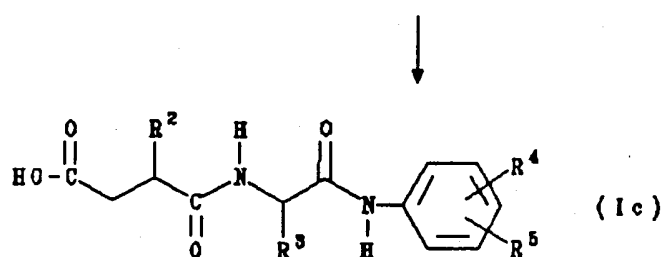
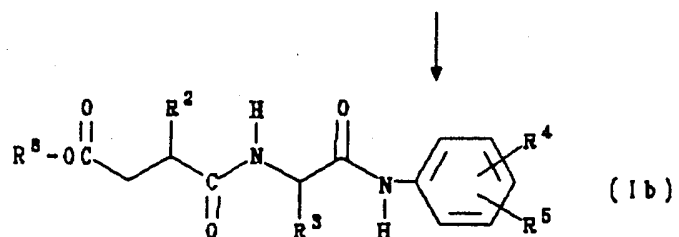
Az (Ie) általános képletű vegyületek olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 jelentése hidroxikarbamoil-csoport; és R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a bejelentés összefoglalásában megadott.

Az (Ib), (Ic), (Id) és (Ie) általános képletű vegyületeket a következő, 4. reakcióvázlaton bemutatott módon állítjuk elő, ahol a képletekben R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a bejelentés összefoglalásában megadott; és R^8 jelentése terc-butil-csoport.

4. reakcióvázlat



(F)



Az (F) általános képletű vegyületeket a C) szakaszban bemutatott módon állítjuk elő.

A (D) általános képletű vegyületeket a fenti B) szakaszban leírt módon állítjuk elő.

Az O-benzil-hidroxil-amin a kereskedelembe kapható, például hidroklorid só formájában az Aldrich Chemical Co. cégtől beszerezhető.

Általában az (Ib), (Ic), (Id) és (Ie) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy először egy (F) általános képletű vegyületet standard amidkapcsolási körülmények között egy (D) általános képletű vegyülettel kapcsolunk, így (Ib) általános képletű vegyület képződik. Például egy (F) általános képletű vegyület aprotikus oldószerrel, előnyösen dimetil-formamiddal készült oldatához, amely kis moláris feleslegben vett HOBT-t tartalmaz, moláris feleslegben vett EDCI-t adunk. A képződött elegyet kb. 1 és kb. 2 óra közötti ideig, előnyösen kb. 1 órán át 0-5°C-on, előnyösen 0°C-on keverjük. A hideg oldathoz ezután egy (D) általános képletű vegyület ekvimoláris mennyiségét adjuk bázis, előnyösen dimetil-amino-piridin jelenlétében. A képződött elegyet ezután 12-24 órán át, előnyösen kb. 24 órán át keverjük szobahőmérsékleten, előnyösen kb. 25°C-on. Az (Ib) általános képletű vegyületet azután a reakcióelegyből a peptidkémiai szokásos standard módszerekkel, például az oldószer lepárlásával, extrakcióval, gyors kromatográfiás eljárással és/vagy HPLC eljárással különítjük el.

Az (Ib) általános képletű vegyületet ezt követően eny-

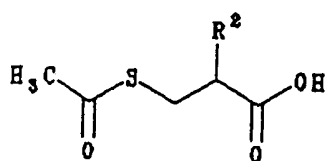
hén savas körülmények között, előnyösen trifluor-ecetsavval hidrolizáljuk, így (Ic) általános képletű vegyületet kapunk.

A képződött (Ic) általános képletű vegyületet azután O-benzil-hidroxil-aminnal reagáltatjuk standard amidkapcsolási körülmények között, így (Id) általános képletű vegyületet kapunk. Például egy (Ic) általános képletű vegyület és HOBt közömbös oldószerrel, előnyösen dimetil-formamiddal készült hideg (0-5°C-os) oldatához feleslegben vett mennyiségű EDCI-t adunk. A képződött elegyet kb. 30 perc és 1 óra közötti ideig 0-5°C-on, előnyösen 0°C-on keverjük, majd O-benzil-hidroxil-amin ekvimoláris mennyiségét adjuk hozzá. A reakcióelegyet egy éjszakán át hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezután az (Id) általános képletű vegyületet a reakcióelegyből a szokásos módszerekkel, például extrakcióval és gyors kromatográfiás eljárással különítjük el.

Az (Id) általános képletű vegyületről a hidroxil-védőcsoportot (benzilcsoportot) katalitikus hidrogénezéssel, szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében távolítjuk el, így (Ie) általános képletű vegyületet kapunk.

E) (G) általános képletű vegyületek előállítás

A (G) általános képletű vegyületek:

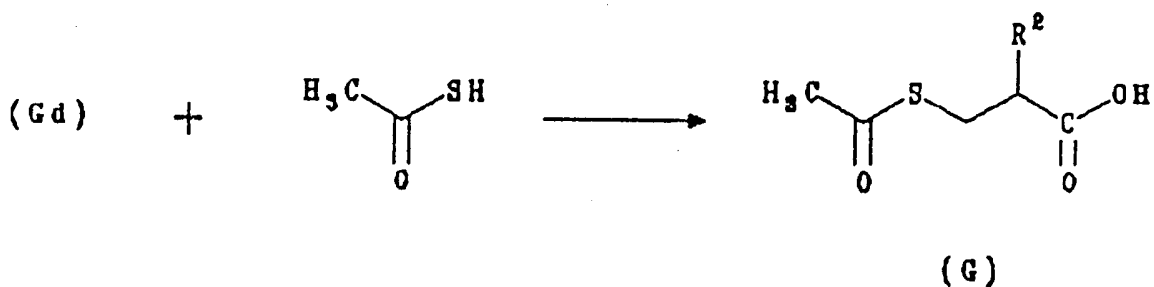
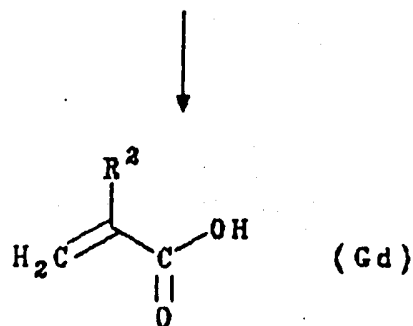
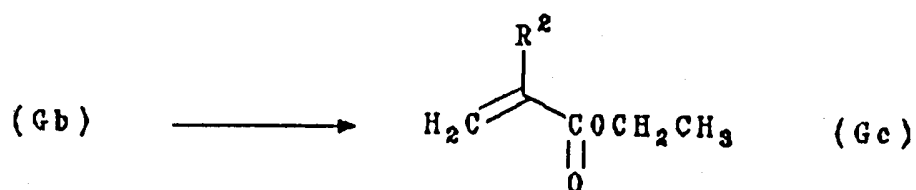
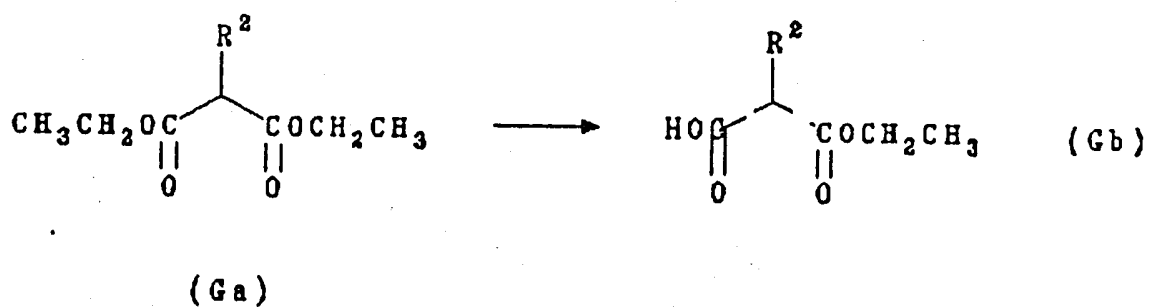


(G)

ahol a képletben R^2 jelentése a bejelentés összefoglalásában

megadott, az (I) általános képletű vegyületek előállításának
közbenső termékei. A (G) általános képletű vegyületeket a
következő, 5. reakcióvázlat szerint állítjuk elő, a képle-
tekben R^2 jelentése a bejelentés összefoglalásában megadott.

5. reakcióvázlat.



A (Ga) általános képletű vegyületek és a tioecetsav a kereskedelemben hozzáférhető, például a TCI American Organic Chemicals és az Aldrich Chemical Company cégektől beszerezhetők.

Általában egy (G) általános képletű vegyületet úgy állítunk elő, hogy először egy (Ga) általános képletű vegyületet ekvimoláris bázissal, például kálium-hidroxiddal hidrolizálunk, így (Gb) általános képletű vegyületet kapunk. A (Gb) általános képletű vegyületet ezután bázikus körülmények között, például trietil-amin jelenlétében 0-5°C-on, előnyösen 0°C-on deprotonáljuk, és azután formaldehiddel reagáltatjuk, majd vizes bázissal, előnyösen kálium-karbonáttal kezeljük, így (Gc) általános képletű vegyületet kapunk, amelyet a reakcióelegyből standard módszerekkel különítünk el.

A (Gc) általános képletű vegyületet ezután bázikus körülmények között, előnyösen lítium-hidroxid jelenlétében hidrolizáljuk, így (Gd) általános képletű vegyületet kapunk. A (Gd) általános képletű vegyületet moláris feleslegben vett tioecetsavval 90-100°C-on, előnyösen 95°C-on, közömbös atmoszférában reagáltatjuk. Ezt követően a (G) általános képletű vegyületet a reakcióelegyből standard módszerekkel, például extrakcióval és bepárlással különítjük el.

F) (If) és (Ig) általános képletű vegyületek előállítás

Az (If) általános képletű vegyületek olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 jelentése acetyl-tio-csoport; és R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a bejelentés

összefoglalásában megadott.

Az (Ig) általános képletű vegyületek olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 jelentése merkaptocsoport; és R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a bejelentés összefoglalásában megadott.

Az (If) és (Ig) általános képletű vegyületeket a következő, 6. reakcióvázlat szerint állítjuk elő, a képletekben R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a bejelentés összefoglalásában megadott.

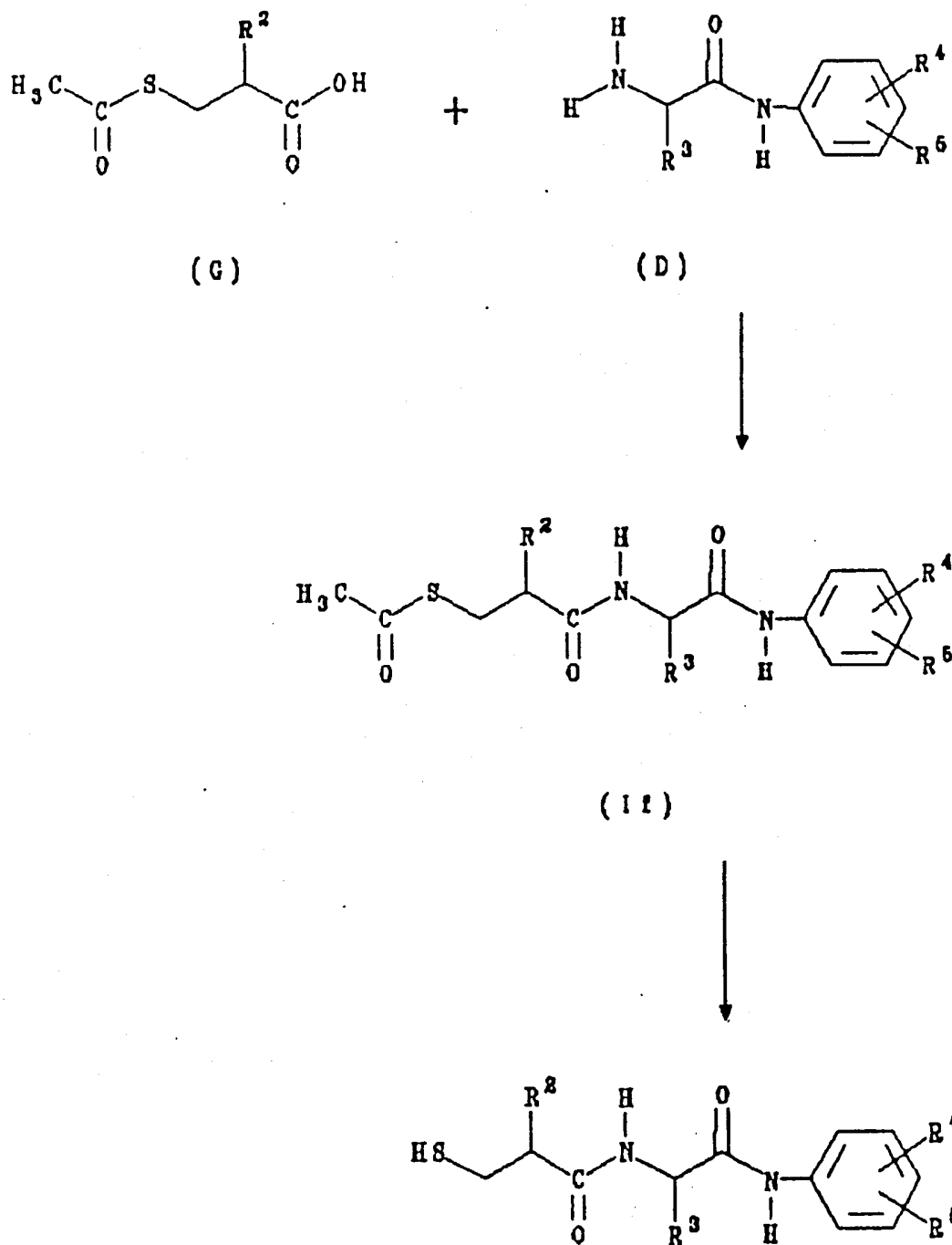
A (D) általános képletű vegyületeket a fenti B) szakaszban leírtak szerint állítjuk elő.

A (G) általános képletű vegyületeket a fenti (G) szakaszban leírtak szerint állítjuk elő.

Általában az (If) és (Ig) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy először egy (G) általános képletű vegyületet standard amidkapcsolási körülmények között egy (D) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, így (If) általános képletű vegyületet kapunk. Például egy (G) általános képletű vegyület és HOBt aprotikus oldószerrel, előnyösen dimetil-formamiddal készült oldatához moláris feleslegben EDCI-t adunk. A keletkezett elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A képződött (If) általános képletű vegyületet ezután a reakcióelegyből standard eljárásokkal, például az oldószer lepárlásával, extrakcióval és gyors kromatográfiás eljárással különítjük el. Az (If) általános képletű vegyületet bázikus körülmények között, előnyösen protikus oldószerben, így metanolban ammónium-

-hidroxid jelenlétében hidrolizáljuk, így (I_g) általános képletű vegyületet kapunk.

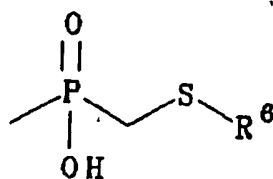
6. reakcióvázlat



Emellett, minden olyan (I) általános képletű vegyület, amely szabad sav vagy szabad bázis formájában létezik, a megfelelő szervetlen vagy szerves bázissal vagy a megfelelő szervetlen vagy szerves savval gyógyászatilag elfogadható sóvá alakítható. Az (I) általános képletű vegyületek sói szabad savvá vagy szabad bázissá vagy egy másik sóvá alakíthatók.

Összefoglalva, az (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If) és (Ig) általános képletű vegyületeket, amelyek mindegyike (I) általános képletű vegyület, a következőképpen állítjuk elő:

1. egy (D) általános képletű vegyületet, amelyben R^3 és R^4 jelentése a bejelentés összefoglalásában megadott; és R^5 jelentése hidrogénatom; egy (E) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, amelyben R^6 jelentése adott esetben helyettesített arilcsoport, és az arilcsoport kinol-2-il-, naft-1-il-, naft-2-il-, piridil- vagy fenilcsoport; és R^2 jelentése alkilcsoport, így olyan (Ia) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^1 jelentése



általános képletű csoport, ahol R^6 jelentése az (E) általános képletű vegyületre megadott; és R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a (D) és (E) általános képletű vegyületekre fentebb megadott; vagy

2. egy (F) általános képletű vegyületet, amelyben R^2 jelentése a bejelentés összefoglalásában megadott; és R^8

jelentése alkil- vagy benzilcsoport; egy (D) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben R^3 , R^4 és R^5 jelentése a bejelentés összefoglalásában megadott; így (Ib) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^1 jelentése alkoxi-karbonil- vagy aralkoxi-karbonil-csoport; és R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és R^8 jelentése az (F) vagy (D) általános képletű vegyületekre fentebb megadott; vagy

3. egy (Ib) általános képletű vegyületet reagáltatunk, amelyben R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a bejelentés összefoglalásában megadott; és R^8 jelentése alkil- vagy benzilcsoport; így (Ic) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^1 jelentése karboxilcsoport; és R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése fentebb, a bejelentés összefoglalásában megadott; vagy

4. egy (Ic) általános képletű vegyületet, amelyben R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a bejelentés összefoglalásában megadott; O-benzil-hidroxil-aminnal reagáltatunk, így (Id) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^1 jelentése benzil-oxi-karbamoil-csoport, és R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése fentebb, a bejelentés összefoglalásában megadott; vagy

5. egy (Id) általános képletű vegyületet reagáltatunk, amelyben R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése fentebb, a bejelentés összefoglalásában megadott; így (Ie) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^1 jelentése hidroxikarbamoil-csoport; és R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fentebb, a bejelentés összefoglalásában megadott; vagy

6. egy (G) általános képletű vegyületet, amelyben R^2

jelentése fentebb, a bejelentés összefoglalásában megadott, egy (D) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, amelyben R^3 , R^4 és R^5 jelentése fentebb, a bejelentés összefoglalásában megadott; így (If) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^1 jelentése acetyl-tio-csoport; és R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése fentebb, a bejelentés összefoglalásában megadott; vagy

7. egy (If) általános képletű vegyületet reagáltatunk, amelyben R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fentebb, a bejelentés összefoglalásában megadott; így (Ig) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^1 jelentése merkaptocsoport; és R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése fentebb, a bejelentés összefoglalásában megadott.

A következő speciális előállításokat és példákat a találmány gyakorlati alkalmazásához segítségként adjuk, ezek a találmány terjedelmét nem korlátozzák.

1. példa

(Ea) általános képletű vegyületek

A) 8,4 g (0,13 mol) kristályos foszfinsavat 22 ml (0,20 mol) tiszta trietil-ortoformiátban 90 percig szobahőmérsékleten keverünk. Ezután egy kanül segítségével 8 g (0,036 mol) etil-izobutil-akrilát és 4,5 ml (0,036 mol) tetrametil-guanidin kevert oldatába visszük át, amelyet előzőleg 10 percig 0°C-on hűtöttünk. A jégfürdőt eltávolítjuk, és a reakcióelegyet 4 órán át keverjük. Ezután 200 ml dietiléterrel hígítjuk, az oldatot 100 ml 1 n sósavval, 4 x 100 ml

vízzel és 100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert forgó készülékben lepároljuk, így 8,15 g 2-(etoxi-foszfinoil-metil)-4-metil-pentánsav-etil-észtert kapunk enyhén sárga színű olaj alakjában. Tömegspektrum: 349 ($M-H_2O$)⁺.

B) Hasonlóképpen állítjuk elő a következő (Ea) általános képletű vegyületeket:

2-(etoxi-foszfinoil-metil)-5-fenil-pentánsav-etil-
-észter;

2-(etoxi-foszfinoil-metil)-4-fenil-butánsav-etil-
-észter;

2-(etoxi-foszfinoil-metil)-3-fenil-propánsav-etil-
-észter;

2-(etoxi-foszfinoil-metil)-3-ciklohexil-propánsav-
-etil-észter; és

2-(etoxi-foszfinoil-metil)-pentánsav-etil-észter.

2. példa

(Eb) általános képletű vegyületek

A) 26 g nyers 2-(etoxi-foszfinoil-metil)-4-metil-pentánsav-etil-észtert 600 ml tetrahidrofurán:metilén-diklorid = 50:50 térfogatarányú elegyben oldunk. Az oldatot 0°C-ra hűtjük, és 32 ml N,N-diizopropil-etil-amint és 90,8 ml bisz(trimetil-szilil)-acetamidot adunk hozzá. A képződött elegyet 20 percig keverjük, majd 5,5 g paraformaldehid hozzáadása után az oldatot szobahőmérsékletre melegítjük, és 18 órán át 37°C-on tartjuk. Az oldószert lepárlással el-

távolítjuk, és a visszamaradó olajat 200 ml etil-acetátban oldjuk. Az oldatot 2 x 50 ml 1 n sósavval, azután 2 x 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Ily módon 19,3 g 2-[(etoxi)-(hidroxi-metil)-foszfinoil-metil]-4-metil-pentánsav-etil-észtert kapunk halványsárga olaj alakjában. Tömegspektrum: 281,2 (MH^+).

B) Hasonlóképpen állítjuk elő a következő (Eb) általános képletű vegyületeket:

2-[(etoxi)(hidroxi-metil)-foszfinoil-metil]-5-fenil-pentánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(hidroxi-metil)-foszfinoil-metil]-4-fenil-butánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(hidroxi-metil)-foszfinoil-metil]-3-fenil-propánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(hidroxi-metil)-foszfinoil-metil]-3-ciklohexil-propánsav-etil-észter; és

2-[(etoxi)(hidroxi-metil)-foszfinoil-metil]-pentánsav-etil-észter.

3. példa

(Ec) általános képletű vegyületek

A) 5 g 2-[(etoxi)(hidroxi-metil)-foszfinoil-metil]-4-metil-pentánsav-etil-észtert 20 ml metilén-dikloridban, kettősfalú edényben oldunk. Az oldatot $-20^{\circ}C$ -ra hűtjük és 1,5 ml metánszulfonil-kloridot és 3,0 ml trietil-amint csepegtetünk hozzá. 15 perc eltelte után a fürdőt eltávolítjuk, és

a reakcióelegyet szobahőmérsékleten hagyjuk állni 3,5 órán át. Mindegyik oldatot ezután 10 ml hideg 2%-os sósavval, 10 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 10 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így 12,8 g (egyesített hozam) 2-[(etoxi)(metánszulfonil-oxi-metil)-foszfinoil-metil]-4-metil-pentánsav-etil-észtert kapunk.

B) Hasonlóképpen, azonban a metánszulfonil-kloridot p-toluolszulfonil-kloriddal helyettesítve 2-[(etoxi)(toluolszulfonil-oxi-metil)-foszfinoil-metil]-4-metil-pentánsav-etil-észtert kapunk.

C) Hasonlóképpen állítjuk elő a következő (Ec) általános képletű vegyületeket:

2-[(etoxi)(metánszulfonil-oxi-metil)-foszfinoil-metil]-5-fenil-pentánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(metánszulfonil-oxi-metil)-foszfinoil-metil]-4-fenil-butánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(metánszulfonil-oxi-metil)-foszfinoil-metil]-3-fenil-propánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(metánszulfonil-oxi-metil)-foszfinoil-metil]-3-ciklohexil-propánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(metánszulfonil-oxi-metil)-foszfinoil-metil]-pentánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(p-toluolszulfonil-oxi-metil)-foszfinoil-metil]-5-fenil-pentánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(p-toluolszulfonil-oxi-metil)-foszfinoil-metil]-4-fenil-butánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(p-toluolszulfonil-oxi-metil)-foszfinoil-metil]-3-fenil-propánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(p-toluolszulfonil-oxi-metil)-foszfinoil-metil]-3-ciklohexil-propánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(p-toluolszulfonil-oxi-metil)-foszfinoil-metil]-pentánsav-etil-észter.

4. példa

(Ee) általános képletű vegyületek

1,52 g 60%-os nátrium-hidridet és 6 g 2-kinolin-tiólt 50 ml dimetil-formamidban 0°C-on keverünk. Amikor a kezdeti hidrogénfejlődés csökken, az elegyet szobahőmérsékleten keverjük 2,5 órán át. Ezután 0°C-ra hűtjük, és egy kanülön keresztül, 10 ml dimetil-formamidban 12,8 g 2-[(etoxi)-(metánszulfonil-oxi-metil)-foszfinoil-metil]-4-metil-pentánsav-etil-észtert adunk hozzá. A képződött elegyet 18 órán át keverjük, miközben lassan szobahőmérsékletre melegítjük. Ezután a dimetil-formamidot lepárlással eltávolítjuk, a maradékot 50 ml etil-acetátban oldjuk, és az oldatot 2 x 50 ml vízzel, majd 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Sárga félszilárd anyag marad vissza, amelyet gyors kromatográfiás eljárással tisztítunk, eluálószerként 10% etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. Ily módon 10 g 2-[(etoxi)-(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfinoil-metil]-4-metil-pentánsav-etil-észtert kapunk; $R_f = 0,35$ (80% etil-acetátot tartalmazó hexánban); tömegspektrum: 424,1 (MH^+).

B) Hasonlóképpen, de a 2-kinolin-tiólt 1-naftalin-tiól-
lal, 2-naftalin-tióllal vagy tiofenollal helyettesítve a
következő (Ee) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

2-[(etoxi)(naft-1-il-tio-metil)-foszfinoil-metil]-4-
-metil-pentánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(naft-2-il-tio-metil)-foszfinoil-metil]-4-
-metil-pentánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(fenil-tio-metil)-foszfinoil-metil]-4-metil-
-pentánsav-etil-észter.

C) Hasonlóképpen állítjuk elő a következő (Ea) általá-
nos képletű vegyületeket:

2-[(etoxi)(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-5-fenil-pentánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-4-fenil-butánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-3-fenil-propánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-3-ciklohexil-propánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-pentánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(naft-1-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-5-fenil-pentánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(naft-1-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-4-fenil-butánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(naft-1-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-3-fenil-propánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(naft-1-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-3-ciklohexil-propánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(naft-1-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-pentánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(naft-2-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-5-fenil-pentánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(naft-2-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-4-fenil-butánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(naft-2-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-3-fenil-propánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(naft-2-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-3-ciklohexil-propánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(naft-2-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-pentánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(fenil-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-5-fenil-pentánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(fenil-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-4-fenil-butánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(fenil-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-3-fenil-propánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(fenil-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-3-ciklohexil-propánsav-etil-észter;

2-[(etoxi)(fenil-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-pentánsav-etil-észter.

5. példa

(E) általános képletű vegyületek

A) 4,5 g 2-[(etoxi)(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfinoil-metil]-4-metil-pentánsav-etil-észtert 100 ml tetrahidrofuránban oldunk, és az oldathoz 12,5 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk annyi metanollal, hogy az oldat homogén né váljon. 18 óra eltelte után a tetrahidrofuránt lepárlással eltávolítjuk, a maradékot 50 ml vízzel hígítjuk, és 50 ml etil-acetáttal mossuk. A vizes fázist ezután pH 4-re savanyítjuk, és a terméket 2 x 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist 20 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Ily módon 3,8 g 2-[(hidroxi)(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfinoil-metil]-4-metil-pentánsavat kapunk sárga olaj formájában, tömegspektrum: 368 (MH⁺).

B) Hasonlóképpen állítjuk elő a következő (E) általános képletű vegyületeket:

2-[(hidroxi)(naft-1-il-tio-metil)-foszfinoil-metil]-4-metil-pentánsav;

2-[(hidroxi)(naft-2-il-tio-metil)-foszfinoil-metil]-4-metil-pentánsav;

2-[(hidroxi)(fenil-tio-metil)-foszfinoil-metil]-4-metil-pentánsav.

C) Hasonlóképpen állítjuk elő a következő (E) általános képletű vegyületeket:

2-[(hidroxi)(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfinoil-metil]-5-fenil-pentánsav;

2-[(hidroxi)(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfinoil-metil]-4-fenil-butánsav;

2-[(hidroxi)(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-3-fenil-propánsav;

2-[(hidroxi)(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-3-ciklohexil-propánsav;

2-[(hidroxi)(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-pentánsav;

2-[(hidroxi)(naft-1-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-5-fenil-pentánsav;

2-[(hidroxi)(naft-1-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-4-fenil-butánsav;

2-[(hidroxi)(naft-1-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-3-fenil-propánsav;

2-[(hidroxi)(naft-1-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-3-ciklohexil-propánsav;

2-[(hidroxi)(naft-1-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-pentánsav;

2-[(hidroxi)(naft-2-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-5-fenil-pentánsav;

2-[(hidroxi)(naft-2-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-4-fenil-butánsav;

2-[(hidroxi)(naft-2-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-3-fenil-propánsav;

2-[(hidroxi)(naft-2-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-3-ciklohexil-propánsav;

2-[(hidroxi)(naft-2-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-pentánsav;

2-[(hidroxi)(fenil-tio-metil)-foszfinoil-

-metil]-5-fenil-pentánsav;

2-[(hidroxi)(fenil-tio-metil)-foszfinoil-

-metil]-4-fenil-butánsav;

2-[(hidroxi)(fenil-tio-metil)-foszfinoil-

-metil]-3-fenil-propánsav;

2-[(hidroxi)(fenil-tio-metil)-foszfinoil-

metil]-3-ciklohexil-propánsav;

2-[(hidroxi)(fenil-tio-metil)-foszfinoil-

-metil]-pentánsav.

6. példa

(E) általános képletű vegyületek rezolválása

5,3 g 2-[(hidroxi)(kinolin-2-il- tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-4-metil-pentánsavat 50 ml abszolút etanolban oldunk,
és az oldathoz 4,2 g (-)-kinchonidint adunk. Az elegyet
szobahőmérsékleten tartjuk, és 30 perc eltelte után a só
kiválása megkezdődik. A lombikot fóliával letakarjuk, és 2
napon át állni hagyjuk. A sót azután szívatással kiszűrjük,
és a szűrletet bepárolva sárga habot kapunk. A sót és a
szűrletet külön-külön 100-100 ml etil-acetátban oldjuk, és
1%-os sósavval többször mossuk a kinchonidin eltávolítására,
miközben a pH-t 4-es értéken tartjuk. Mindkét oldatot magné-
zium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. Az egyik sztereo-
izomerből 2,4 g-ot kapunk, amelynek forgatási értéke $[\alpha]_D^{24}$
= +10,68° (9,73 mg/2 ml metanol), a másik sztereoizomerből
2,5 g-ot kapunk, amelynek forgatási értéke $[\alpha]_D^{24}$ = -8,70°
(9,88 mg/2 ml metanol).

7. példa

(B) általános képletű vegyületek

A) 4,0 g (17 mmol) 4-acetamido-benzolszulfonil-klorid 40 ml metilén-dikloriddal készült, hideg (0°C-os) szuszpenziójához 1,7 ml (20 mmol) piridint és 209 mg (1,7 mmol) dimetil-amino-piridint adunk. Tiszta oldat képződik. Ebbe az oldatba 1 órán át 0°C-on vízmentes metil-amint buborékoltatunk, és azután az oldatot 2 órán át 25°C-on keverjük. Ezt követően az oldatot 3 x 15 ml 1 mólos nátrium-hidroxid-oldattal extraháljuk, az extraktumokat egyesítjük és 0°C-on 3 mólos sósavval pH 6-ra savanyítjuk. A terméket, amely pelyhes fehér kristályok alakjában válik ki, kiszűrjük, és hideg vízzel mossuk. Így 3,2 g (82%) 4-acetamido-N-metil-benzolszulfonamidot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOH) δ 2,35 (s, 3H); 2,70 (s, 3H); 7,96 (s, 4H).

B) 3,2 g (14 mmol) 4-acetamido-N-metil-benzolszulfonamid és 100 ml 1 mólos sósav elegyét argon alatt 3 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az elegyet 25°C-ra hűtjük, 10 ml metilén-dikloridot adunk hozzá, és a vizes fázist 0°C-on 1 mólos nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítjük. A vizes fázist elválasztjuk, és 2 x 25 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 10 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Így 1,5 g (58%) színtelen szilárd anyag formájában olyan (B) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^4 jelentése N-metil-szulfonamidocsoport.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOH) δ 2,46 (s, 3H); 6,67-6,72 (AA¹XX¹ AA¹ része, 2H); 7,48-7,52 (AA¹XX¹ XX¹ része, 2H).

8. példa

(C) általános képletű vegyületek

A) 1,4 g (6,3 mmol) N-(terc-butoxi-karbonil)-L-leucin és 1,5 g (9,8 mmol) HOBT 30 ml dimetil-formamiddal készült, hideg (0°C-os) oldatához részletekben 2,5 g (14 mmol) EDCI-t adunk. Az elegyet 0°C-on 1 órán át keverjük, majd a képződött oldathoz 1,09 ml (6,8 mmol) 4-amino-benzoesav-metil-észtert és 0,32 g (2,6 mmol) dimetil-amino-piridint adunk. A keverést 24 órán át 25°C-on folytatjuk, és azután a dimetil-formamidot vákuumban eltávolítjuk. A maradékot metilén-dikloridban oldjuk, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, két alkalommal 1 mólós sósavval és végül telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. Ezután nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyers termék marad vissza, amelyet szilícium-dioxidon 20% etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva kromatográfiásan tisztítunk. Ily módon 1,0 g (85%) N-(terc-butoxi-karbonil)-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamidot kapunk habos szilárd anyagként. Tömegspektrum (FAB): 363 (M-H)⁻.

B) Hasonlóképpen állítjuk elő a következő (C) általános képletű vegyületeket:

N-(terc-butoxi-karbonil)-L-triptofán-N'-(fenil-metil)-
-karboxamid;

N-(terc-butoxi-karbonil)-L-triptofán-N'-fenil-

-karboxamid;

N-(terc-butoxi-karbonil)-L-triptofán-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-(terc-butoxi-karbonil)-L-triptofán-N'-[4-(etoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-(terc-butoxi-karbonil)-L-leucin-N'-[4-(N"-metil-amino-szulfonil)-fenil]-karboxamid;

N-(terc-butoxi-karbonil)-L-alanin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-(terc-butoxi-karbonil)-L-metionin-N'-[4-(metoxi-karbonil-fenil)-karboxamid;

N-(terc-butoxi-karbonil)-L-leucin-N'-[3-(etoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-(terc-butoxi-karbonil)-L-leucin-N'-[2-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-(terc-butoxi-karbonil)-L-leucin-N'-[4-[(1-metil-etil)-oxi-karbonil]-fenil]-karboxamid;

N-(terc-butoxi-karbonil)-L-leucin-N'-[(amino-szulfonil)-fenil]-karboxamid;

N-(terc-butoxi-karbonil)-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil-metil)-fenil]-karboxamid;

N-(terc-butoxi-karbonil)-L-piridin-3-il-alanin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-(terc-butoxi-karbonil)-L-ciklohexil-glicin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-(terc-butoxi-karbonil)-L-izoleucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-(terc-butoxi-karbonil)-L-(O-benzil)-treonin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-(terc-butoxi-karbonil)-L-t-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-(terc-butoxi-karbonil)-L-leucin-N'-(4-ciano-fenil)-karboxamid;

N-(terc-butoxi-karbonil)-L-leucin-N'-{4-{N"-[2-(dimetil-amino)-etil]-karbamoil}-fenil}-karboxamid; és

N-(terc-butoxi-karbonil)-L-leucin-N'-{4-{N"-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbamoil}-fenil}-karboxamid.

C) Hasonlóképpen állítjuk elő a következő (C) általános képletű vegyületeket:

N-(terc-butoxi-karbonil)-L-triptofán-N'-(4-nitro-fenil)-karboxamid;

N-(terc-butoxi-karbonil)-L-triptofán-N'-(4-amino-fenil)-karboxamid;

N-(terc-butoxi-karbonil)-L-leucin-N'-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-karboxamid;

N-(terc-butoxi-karbonil)-L-leucin-N'-[4-(etil-szulfonil)-fenil]-karboxamid; és

N-(terc-butoxi-karbonil)-L-leucin-N'-(4-tetrazolil-fenil)-karboxamid.

9. példa

(D) általános képletű vegyületek

A) 3,4 g (11 mmol) N-(terc-butoxi-karbonil)-L-leucin-N'-fenil-karboxamid 10 ml száraz metilén-dikloriddal ké-

szült, hideg (0°C-os) oldatához 2 ml trifluor-ecetsavat adunk. Az oldatot 6 órán át 25°C-on keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot metilén-diklorid és víz között megosztjuk, és a vizes réteget 0°C-on telített kálium-karbonát-oldattal meglúgosítjuk. A szerves fázist elválasztjuk, és a vizes réteget három alkalommal metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves rétegeket telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Bepárlás után L-leucin-N'-fenil-karboxamidot kapunk.

B) Hasonlóképpen állítjuk elő a következő vegyületeket:

L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

L-triptofán-N'-(fenil-metil)-karboxamid;

L-triptofán-N'-fenil-karboxamid;

L-triptofán-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

L-triptofán-N'-[4-(etoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

L-leucin-N'-[4-(N"-metil-amino-szulfonil)-fenil]-
-karboxamid;

L-alanin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

L-metionin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

L-leucin-N'-[3-(etoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

L-leucin-N'-[2-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

L-leucin-N'-[4-[(1-metil-etil)-oxi-karbonil]-fenil]-
-karboxamid;

L-leucin-N'-[(amino-szulfonil)-fenil]-karboxamid;

L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil-metil)-fenil]-
-karboxamid;

L-piridin-3-il-alanin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-

-karboxamid;

L-spirociklopentil-glicin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-
-fenil]-karboxamid;

L-ciklohexil-glicin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-
-karboxamid;

L-izoleucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

L-(O-benzil)-treonin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-
-karboxamid;

L-t-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

L-leucin-N'-(4-ciano-fenil)-karboxamid;

L-leucin-N'-{4-{N"-[2-(dimetil-amino)-etil]-karbamoil}-
-fenil}-karboxamid; és

L-leucin-N'-{4-{N"-[3-(dimetil-amino)-propil]-
-karbamoil}-fenil}-karboxamid.

C) Hasonlóképpen állítjuk elő a következő (D) általános
képletű vegyületeket:

L-triptofán-N'-(4-nitro-fenil)-karboxamid;

L-triptofán-N'-(4-amino-fenil)-karboxamid;

L-leucin-N'-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-karboxamid;

L-leucin-N'-[4-(etil-szulfonil)-fenil]-karboxamid; és

L-leucin-N'-(4-tetrazolil-fenil)-karboxamid.

10. példa

(Ia) általános képletű vegyületek

A) 0,20 g (0,54 mmol) 2-[(hidroxi)(kinolin-2-il-tio-me-
til)-foszfinoil-metil]-4-metil-pentánsav 6 ml tetrahidro-
furánnal készült, hideg (0°C-os) oldatához 0,12 g (0,7 mmol)

1,1'-karbonil-diimidazolt adunk. Az elegyet 0°C-on 75 percig keverjük, majd 0,22 g (0,62 mmol) L-triptofán-N'-[4-(etoxi-karbonil)-fenil]-karboxamidot adunk hozzá, és a keverést 25°C-on még 15 órán át folytatjuk. Ezután a tetrahidrofuránt lepároljuk, és a maradékot 60 ml etil-acetátban oldjuk. Az oldatot 10 ml vízzel, azután 10 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk. Repárlás után a maradékot fordított fázisú HPLC eljárással tisztítjuk, amelyhez eluálószerként acetonitril és 50 mmólos ammónium-acetát puffer gradienselegyét használjuk. Ily módon 30 mg N-{2-[(hidroxi)(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfinoil-metil]-4-metil-pentanoil-L-triptofán-N'-[4-(etoxi-karbonil)-fenil]-karboxamidot kapunk szürkésfehér szilárd anyagként. Tömegspektrum (FAB): 701 (M-H)⁺ (diasztereomerek keveréke).

B) Hasonlóképpen állítjuk elő a következő (Ia) általános képletű vegyületeket:

N-{2-[(hidroxi)(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfinoil-metil]-4-metil-pentanoil}-L-triptofán-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid; tömegspektrum (FAB): 687 (M+H)⁺;

N-{2-[(hidroxi)(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfinoil-metil]-4-metil-pentanoil}-L-alanin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid, tömegspektrum (FAB): 572 (M+H)⁺;

N-{2-[(hidroxi)(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfinoil-metil]-4-metil-pentanoil}-L-metionin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid, tömegspektrum (FAB): 632 (M+H)⁺;

1. vegyület

N-{2-[(hidroxi)(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfinoil-

-metil]-4-metil-pentanoil}-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-
-fenil]-karboxamid, tömegspektrum (FAB): 614 (M+H)⁺;

N-{2-[(hidroxi)(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-4-metil-pentanoil}-L-leucin-N'-[3-(etoxi-karbonil)-
-fenil]-karboxamid,

¹H-NMR (300 MHz, MeOH) δ 0,73-1,01 (m, 12H); 1,28-2,00
(m, 14H); 2,4-3,61 (m, 2H); 4,27-4,45 (m, 3H); 7,23-7,44 (m,
3H); 7,65-7,98 (m, 6H); 8,29 (s, 0,5H); 8,50 (s, 0,5H);

N-{2-[(hidroxi)(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-4-metil-pentanoil}-L-leucin-N'-[2-(metoxi-karbonil)-
-fenil]-karboxamid,

¹H-NMR (300 MHz, MeOH) δ 0,78-0,99 (m, 13H); 1,3-2,4
(m, 7H); 2,90-3,05 (m, 1H); 3,5-3,75 (m, 2H); 3,89, 3,90,
3,94 (3s, összesen 3H); 4,35-3,50 (m, 1H); 7,05-8,10 (m,
11H); 8,32, 8,55, 8,60 (3d, J = 8,7, 1H);

N-{2-[(hidroxi)(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfinoil-me-
til]-4-metil-pentanoil}-L-leucin-[4-(1,1-dimetil-etoxi-kar-
bonil)-fenil]-karboxamid, tömegspektrum (FAB): 642 (MH)⁺;

N-{2-[(hidroxi)(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-4-metil-pentanoil}-L-leucin-N'-[4-(amino-szulfonil)-
-fenil]-karboxamid,

¹H-NMR (300 MHz, MeOH) δ 0,76 (d, J = 6,5, 3H); 0,81
(d, J = 6,5, 3H); 0,85-1,1 (m, 7H); 1,2-2,1 (m, 7H); 2,92-
2,95 (m, 1H); 3,45-3,70 (m, 2H); 4,35-4,45 (m, 1H); 7,28 (d,
J = 8,7, 1H); 7,45 (t, J = 8,7, 1H); 7,68 (t, J = 8,7, 1H);
7,7-7,8 (m, 3H); 7,87 (d, J = 8,7, 1H); 7,95-8,1 (m, 3H);

N-{2-[(hidroxi)(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfinoil-

-metil]-4-metil-pentanoil}-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-metil]-fenil]-karboxamid, tömegspektrum (FAB): 628 (MH)⁺.

C) Hasonlóképpen állítjuk elő a következő (Ia) általános képletű vegyületeket:

N-{2-[(hidroxi)(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfinoil-metil]-5-fenil-pentanoil}-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-{2-[(hidroxi)(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfinoil-metil]-4-fenil-butanoil}-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-{2-[(hidroxi)(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfinoil-metil]-3-fenil-propanoil}-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-{2-[(hidroxi)(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfinoil-metil]-3-ciklohexil-propanoil}-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-{2-[(hidroxi)(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfinoil-metil]-pentanoil}-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-{2-[(hidroxi)(naft-1-il-tio-metil)-foszfinoil-metil]-5-fenil-pentanoil}-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-{2-[(hidroxi)(naft-1-il-tio-metil)-foszfinoil-metil]-4-fenil-butanoil}-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-{2-[(hidroxi)(naft-1-il-tio-metil)-foszfinoil-metil]-3-fenil-propanoil}-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-

-fenil]-karboxamid;

N-{2-[(hidroxi)(naft-1-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-3-ciklohexil-propanoil}-L-leucin-N'-[4-(metoksi-
-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-{2-[(hidroxi)(naft-1-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-pentanoil}-L-leucin-N'-[4-(metoksi-karbonil)-fenil]-
-karboxamid;

N-{2-[(hidroxi)(naft-2-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-5-fenil-pentanoil}-L-leucin-N'-[4-(metoksi-karbonil)-
-fenil]-karboxamid;

N-{2-[(hidroxi)(naft-2-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-4-fenil-butanoil}-L-leucin-N'-[4-(metoksi-karbonil)-
-fenil]-karboxamid;;

N-{2-[(hidroxi)(naft-2-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-3-fenil-propanoil}-L-leucin-N'-[4-(metoksi-karbonil)-
-fenil]-karboxamid;

N-{2-[(hidroxi)(naft-2-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-3-ciklohexil-propanoil}-L-leucin-N'-[4-(metoksi-
-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-{2-[(hidroxi)(naft-2-il-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-pentanoil}-L-leucin-N'-[4-(metoksi-karbonil)-fenil]-
-karboxamid;

N-{2-[(hidroxi)(fenil-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-5-fenil-pentanoil}-L-leucin-N'-[4-(metoksi-karbonil)-
-fenil]-karboxamid;

N-{2-[(hidroxi)(fenil-tio-metil)-foszfinoil-
-metil]-4-fenil-butanoil}-L-leucin-N'-[4-(metoksi-karbonil)-

-fenil]-karboxamid;

N-{2-[(hidroxi)(fenil-tio-metil)-foszfinoil-metil]-3-fenil-propanoil}-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-{2-[(hidroxi)(fenil-tio-metil)-foszfinoil-metil]-3-ciklohexil-propanoil}-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid; és

N-{2-[(hidroxi)(fenil-tio-metil)-foszfinoil-metil]-pentanoil}-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid.

D) N-{2-[(hidroxi)(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfinoil-metil]-4-metil-pentanoil}-L-triptofán-N'-[4-(etoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid 2 ml tetrahidrofuránnal és 1 ml 1 mólos nátrium-hidroxid-oldattal készült oldatát 24 órán át 25°C-on keverjük. A szerves oldószereket lepároljuk, és a maradékot etil-acetát és víz elegyében oldjuk. A vizes fázist 1 mólos sósavval megsavanyítjuk, és az elválasztott vizes fázist két alkalommal etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves rétegeket telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. Így módon 27 mg N-{2-[(hidroxi)(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfinoil-metil]-4-metil-pentanoil}-L-triptofán-N'-[4-(4-karboxi-fenil)-karboxamidot kapunk sárga por alakjában.

E) Hasonló módon járunk el, azonban 30 mg (0,048 mmol) N-{2-[(hidroxi)(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfinoil-metil]-4-metil-pentanoil}-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamidból indulunk ki, és etil-acetáttal való eldolgo-

zás után 10 mg N-{2-[(hidroxi)(kinolin-2-il-tio-metil)-foszfino-il-metil]-4-metil-pentanoil}-L-leucin-N'-(4-karboxi-fenil)-karboxamidot kapunk félig szilárd anyag alakjában,

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOH) δ 0,81-1,02 (m, 12H); 1,1-2,3 (m, 10H); 2,82-3,00 (m, 1H); 3,49, 3,56 (2s, 2H); 3,5-3,8 (m, 2H); 4,45-4,55 (m, 1H); 7,09 (d, $J = 8,2$, 1H); 7,19 (d, $J = 8,2$, 1H); 7,45 (t, $J = 8,2$, 1H); 7,45-7,6 (m, 3H); 7,65-7,80 (m, 1H); 7,82-7,98 (m, 2H); 8,10-8,20 (m, 1H).

11. példa

(Fa) általános képletű vegyületek

A) 25 g (0,215 mmol) 4-metil-pentánsavhoz 25°C-os vízfürdőben lassan 20,4 ml (1,3 mmol) tionil-kloridot adunk. Az elegyet argon alatt 3 órán át 50°C-on melegítjük (amíg a gázfejlődés megszűnik). A nyers reakcióelegyet környezeti nyomáson desztillálva 25,3 g (87,3%) 4-metil-pentanoil-kloridot kapunk, amely 143°C-on forr.

B) Hasonló módon, azonban a 4-metil-pentánsavat 5 g 5-fenil-pentánsavval helyettesítve, 4,4 g 5-fenil-pentanoil-kloridot állítunk elő színtelen folyadék alakjában, amely 91-93°C-on forr.

12. példa

(Fb) általános képletű vegyületek

A) 836 mg (1,5 ekvivalens) 60%-os nátrium-hidrid 200 ml toluollal készült szuszpenziójához szobahőmérsékleten, argon

alatt 3,0 g (3,9 mmol) L-(+)-2,10-kámfor-szultámot adunk részletekben. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át élénken keverjük. Ezután az oldathoz 0°C-on óvatosan 4-metil-pentanoil-kloridot csepegtetünk. A reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 10 ml víz hozzáadásával megbontjuk, és 70 ml dietil-éterrel hígítjuk. Az elegyet először 2 x 50 ml 0,5 n sósavval, majd 3 x 50 ml 5%-os kálium-karbonát-oldattal, végül 1 x 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves réteget magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiásan, etil-acetát és petroléter 1:6 térfogatarányú elegyével eluálva tisztítjuk, így 3,39 g (78%) N-(4-metil-pentanoil)-L-(+)-2,10-kámfor-szultámot kapunk.

B) Hasonló módon, azonban a 4-metil-pentanoil-kloridot a megfelelő kloriddal helyettesítve, a következő (Fb) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

N-(3-fenil-propanoil)-L-(+)-2,10-kámfor-szultám, tömegspektrum: 347 (M^+);

N-(5-fenil-pentanoil)-L-(+)-2,10-kámfor-szultám, tömegspektrum: 375 M^+ ;

N-pentanoil-L-(+)-2,10-kámfor-szultám, tömegspektrum: 300 ($M+H$) $^+$.

13. példa

(Fc) általános képletű vegyületek

A) 3,39 g (10,8 mmol) N-(4-metil-pentanoil)-L-(+)-

-2,10-kámfor-szultám 75 ml száraz tetrahidrofuránnal készült oldatához -78°C -on, argon alatt 11,34 ml (1,05 ekvivalens) 1,0 mólos, tetrahidrofurános nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amid-oldatot csepegtetünk 5 perc alatt. Az elegyet -78°C -on 1 órán át keverjük, majd 5 ml hexametil-foszforamidot, azt követően 5,2 ml (3 ekvivalens) terc-butil-bróm-acetátot, végül 400 mg tetra(n-butyl)-ammónium-jodidot adunk hozzá részletekben. A kapott oldatot egy éjszakán át -78°C -on argon alatt tartjuk. Másnap reggel a reakcióelegyet 100 ml vízzel megbontjuk, és azután 3 x 100 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres rétegeket telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfián tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és petroléter 5:95-től 10:90-ig változó térfogatarányú elegyeit használjuk. Ily módon 4 g (86,5%) N-[4-metil-2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-pentanoil]-L-(+)-2,10-kámfor-szultámot kapunk.

B) Hasonlóképpen, azonban az N-(4-metil-pentanoil)-L-(+)-2,10-kámfor-szultámot a megfelelő (Fb) általános képletű vegyülettel helyettesítve, a következő (Fc) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

N-[3-fenil-2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-propanoil]-L-(+)-2,10-kámfor-szultám, tömegspektrum: 461 (M^+);

N-[5-fenil-2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-pentanoil]-L-(+)-2,10-kámfor-szultám, tömegspektrum: 490,1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

N-[2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-pentanoil]-L-(+)-2,10-kámfor-szultám, tömegspektrum: 414 ($\text{M}+\text{H}^+$).

14. példa

(F) általános képletű vegyületek

A) 5,45 g (12,7 mmol) N-[4-metil-2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-pentanoil]-L-(+)-2,10-kámfor-szultám 150 ml 50%-os vizes tetrahidrofuránnal készült, kevert oldatához 0°C-on, argon alatt 2,14 g (4 ekvivalens) lítium-hidroxid-hidrát kristályokat, majd 11,5 ml 30%-os hidrogén-peroxidot adunk. A jégfürdőt eltávolítjuk, és a képződött emulziót 3 órán át keverjük, amely ez alatt az idő alatt kitisztul. A tetrahidrofurán legnagyobb részét csökkentett nyomáson 35 °C-on eltávolítjuk. A maradékhoz 150 ml metilén-dikloridot, és azután keverés közben 2-es pH-ig 4 n sósavat adunk. A vizes réteget nátrium-klorid hozzáadása után 3 x 150 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. A metilén-dikloridot csökkentett nyomáson 35°C-on eltávolítjuk. A maradékot 150 ml etil-acetátban felvesszük, az oldatot 3 x 50 ml 5%-os kálium-karbonát-oldattal extraháljuk, és az egyesített extraktumokat 50 ml dietil-éterrel mossuk. A vizes réteghez metilén-dikloridot és azután nátrium-kloridot adunk keverés közben. A vizes réteget 3 x 70 ml metilén-dikloriddal extraháljuk, és az egyesített extraktumokat nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. 2,95 g (kvantitatív hozam) (2*R*)-4-metil-2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-pentánsavat kapunk színtelen olaj alakjában.

B) Hasonló módon, azonban az N-[4-metil-2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-pentanoil]-L-(+)-2,10-kámfor-szultámot a megfelelő (Fc) általános képletű vegyülettel helyettesítve,

a következő (F) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

(2*R*)-3-fenil-2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-propánsav,
tömegspektrum: 265 (M+H)⁺;

(2*R*)-5-fenil-2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-pentánsav,
tömegspektrum: 293,1 (M+H)⁺;

(2*R*)-2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-pentánsav,
színtelen olaj, 1,09 g.

C) 55 mg (2*R*)-3-fenil-2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-propionsavat 20 ml jégecetben felveszünk, és 25 mg platina-oxidot adunk hozzá ecetsavban. Az edényt Parr bombába helyezzük, a bombát evakuáljuk, és azután 689 kPa nyomásig hidrogénnel töltjük meg. Három napos keverés után az elegyet 1 cm-es celitrétegen át szívatással szűrjük. A szűrletet ezután bepároljuk, így 56 mg (2*R*)-3-ciklohexil-2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-propánsavat kapunk, tömegspektrum: 269,5 (M-H)⁻.

15. példa

(Ib) általános képletű vegyület

A) 0,28 g (1,2 mmol) 4-metil-2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-pentánsav 5 ml dimetil-formamiddal készült és 0,22 g (1,8 mmol) HOBT-t tartalmazó oldatához 0,31 g (1,8 mmol) EDCI-t adunk. Az elegyet 0°C-on 1 órán át keverjük, majd 1,2 mmol L-ciklohexil-glicin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamidot és 27 mg (0,24 mmol) dimetil-amino-piridint adunk hozzá. A keverést 24 órán át 25°C-on folytatjuk, és azután a dimetil-formamidot lepároljuk. A maradékot 20 ml metilén-

dikloridban oldjuk, és az oldatot 10 ml 1 mólos sósavval, 10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, és 10 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Vákuumban történő bepárlás után olajat kapunk, amelyet gyors kromatográfiás eljárással szilícium-dioxidon tisztítunk, eluálószerként 20% etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. Ily módon 0,22 g (22%) N-[4-metil-2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-pentanoil]-L-ciklohexil-glicin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karbox-amidot kapunk szilárd anyag formájában, tömegspektrum (FAB): 503 (MH)⁺.

B) Hasonlóképpen állítjuk elő a következő vegyületeket:

N-[4-metil-2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-pentanoil]-L-piridin-3-il-alanin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-[4-metil-2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-pentanoil]-L-(O-benzil)-treonin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-[4-metil-2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-pentanoil]-L-izoleucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-[4-metil-2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-pentanoil]-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-[4-metil-2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-pentanoil]-L-t-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-[4-metil-2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-pentanoil]-L-leucin-N'-(4-ciano-fenil)-karboxamid;

N-[4-metil-2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-pentanoil]-L-leucin-N'-[4-{N"-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbamoil}-

-fenil}-karboxamid;

N-[4-metil-2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-pentanoil]-L-leucin-N'-{4-{N"-[2-(dimetil-amino)-etil]-karbamoil}}-fenil}-karboxamid;

N-[4-metil-2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-pentanoil]-L-leucin-N'-[4-(amino-szulfonil)-fenil]-karboxamid;

N-[4-metil-2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-pentanoil]-L-leucin-N'-[4-(metil-amino-szulfonil)-fenil]-karboxamid;

N-[2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-pentanoil]-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-[3-fenil-2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-propanoil]-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-[3-ciklohexil-2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-propanoil]-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-[4-fenil-2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-butanoil]-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid; és

N-[5-fenil-2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-pentanoil]-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid.

16. példa

(Ic) általános képletű vegyületek

A) 70 mg (0,14 mmol) N-[4-metil-2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-pentanoil]-L-ciklohexil-glicin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid 2 ml metilén-dikloriddal készült hideg (0°C-os) oldatához 0,5 ml trifluor-ecetsavat adunk. Az oldatot 5 órán át 25°C-on keverjük, majd vákuumban

bepároljuk, és a terméket fordított fázisú HPLC eljárással tisztítjuk, eluálószerként acetonitril és 50 mmólos ammónium-acetát puffer gradiens elegyét használjuk, így 44 mg (71%) N-[4-metil-2-(karboxi-metil)-pentanoil]-L-ciklohexil-glicin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamidot kapunk fehér szilárd anyagként. Tömegspektrum (FAB): 445 (M-H).

B) Hasonló módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

N-[4-metil-2-(karboxi-metil)-pentanoil]-L-izoleucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid, tömegspektrum (FAB): 419 (M-H);

N-[4-metil-2-(karboxi-metil)-pentanoil]-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid, tömegspektrum (FAB): 419 (M-H);

N-[4-metil-2-(karboxi-metil)-pentanoil]-L-t-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-[4-metil-2-(karboxi-metil)-pentanoil]-L-leucin-N'-(4-ciano-fenil)-karboxamid,

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOH) δ 0,84-0,99 (m, 12H); 1,15-1,82 (m, 6H); 2,36-2,41 (m, 1H); 2,52-2,65 (m, 1H); 2,8-2,95 (m, 1H); 4,49-4,54 (m, 1H); 7,4-7,9 (m, 4H);

N-[4-metil-2-(karboxi-metil)-pentanoil]-L-leucin-N'-[4-(amino-szulfonil)-fenil]-karboxamid,

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOH) δ 0,85-1,00 (m, 12H); 1,1-1,3 (m, 2H); 1,52-1,85 (m, 4H); 2,31-2,95 (m, 3H); 4,49-4,55 (m, 1H); 7,75-7,91 (m, 4H);

N-[4-metil-2-(karboxi-metil)-pentanoil]-L-leucin-N'-[4-(metil-amino-szulfonil)-fenil]-karboxamid, tömegspektrum

(FAB): 459 (M-H)⁻;

N-[2-(karboxi-metil)-pentanoil]-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid, tömegspektrum (FAB): 405 (M-H)⁻;

N-[3-fenil-2-(karboxi-metil)-propanoil]-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid, tömegspektrum (FAB): 455 (M+H)⁺;

N-[3-ciklohexil-2-(karboxi-metil)-propanoil]-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid, tömegspektrum (FAB): 459 (M-H)⁻;

N-[4-fenil-2-(karboxi-metil)-butanoil]-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid, tömegspektrum (FAB): 467 (M-H)⁻;

N-[4-fenil-2-(karboxi-metil)-butanoil]-L-ciklohexil-glicin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-[4-fenil-2-(karboxi-metil)-butanoil]-L-t-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-[5-fenil-2-(karboxi-metil)-pentanoil]-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid, tömegspektrum (FAB): 481 (M-H)⁻; és

N-[4-metil-2-(karboxi-metil)-pentanoil]-L-(O-benzil)-treonin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid, tömegspektrum (FAB): 497 (M-H)⁻.

C) Hasonló módon, de a nyers terméket dietil-éterrel eldolgozva, és azután az étert dekantálva a következő trifluor-ecetsavas sókat kapjuk:

N-[4-metil-2-(karboxi-metil)-pentanoil]-L-piridin-3-il-

-alanin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid,
tömegspektrum (FAB): 456 (M+H)⁺;

N-[4-metil-2-(karboxi-metil)-pentanoil]-L-leucin-N'-
-[4-{N''-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbamoil}-fenil]-
-karboxamid, tömegspektrum (FAB): 491 (M+H)⁺; és

N-[4-metil-2-(karboxi-metil)-pentanoil]-L-leucin-N'-
-[4-{N''-[2-(dimetil-amino)-etil]-karbamoil}-fenil]-
-karboxamid, tömegspektrum (FAB): 491 (M+H)⁺.

D) 60 mg N-[4-metil-2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-
pentanoil]-L-(O-benzil)-treonin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fe-
nil]-karboxamid és szénhordozós palládiumkatalizátor keve-
rékét 25 ml etil-acetát:tetrahidrofurán = 1:1 térfogatarányú
elegyben egy éjszakán át 1 atmoszféra nyomáson hidrogénez-
zük. Celiten végzett szűrés után a szűrletet bepároljuk, és
a maradékot dietil-éterrel és hexánnal eldolgozva N-[4-me-
til-2-(terc-butoxi-karbonil-metil)-pentanoil]-L-treonin-N'-
-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamidot kapunk, tömeg-
spektrum (FAB): 407 (M-H)⁻.

17. példa

(Id) általános képletű vegyületek

A) 0,28 g (0,66 mmol) N-[4-metil-2-(karboxi-metil)-
pentanoil]-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karbox-
amid és 0,12 g HOBt 20 ml száraz dimetil-formamidal készült
oldatát 0°C-ra hűtjük, és 0,32 g EDCI-t adunk hozzá. Az
elegyet 0,5 órán át 0°C-on keverjük, és 0,30 ml O-benzil-
hidroxil-amin hozzáadása után egy éjszakán át hagyjuk 25°C-

ra melegedni. A dimetil-formamidot vákuumban lepároljuk, és a maradékot metilén-dikloridban felvesszük, 5%-os sósavval, 5%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Bepárlás után a terméket szilícium-dioxidon gyors kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluálószerként 10% metanolt tartalmazó metilén-dikloridot használunk ($R_f = 0,60$). A terméket tartalmazó frakciókat metilén-dikloriddal eldolgozva tovább tisztítjuk, így N-{4-metil-2-[N"-(benzil-oxi)-karbamoil-metil]-pentanoil}-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamidot kapunk szilárd anyag formájában, amely 198-199°C-on olvad.

B) Hasonlóképpen állítjuk elő a következő vegyületeket:

N-{2-[N"-(benzil-oxi)-karbamoil-metil]-pentanoil}-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-{4-fenil-2-[N"-(benzil-oxi)-karbamoil-metil]-butanoil}-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid; és

N-{4-metil-2-[N"-(benzil-oxi)-karbamoil-metil]-pentanoil}-L-triptofán-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid.

C) 210 mg N-{4-metil-2-[N"-(benzil-oxi)-karbamoil-metil]-pentanoil}-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamidot 1,4 ml 1 mólos nátrium-hidroxid-oldattal 20 ml tetrahidrofuranban és 5 ml metanolban 2 órán át 50-60°C-on hidrolizálunk. A szerves oldószereket ezután lepároljuk, és a maradékot 10 ml vízben felvesszük, és 2 x 10 ml dietil-éterrel mossuk. A vizes fázist 10%-os sósavval pH 2-re savanyítjuk és 3 x 10 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egye-

sített extraktumokat telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, így 110 mg N-{4-metil-2-[N''-(benzil-oxi)-karbamoil-metil]-pentanoil}-L-leucin-N'-(4-karboxi-fenil)-karboxamidot kapunk.

18. példa

(Ie) általános képletű vegyületek

A) 25 mg N-{4-fenil-2-[N''-(benzil-oxi)-karbamoil-metil]-butanoil}-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamidot 20 ml metanolban és 10 ml tetrahidrofuránban oldunk, és az oldathoz 20 mg 10%-os szénhordozós palládium-katalizátort adunk. A szuszpenziót 1 órán át hidrogénezzük, majd celiten keresztül szívatással szűrjük. Bepárlás után a terméket szilikagélen tisztítjuk, eluálószerként 2,5% metanolt tartalmazó metilén-dikloridot használunk, így 8 mg N-{4-fenil-2-[N''-hidroxi-karbamoil-metil]-butanoil}-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamidot kapunk, tömegspektrum (FAB): 482 (M-H).

B) Hasonlóképpen állítjuk elő a következő vegyületeket:

N-[4-metil-2-(N''-hidroxi-karbamoil-metil)-pentanoil]-L-leucin-N'-(4-karboxi-fenil)-karboxamid;

N-[4-metil-2-(N''-hidroxi-karbamoil-metil)-pentanoil]-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid,
tömegspektrum (FAB): 436 (M+H)⁺; 2. vegyület

N-[2-(N''-hidroxi-karbamoil-metil)-pentanoil]-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid, tömegspektrum

(FAB): 420 (M-H)⁻;

N-[4-fenil-2-(N"-hidroxi-karbamoil-metil)-butanoil]-L-
-t-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-[4-fenil-2-(N"-hidroxi-karbamoil-metil)-butanoil]-
-L-ciklohexil-glicin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-[4-fenil-2-(N"-hidroxi-karbamoil-metil)-butanoil]-
-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-[4-metil-2-(N"-hidroxi-karbamoil-metil)-pentanoil]-
-t-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-[4-metil-2-(N"-hidroxi-karbamoil-metil)-pentanoil]-
-L-triptofán-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid,

tömegspektrum (FAB): 507 (M-H)⁻; 3. vegyület (2R);

4. vegyület (2S); és

N-[4-fenil-2-(N"-hidroxi-karbamoil-metil)-butanoil]-
-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid.

C) Hasonlóképpen állítjuk elő a következő vegyületeket:

N-[3-fenil-2-(N"-hidroxi-karbamoil-metil)-propanoil]-
-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-[5-fenil-2-(N"-hidroxi-karbamoil-metil)-pentanoil]-
-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid; és

N-[3-ciklohexil-2-(N"-hidroxi-karbamoil-metil)-
-propanoil]-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-
-karboxamid.

19. példa

(Gb) általános képletű vegyületek

A) 21,6 g (0,1 mol) izobutil-malonsav-dietil-észter 150

ml etanollal készített, hideg 0°C-os oldatához 5,89 g (0,1 mol) kálium-hidroxid-oldatot adunk lassan, 30 perc alatt. A tiszta oldatot 25°C-on 60 órán át keverjük. Az etanolt csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a szilárd maradékot 50 ml vízben oldjuk. A vizes oldatot 4 mólos sósavval pH 2-re savanyítjuk, és 2 x 50 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített extraktumokat magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. Ily módon 19,0 g (100%) izobutil-malonsav-etil-észtert kapunk színtelen olaj alakjában.

B) Hasonlóképpen állítjuk elő a következő (Gb) általános képletű vegyületeket:

(terc-butil)-malonsav-etil-észter;

propil-malonsav-etil-észter;

benzil-malonsav-etil-észter; és

(ciklohexil-metil)-malonsav-etil-észter.

20. példa

(Gc) és (Gd) általános képletű vegyületek

A) 25 g (0,13 mol) tiszta izobutil-malonsav-etil-észterhez 0°C-on lassan 15,1 ml (0,15 mol) jéghideg dietil-amint adagolunk, majd 15 perces keverés után 11,1 ml 37%-os vizes formaldehid-oldatot csepegtetünk, és az elegyet 3 napon át 25°C-on keverjük. A reakcióelegyhez 20 g kálium-karbonát 40 ml vízzel készült oldatát adjuk, majd 2 x 100 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres réteget telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és 20°C-on forgó készülékben bepárol-

juk. A nyers etil-4-metil-2-metilén-pentanoátot (amely még kevés dietil-étert tartalmaz) 250 ml abszolút etanolban oldjuk, és az oldathoz 250 ml acetonitrilt, majd 9,7 g (0,23 mol) lítium-hidroxid 250 ml vízzel készült oldatát adjuk. Az elegyet egy éjszakán át keverjük, a szerves oldószereket lepároljuk, és a vizes maradékot 2 x 150 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. 10,5 g 4-metil-2-metilén-pentánsavat kapunk színtelen olaj alakjában.

B) Hasonlóképpen állítjuk elő a következő (Gd) általános képletű vegyületeket:

- 4-fenil-2-metilén-butánsav;
- 3-ciklohexil-2-metilén-propionsav;
- 5-fenil-2-metilén-pentánsav;
- 2-metilén-pentánsav; és
- 3,3-dimetil-2-metilén-butánsav.

21. példa

(G) általános képletű vegyületek

A) 5,0 g 4-metil-2-metilén-pentánsav és 25 ml tioecetsav elegyét argon alatt 3 napon át 95°C-on melegítjük. A tioecetsav feleslegét lepároljuk, és a maradék olajat 40 ml etil-acetáthban oldjuk, az oldatot 3 x 40 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk. Az egyesített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatos extraktumokat 0°C-on 1 mólós sósavval pH 2-re savanyítjuk. A vizes réteget 3 x 40 ml

metilén-dikloriddal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk, és végül bepároljuk. Így 3,0 g 4-metil-2-(acetyl-tio-metil)-pentánsavat kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ 0,95 (d, $J = 8,0$, 6H); 1,20-1,90 (m, 4H); 2,35 (s, 3H); 2,50-3,20 (m, 3H); 6,7 (széles s, 1H).

22. példa

(If) általános képletű vegyületek

A) 204 mg (1,0 mmol) 4-metil-2-(acetyl-tio-metil)-pentánsav 15 ml száraz dimetil-formamiddal készült és 92 mg (0,6 mmol) HOBT-t valamint 0,6 mmol) L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamidot tartalmazó oldatához 345 mg (1,8 mmol) EDCI-t adunk. Az oldatot egy éjszakán át 25°C -on keverjük, majd a dimetil-formamidot vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 35 ml etil-acetátban oldjuk, és 1 mólos sósavval, 1 mólos nátrium-hidroxid-oldattal, végül telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. Ezután magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, a visszamaradó félig szilárd anyagot szilikagélen gyorsan kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát és petroléter 1:2 térfogatarányú elegyét használjuk, így 190 mg N-[4-metil-2-(acetyl-tio-metil)-pentanoil]-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamidot kapunk fehér szilárd anyagként.

B) Hasonlóképpen állítjuk elő a következő (If) általános képletű vegyületeket:

N-[5-fenil-2-(acetyl-tio-metil)-pentanoil]-L-leucin-

-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;
N-[4-fenil-2-(acetil-tio-metil)-butanoil]-L-leucin-
-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;
N-[3-fenil-2-(acetil-tio-metil)-propanoil]-L-leucin-
-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;
N-[3-ciklohexil-2-(acetil-tio-metil)-propanoil]-L-
-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;
N-[2-(acetil-tio-metil)-pentanoil]-L-leucin-
-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;
N-[5-fenil-2-(acetil-tio-metil)-pentanoil]-L-leucin-
-N'-[4-(amino-karbonil)-fenil]-karboxamid;
N-[4-fenil-2-(acetil-tio-metil)-butanoil]-L-leucin-
-N'-(4-karboxi-fenil)-karboxamid;
N-[3-fenil-2-(acetil-tio-metil)-propanoil]-L-leucin-
-N'-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-karboxamid;
N-[3-ciklohexil-2-(acetil-tio-metil)-propanoil]-L-
-leucin-N'-(4-karbamoil-fenil)-karboxamid;
N-[2-(acetil-tio-metil)-pentanoil]-L-leucin-
-N'-(4-ciano-fenil)-karboxamid;
N-[5-fenil-2-(acetil-tio-metil)-pentanoil]-L-triptofán-
-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;
N-[4-fenil-2-(acetil-tio-metil)-butanoil]-L-triptofán-
-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;
N-[3-fenil-2-(acetil-tio-metil)-propanoil]-L-triptofán-
-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;
N-[3-ciklohexil-2-(acetil-tio-metil)-propanoil]-L-
-triptofán-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid; és

N-[2-(acetyl-tio-methyl)-pentanoil]-L-tryptophan-
-N'-[4-(methoxy-carbonyl)-phenyl]-carboxamide.

23. példa

(Ig) általános képletű vegyületek

A) 85 mg (0,19 mmol) N-[4-methyl-2-(acetyl-tio-methyl)-pentanoil]-L-leucine-N'-[4-(methoxy-carbonyl)-phenyl]-carboxamide 8 ml methanolal készült oldatához 0°C-on 0,4 ml tömény ammónium-hidroxidot adunk. Az elegyet 5 órán át 0°C-on keverjük, a metanolt lepároljuk, és a maradékhoz 30 ml dietil-étert adunk. Az éteres oldatot 0,5 mólus sósavval és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk. Bepárlás után N-[4-methyl-2-(mercapto-methyl)-pentanoil]-L-leucine-N'-[4-(methoxy-carbonyl)-phenyl]-carboxamide-t kapunk kvantitatív hozammal, fehér hab alakjában, tömegspektrum (FAB): 407 (M-H)⁻.

B) Hasonlóképpen állítjuk elő a következő (Ig) általános képletű vegyületeket:

N-[5-phenyl-2-(mercapto-methyl)-pentanoil]-L-leucine-N'-[4-(methoxy-carbonyl)-phenyl]-carboxamide;

N-[4-phenyl-2-(mercapto-methyl)-butanoil]-L-leucine-N'-[4-(methoxy-carbonyl)-phenyl]-carboxamide;

N-[3-phenyl-2-(mercapto-methyl)-propanoil]-L-leucine-N'-[4-(methoxy-carbonyl)-phenyl]-carboxamide;

N-[3-cyclohexyl-2-(mercapto-methyl)-propanoil]-L-leucine-N'-[4-(methoxy-carbonyl)-phenyl]-carboxamide;

N-[2-(mercapto-methyl)-pentanoil]-L-leucine-

-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;
 N-[5-fenil-2-(merkaptó-metil)-pentanoil]-L-leucin-
 -N'-[4-(amino-karbonil)-fenil]-karboxamid;
 N-[4-fenil-2-(merkaptó-metil)-butanoil]-L-leucin-
 -N'-(4-karboxi-fenil)-karboxamid;
 N-[3-fenil-2-(merkaptó-metil)-propanoil]-L-leucin-
 -N'-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-karboxamid;
 N-[3-ciklohexil-2-(merkaptó-metil)-propanoil]-L-
 -leucin-N'-(4-karbamoil-fenil)-karboxamid;
 N-[2-(merkaptó-metil)-pentanoil]-L-leucin-
 -N'-(4-ciano-fenil)-karboxamid;
 N-[5-fenil-2-(merkaptó-metil)-pentanoil]-L-triptofán-
 -N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;
 N-[4-fenil-2-(merkaptó-metil)-butanoil]-L-triptofán-
 -N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;
 N-[3-fenil-2-(merkaptó-metil)-propanoil]-L-triptofán-
 -N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;
 N-[3-ciklohexil-2-(merkaptó-metil)-propanoil]-L-
 -triptofán-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid; és
 N-[2-(merkaptó-metil)-pentanoil]-L-triptofán-
 -N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid.

24. példa

Ez a példa (I) általános képletű vegyületet vagy
 gyógyászatilag elfogadható sóját, például N-[4-metil-2-(N"-
 -hidroxikarbamoil-metil)-pentanoil]-L-leucin-N'-[4-(metoxi-
 -karbonil)-fenil]-karboxamidot tartalmazó, orális adagolásra

alkalmas jellemző gyógyászati készítmények előállítását mutatja be:

A) <u>Komponensek</u>	<u>tömeg/tömeg%</u>
(I) általános képletű vegyület	20,0
Laktóz	79,5
Magnézium-sztearát	0,5

A fenti komponenseket összekeverjük, és 100 mg-onként kemény zselatin kapszulákba töltjük. Egy kapszula megközelítőleg egy egész napi dózist tartalmaz.

B) <u>Komponensek</u>	<u>tömeg/tömeg%</u>
(I) általános képletű vegyület	20,0
Magnézium-sztearát	0,9
Keményítő	8,6
Laktóz	69,6
PVP (polivinilpirrolidon)	0,9%

A fenti komponenseket a magnézium-sztearát kivételével összekeverjük, és granuláló folyadékként vizet használva granuláljuk. A készítményt ezután szárítjuk, a magnézium-sztearáttal összekeverjük, és alkalmas tablettázó géppel tablettákká formáljuk.

C) <u>Komponensek</u>	
(I) általános képletű vegyület	0,1 g
Propilénglikol	20,0 g
Polietilénglikol 400	20,0 g
Poliszorbát 80	1,0 g
Víz	q.s. 100 ml-ig

Az (I) általános képletű vegyületet a propilénglikolban

polietilénglikol 400-ban és a poliszorbát 80-ban oldjuk. Ezután annyi vizet adunk hozzá, hogy 100 ml oldatot kapjunk, amelyet szűrünk és palackozunk.

D) <u>Komponensek</u>	<u>tömeg/tömeg%</u>
(I) általános képletű vegyület	20,0
Földimogyoróolaj	78,0
Span 60	2,0

A fenti komponenseket megolvasztjuk, összekeverjük, és lágy rugalmas kapszulákba töltjük.

25. példa

Ez a példa (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját, például N-[4-metil-2-(N"-hidroxikarbamoil-metil)-pentanoil]-L-triptofán-N'-(4-karboxi-fenil)-karboxamidot tartalmazó, parenterális adagolásra alkalmas jellemző gyógyászati készítmény előállítását mutatja be:

Komponensek

(I) általános képletű vegyület	0,02 g
Propilénglikol	20,0 g
Polietilénglikol 400	20,0 g
Poliszorbát 80	1,0 g
0,9%-os sóoldat	q.s. 100 ml-ig

Az (I) általános képletű vegyületet a propilénglikolban, a polietilénglikol 400-ban és a poliszorbát 80-ban oldjuk. Ezután annyi 0,9%-os sóoldatot adunk hozzá keverés közben, hogy 100 ml intravénásan adagolható oldatot kapjunk,

amelyet 0,2 μ -s membránszűrőn át szűrünk, és steril körülmények között csomagolunk.

26. példa

Ez a példa (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyszeriatilag elfogadható sóját, például N-[4-metil-2-(N"-hidroxi-karbamoil-metil)-pentanoil]-L-leucin-N'-(4-karboxi-fenil)-karboxamidot kúp formában tartalmazó jellemző gyógyszerati készítmény előállítását mutatja be:

<u>Komponensek</u>	<u>tömeg/tömeg%</u>
(I) általános képletű vegyület	1,0
Polietilénglikol 1000	74,5
Polietilénglikol 4000	24,5

A komponenseket gőzfürdőn összeolvasztjuk, összekeverjük, és 2,5 g tömeget befogadó formákba öntjük.

27. példa

Ez a példa (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyszeriatilag elfogadható sóját, például N-[4-metil-2-(N"-hidroxi-karbamoil-metil)-pentanoil]-L-ciklohexil-glicin-N'-(4-karboxi-fenil)-karboxamidot tartalmazó, befúvással adagolható jellemző gyógyszerati készítmény előállítását mutatja be:

<u>Komponensek</u>	<u>tömeg/tömeg%</u>
Mikronizált (I) általános képletű vegyület	1,0
Mikronizált laktóz	99,0

A komponenseket megőröljük, összekeverjük és adagoló

pumpával ellátott befúvó készülékbe (insufflatorba) töltjük.

28. példa

Ez a példa (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját, például N-[4-metil-2-(N"-hidroxi-karbamoil-metil)-pentanoil]-L-t-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamidot tartalmazó, porlasztással adagolható jellemző gyógyászati készítmény előállítását mutatja be:

<u>Komponensek</u>	<u>tömeg/tömeg%</u>
(I) általános képletű vegyület	0,005
Víz	89,995
Etanol	10,000

Az (I) általános képletű vegyületet etanolban oldjuk, majd az oldatot vízzel elegyítjük. A készítményt adagoló pumpával ellátott porlasztóba csomagoljuk.

29. példa

Ez a példa (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját, például N-[4-metil-2-(merkaptó-metil)-pentanoil]-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamidot tartalmazó, aeroszol formájú jellemző gyógyászati készítmény előállítását mutatja be:

<u>Komponensek</u>	<u>tömeg/tömeg%</u>
(I) általános képletű vegyület	0,10
Hajtógáz 11/12	98,90
Olajsav	1,00

Az (I) általános képletű vegyületet az olajsavban és a propellánsban diszpergáljuk. A kapott elegyet azután adagoló szeleppel ellátott aeroszol tartályba töltjük.

30. példa

In vitro meghatározás

Mátrilizint klónozott emlős sejtfelhérjéből Blue-Sepharose és cink-ketálozó Sepharose oszlopon, majd MONO S oszlopon gyors fehérje folyadékkromatográfiás eljárással tisztítottunk. Az enzimet 1 mól APMA-val 1 órán át 35-37°C-on inkubálva aktiváltuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket DMSO-ban oldottuk, és az oldatot küvettában levő 0,4 µg mátrilizint tartalmazó 1 ml TC pufferhez (20 mM Tris, 5 mM CaCl₂, pH 7,5) (2% DMSO végkoncentráció) adtuk. Az (I) általános képletű vegyület koncentrációit úgy válsztottuk meg, hogy legalább egy adatpont legyen minden 20%-os aktivitásváltozáshoz. Az enzimet és a vegyületeket 3 percig 37°C-on előinkubáltuk. A reakció beindításához N-[7-(dimetil-amino)-4-metil]-kumarinil ("DACM") (Sigma) és tiopeptidet (Ac-Pro-Leu-Gly-S-"Leu"-Leu-Gly-OEt, Bachem Bioscience Inc.) adtunk 20-20 µM mennyiségben. A fluoreszcencia növekedését a gerjesztés és a kibocsátás hullámhosszán, azaz 395 és 485 nm-en jegyeztük fel. Minden adatpont párhuzamos kísérletek átlaga. Legalább hat adatpontot analizáltunk, amelyeket a percenkénti fluoreszcencia-változásnak a vegyületkoncentráció függvényében való ábrázolásával kaptunk. Az analízis-

hez az Enzfitter programból az IC₅₀ fit-et használtuk.

Az (I) általános képletű vegyületek ebben a vizsgálatban matrilizin gátló képességet mutattak.

	IC ₅₀ (nM)			
	HFC	PUMP	HNG	STROM.
2. vegyület	8,4	k ¹ = 140fN		1,4

31. példa

In vitro meghatározás

Ezzel a vizsgálattal meghatározható, hogy az (I) általános képletű vegyület gátolja-e az ³⁵S izotóppal jelzett glikozaminoglikánok (GAG-ok) porc explantátumból való felszabadulását.

Kis, 3 mm átmérőjű porc explantátumokat készítettünk frissen leölt marha térdizületéből, és ³⁵SO₄-gyel jeleztük. A ³⁵S izotóppal jelzett glikozaminoglikánok (GAG-ok) rhIL-1-α hozzáadására, amely a chondrocyta matrix metalloproteázok (MMP-k), ezen belül stromelizin és kollagenáz kifejezését indukálja, válaszként szabadulnak fel a tenyészközegbe. A jelzett GAG-ok gátlási százalékát az rhIL-1-α távollétében történő spontán felszabadulás értékével korrigáltuk. Az eredmények minden csoport esetében öt explantátum átlaga ± S.E.M. értéket jelentik.

	EC ₅₀ (moláris)
2. vegyület	3,5x10 ⁻⁶

32. példa

In vitro vizsgálat

Egy *in vitro* főtális patkány hosszú csont modellet használtunk az (I) általános képletű vegyületek csontreszorpció-ellenes hatásának vizsgálatára. A csontreszorpciót *in vitro* marha PTH-val indítottuk meg. A csontreszorpció hatásokat a ^{45}Ca -mal előjelzett főtális patkány hosszú csontokból a ^{45}Ca tápközegbe felszabadult mennyiségeként fejeztük ki. Az (I) általános képletű vegyületek marha PTH által indukált csontreszorpciót gátló hatását átlagos gátlási százalék $\pm$ sem formában fejeztük ki.

Az előzetesen ^{45}Ca -mal jelzett főtális patkány hosszú csontokat (az első lábakból) kimetszettük, és Linbro edényekben egy éjszakán át 37°C -on 1 mg/ml BSA-val kiegészített BGJb közegben inkubáltuk. Minden csoportot öt csontpár alkotott. Az (I) általános képletű vegyületeket először etanolban oldottuk, majd különféle koncentrációra hígítottuk, és egyidejűleg marha PTH-t (1-34) adtunk hozzá 1×10^{-8} M mennyiségben, az 1. napon. A vegyületek oldataiban az etanol koncentrációja 0,05%-nál kisebb volt, ez nem zavarta a vizsgálatot. A meghatározást a 6. napon fejeztük be, közben a 3. napon egy alkalommal közeget cseréltünk.

A tápközeg minden cseréjének végén a közegben jelenlevő ^{45}Ca -t számlálással meghatároztuk. A visszamaradó csontokat 0,1 n sósavval elemésztettük, és az elemésztett csontban jelenlevő ^{45}Ca izotópot szintén megszámláltuk. Az eredményeket az egyes csontpárokból felszabadult teljes ^{45}Ca

menyiség százalékaként fejeztük ki. A marha PTH $1 \times 10^{-8}\text{M}$ koncentrációban maximális szintig történő csontreszorpciót indukál, ezt tekintettük 100%-nak, és ezt a koncentrációt használtuk standardként. A csupán a közeg jelenlétében mutatkozó csontreszorpció alapvonal szintjét 0%-nak tekintettük. Minden vegyülettel kezelt csoport eredményét a $1 \times 10^{-8}\text{M}$ marha PTH (1-34)-gyel kapott eredményhez hasonlítottuk. Azt a koncentrációt, amelynél a vegyület a csontreszorpciót 50%-ban gátolta, IC_{50} értékként határoztuk meg.

Az (Ia) általános képletű vegyületek ebben a vizsgálatban a marha PTH által indukált csontreszorpciót gátló tulajdonságot mutattak.

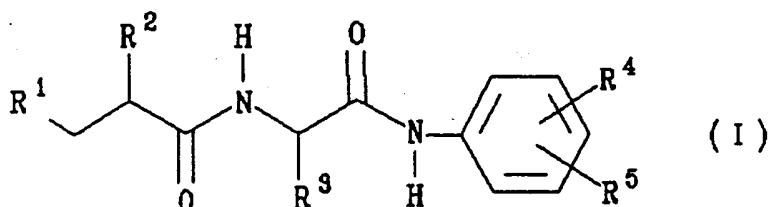
	IC_{50} (moláris)
1. vegyület	$\geq 5 \times 10^{-6}$
2. vegyület	$2,7 \times 10^{-7}$
3. vegyület	5×10^{-8}
4. vegyület	$\geq 5 \times 10^{-6}$

Toxikológia

A fentebb leírt vizsgálatokban komoly toxikológiai hatásokat nem figyeltünk meg.

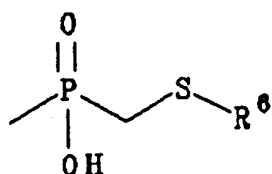
Szabadalmi igénypontok:

1. (I) általános képletű vegyületek,



a képletben

R^1 jelentése merkaptó-, acetil-tio-, karboxil-, hidroxil-,
 karbamoil-, alkoxi-karbonil-, aril-oxi-karbonil-,
 aralkoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbamoil- vagy



általános képletű csoport (ebben R^6 jelentése adott esetben helyettesített arilcsoport, ahol az arilcsoport kinol-2-il-, naft-1-il-, naft-2-il-, piridil- vagy fenil-csoport);

R^2 jelentése alkil-, aralkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport;

R^3 jelentése cikloalkil-, alkil- (amely adott esetben cikloalkil-, hidroxil-, merkaptó-, alkil-tio-, aralkoxi-, karboxil-, amino-, alkil-amino-, guanidino-, karbamoil-, piridil- vagy indolilcsoporttal helyettesített), vagy aralkilcsoport (amely adott esetben hidroxil-, karboxil-, alkil- vagy alkoxicssoporttal helyettesített);

R^4 jelentése nitro-, amino-, ciano-, hidroxil-, alkoxi-,

karboxil-, alkoxi-karbonil-, alkil-szulfonil-, halogén-alkil-, alkoxi-karbonil-alkil-, tetrazolil-, karbamoil- (amely adott esetben alkil- vagy dialkil-amino-alkil-csoporttal helyettesített), vagy amino-szulfonil-csoport (amely adott esetben alkilcsoporttal helyettesített); és R^5 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy hidroxilcsoport; egyetlen sztereoizomer vagy azok keveréke formájában, vagy gyógyászati lag elfogadható sója.

2. Az 1. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R^1 jelentéwe merkaptó- vagy acetil-tio-csoport.

3. A 2. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R^3 jelentése cikloalkil- vagy alkilcsoport (amely adott esetben cikloalkil-, hidroxil-, aralkoxi-, alkil-tio-, piridil- vagy indolilcsoporttal helyettesített); R^4 jelentése ciano-, hidroxil-, alkoxi-, karboxil-, alkoxi-karbonil-, alkoxi-karbonil-alkil-, karbamoil- (amely adott esetben aralkil-amino-alkil-csoporttal helyettesített) vagy amino-szulfonil-csoport (amely adott esetben alkilcsoporttal helyettesített); és R^5 jelentése hidrogénatom.

4. Olyan 3. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^2 jelentése alkilcsoport; R^3 jelentése ciklohexil- vagy alkilcsoport (amely adott esetben ciklohexil-, hidroxil-, benzil-oxi-, metil-tio-,

piridil- vagy indolilcsoporttal helyettesített); és R^4 jelentése karboxil-, alkoxi-karbonil- vagy aminoszulfonil-csoport.

5. A 4. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R^2 és R^3 jelentése egyaránt 2-metil-propil-csoport.

6. Az 5. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R^1 jelentése merkaptó- vagy acetil-tio-csoport és R^4 jelentése metoxi-karbonil-csoport.

7. A 6. igénypont szerinti vegyületek, nevezetesen az N-[4-metil-2-(merkaptó-metil)-pentanoil]-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid; vagy az N-[4-metil-2-(acetyl-tio-metil)-pentanoil]-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid; egyetlen sztereoizomer formája vagy gyógyászatiilag elfogadható sója.

8. Az 1. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R^1 jelentése karboxil- vagy hidroxikarbamoil-csoport.

9. A 8. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R^3 jelentése cikloalkil- vagy alkilcsoport (amely adott esetben cikloalkil-, hidroxil-, aralkoxi-, alkil-tio-, piridil- vagy indolilcsoporttal helyettesített); R^4 jelentése ciano-, hidroxil-, alkoxi-, karboxil-, alkoxi-

-karbonil-, alkoxi-karbonil-alkil-, karbamoil- (amely adott esetben aralkil-amino-alkil-csoporttal helyettesített) vagy amino-szulfonil-csoport (amely adott esetben alkilcsoporttal helyettesített); és

R⁵ jelentése hidrogénatom.

10. A 9. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R² jelentése alkilcsoport;

R³ jelentése ciklohexil- vagy alkilcsoport (amely adott esetben ciklohexil-, hidroxil-, benzil-oxi-, metil-tio-, piridil- vagy indolilcsoporttal helyettesített); és

R⁴ jelentése karboxil-, alkoxi-karbonil- vagy amino-szulfonil-csoport.

11. A 10. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R² jelentése 2-metil-propil-csoport.

12. A 11. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R³ jelentése ciklohexil-, 2-metil-propil-, piridi-3-il-metil-, 1-benzil-oxi-etil-, 1-metil-propil-, 1,1-dimetil-etil-, 1-hidroxil-etil- és indol-2-il-metil-csoport.

13. A 12. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R³ jelentése 2-metil-propil-csoport és R⁴ jelentése karboxil- vagy metoxi-karbonil-csoport.

14. A 13. igénypont szerinti vegyületek, nevezetesen

az

N-[4-metil-2-(karboxi-metil)-pentanoil]-L-leucin-N'-
-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid;

N-[4-metil-2-(N"-hidroxi-karbamoil-metil)-pentanoil]-
-L-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid,

N-[4-metil-2-(N"-hidroxi-karbamoil-metil)-pentanoil]-
-L-leucin-N'-(4-karboxi-fenil)-karboxamid,

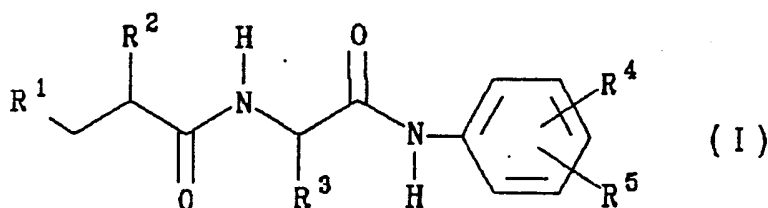
N-[4-metil-2-(N"-hidroxi-karbamoil-metil)-pentanoil]-
-L-triptofán-N'-(4-karboxi-fenil)-karboxamid,

N-[4-metil-2-(N"-hidroxi-karbamoil-metil)-pentanoil]-
-L-ciklohexil-glicin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-
-karboxamid, vagy az

N-[4-metil-2-(N"-hidroxi-karbamoil-metil)-pentanoil]-
-L-t-leucin-N'-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-karboxamid
egyetlen sztereoizomer formája vagy gyógyászatilag elfo-
gadható sója.

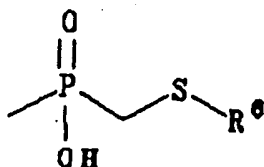
15. Gyógyászati készítmény, amely egy 1. igénypont
szerinti vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sójának
hatásos mennyiségét egy vagy több gyógyászatilag elfogadható
segédanyaggal együtt tartalmazza.

16. (I) általános képletű vegyület,



a képletben

R¹ jelentése merkaptó-, acetil-tio-, karboxil-, hidroxil-,
karbamoil-, alkoxi-karbonil-, aril-oxi-karbonil-,
aralkoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbamoil- vagy



általános képletű csoport (ebben R⁶ jelentése adott esetben helyettesített arilcsoport, ahol az arilcsoport kinol-2-il-, naft-1-il-, naft-2-il-, piridil- vagy fenilcsoport);

R² jelentése alkil-, aralkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport;

R³ jelentése cikloalkil-, alkil- (amely adott esetben cikloalkil-, hidroxil-, merkaptó-, alkil-tio-, aralkoxi-, karboxil-, amino-, alkil-amino-, guanidino-, karbamoil-, piridil- vagy indolilcsoporttal helyettesített), vagy aralkilcsoport (amely adott esetben hidroxil-, karboxil-, alkil- vagy alkoxicssoporttal helyettesített);

R⁴ jelentése nitro-, amino-, ciano-, hidroxil-, alkoxi-, karboxil-, alkoxi-karbonil-, alkil-szulfonil-, halogén-alkil-, alkoxi-karbonil-alkil-, tetrazolil-, karbamoil- (amely adott esetben alkil- vagy dialkil-amino-alkilcsoporttal helyettesített), vagy amino-szulfonil-csoport (amely adott esetben alkilcsoporttal helyettesített); és

R⁵ jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy hidroxilcsoport; egyetlen sztereoizomer vagy azok keveréke formájában, vagy

gyógyászati lag elfogadható sóinak alkalmazása emlősökben
mátrix metalloproteáz aktivitás gátlására alkalmas gyógyá-
szati készítmény előállítására.

A képviselő:

ADVOPATENT
SZABADALMI IRODA
~~KARÁCSONYI BÉLA~~
szabadalmi ügyvivő

S. F. Nagy