

KIVONAT

A találmány tárgya új (I) általános képletű β -alanin-származékok, ahol Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 és n jelentése az 1. igénypont szerinti, és fiziológiailag elfogadható sói vagy szolvátjai, amelyek integrin inhibitorok és használhatók trombózis, szívinfarktus, koszorúér szívbetegség, arterioszklerózis, gyulladás, tumor, csonttritkulás, fertőzés, érplasztika utáni resztenózis kezelésére, és olyan folyamatoknál, amelyeket az angiogenezis tart fenn vagy terjeszt.

Numero abba (1)
Kinnari di 10

AL

Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

β -Alanin-származékok, eljárás előállításukhoz és a vegyületekhez + az alaninből készült szénhidrátok

Q_1, Q_2, Q_3 vagy Q_4 egymástól függetlenül lehet CH vagy N;

R¹ jelentése H, A, Ar, Hal, OH, OA, CF₃ vagy OCF₃;

R^2 jelentése H vagy A;

R^3 jelentése a), b) vagy c) általános képletű csoport;

R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, Hal,

OH, OA, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, NHA, NA₂ vagy NH-C(O)A;

R⁶ jelentése H, A, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-O-C(O)A$ vagy $-(CH_2)_m-Ar$;

A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

Ar jelentése szubsztituálatlan vagy egyszer, kétszer vagy háromszor szubsztituált arilcsoport;

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

n értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6;

m értéke 1, 2, 3 vagy 4.

Részben hasonló vegyületek ismeretesek a WO 97/26250 vagy WO 97/24124 sz. nemzetközi közzétételi iratból.

Aktaszám: 94901-903 KY/hzs



A találmánynak az volt a célja, hogy olyan új vegyületeket találjunk, amelyek értékes tulajdonságokkal rendelkeznek és különösen alkalmasak gyógyszerkészítmények előállítására.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek és sói jó elviselhetőség mellett értékes farmakológiai tulajdonságokat mutatnak. Mindenekelőtt integrin inhibitorokként hatnak, miközben különösen az $\alpha v\beta 3$ - vagy $\alpha v\beta 5$ -integrin receptorok ligandumokkal való kölcsönhatásait gátolják, pl. a vitronektin $\alpha v\beta 3$ -integrin receptorhoz való kötődését gátolják. Az integrinek membrán-kötött, heterodimer glikoproteinek, amelyek egy α -alegységből és egy kisebb β -alegységből állnak. Egy ligandum kötődés relatív affinitását és specifikusságát különböző α - és β -alegységek kombinációjával határozzuk meg. Különös hatást mutatnak a találmány szerinti vegyületek az $\alpha v\beta 1$, $\alpha v\beta 3$, $\alpha v\beta 5$, $\alpha II\beta 3$, valamint $\alpha v\beta 6$ és $\alpha v\beta 8$ integrinek esetében, különösen az $\alpha v\beta 3$ és $\alpha v\beta 5$ esetében. Különösen hatásos szelektív $\alpha\beta 3$ integrin inhibitorokat találtunk. Az $\alpha v\beta 3$ integrin számos sejtre, pl. az endoteliális sejtekre, a sima érizomzat sejtjeire, pl. az aorta esetében, és a csontmátrix, azaz az oszteoklaszt lebomlásának sejtjeire vagy tumorsejtekre is exprimál.

A találmány szerinti vegyületek hatását például az alábbi módszerrel mutathatjuk ki: J.W. Smith és tsai, J. Biol. Chem. 1990, 265, 12267-12271.

A vaszkuláris integrinek és extracelluláris mátrix proteinek közötti kölcsönhatás angiogenezisének keletkezési függőségét P.C. Brooks, R.A. Clark és D.A. Cheresh írták le a Science 1994, 263, 569-571 irodalomban.

Ezen kölcsönhatás gátlási lehetőségét, és ezáltal az angiogén vaszkuláris sejtek programozott sejthalálának, azaz az apoptózisnak a bevezetéséhez egy ciklusos peptidet írt le P.C. Brooks, A.M. Montgomery, M. Rosenfeld, R.A. Reisfeld, T.Hu, G. Klier és D.A. Cheresh a Cell. 1994, 79, 1157-1164 cikkben. Itt $\alpha v \beta 3$ -antagonistákat vagy $\alpha v \beta 3$ elleni antitesteket írtak le, amelyek az apoptózis bevezetése által tumorok zsugorodását idézik elő.

Egy adhéziós tesztel lehet kísérletileg kimutatni, hogy a találmány szerinti vegyületek gátolják az élő sejtek megfelelő mátrix proteinekhez való kapcsolódását, és ennek megfelelően a tumorsejtek mátrix proteinekhez való kapcsolódását is; a módszer F. Mitjans és tsai módszerének analógiája (J. Cell Science 1995, 108, 2825-2838).

Az (I) általános képletű vegyületek gátolják a metalloproteinázok integrinekhez való kötődését, és azt is meggátolják ezáltal, hogy a sejtek felhasználják a proteináz enzim aktivitását. Az MMP-2, azaz mátrix-metalloproteináz-2, vitronektin receptor $\alpha v \beta 3$ -hoz való kötődésének gátolhatóságát ciklo-RGD-peptiddel pl. a P.C. Brooks és tsai, Cell 1996, 85, 683-693 alatt találjuk.

Az integrin receptorok és ligandumok közötti kölcsönhatást, pl. a fibrinogén és a fibrinogén receptor (Glikoprotein IIb/IIIa) közötti kölcsönhatást gátló vegyületek antagonistaként gátolják a tumorsejtek áttétellel történő kiterjedését, és ily módon áttétel ellen ható anyagként is használhatók műtéteknél, melyek során a tumort sebészetileg távolítják el vagy támadják meg. Ezt a következő kísérletek igazolják.

Egy lokális tumor tumorsejtjeinek az érrendszerbe való áttérése úgy jön létre, hogy mikrotrombusok keletkeznek a tumorsejtek és a trombociták kölcsönhatása révén. A tumorsejteket a mikroaggregátumban levő védelem védi meg, és az immunrendszer sejtjei nem ismerik fel. A mikroaggregátumok rögzíthetnek az érfalakon, ezáltal könnyebbé válik a tumorsejtek behatolása a szövetbe. Minthogy a mikrotrombusok keletkezése a megfelelő integrin receptorokhoz, pl. $\alpha v\beta 3$ vagy $\alpha II\beta 3$ receptorokhoz való ligandum kötődéssel aktivált vérlemezeken történik, a megfelelő antagonistákat hatásos metasztázis gátlóként tarthatjuk nyilván.

Az (I) általános képletű vegyületeket gyógyászati hatóanyagként alkalmazhatjuk a humán és állatgyógyászatban, különösen a vérkeringés megbetegedéseinek, trombózis, szívinfarktus, arterioszklerózis, apoplexia, angina pectoris, tumor megbetegedések, pl. tumor kifejlődése vagy tumor áttét, oszteolitikus betegségek, pl. csontritkulás, patológiailag angiogén betegségek, gyulladások, szemészeti betegségek, diabéteszes retinopátia, pigmentfolt degeneráció, rövidlátás, okuláris hisztoplazmózis, reumatoid artritisz, oszteoartritisz, rubeotikus glaukoma, fekélyes kolitisz, Morbus Crohn, ateroszklerózis, pikkelysömör, érplasztika utáni resztenózis, multiplex szklerózis, vírusfertőzés, bakteriális fertőzés, gombafertőzés, akut veseelégtelenség kezelésére és/vagy megelőzésére, és a gyógyítási folyamat elősegítésére sebgyógyulásnál.

Az (I) általános képletű vegyületeket alkalmazhatjuk antimikrobiálisan ható anyagként operációnál, ahol

bioanyagokat, implantátumokat, katétereket vagy pacemakert használnak. Fertőtlenítő hatásuk van. Az antimikrobiális hatást kimutathatjuk P. Valentin-Weigund és tsai: Infection and Immunity, 1988, 2851-2855 irodalomban leírt eljárásával.

Az (I) általános képletű kiválasztott vegyületek különösen szelektív $\alpha v\beta 3$ és $\alpha v\beta 6$ integrin receptor gátlók. A kiválasztott (I) általános képletű vegyületek különösen szelektív $\alpha v\beta 5$ és $\alpha v\beta 6$ receptor gátlók, és kiválasztott (I) általános képletű vegyületek különösen szelektív $\alpha v\beta 3$ és $\alpha v\beta 5$ és $\alpha v\beta 6$ integrin receptor gátlók.

Egy vegyület $\alpha v\beta 5$ integrin receptorra gyakorolt hatását és inhibitor hatását pl. J.W.Smith és tsai, J. Biol. Chem. 1990, 265, 12267-12271 irodalomban leírt módszerével mutathatjuk ki.

Egy vegyület $\alpha v\beta 6$ integrin receptorra gyakorolt hatását és ezáltal inhibitor aktivitását pl. J.W.Smith és tsai, J. Biol. Chem., 1990, 265, 12267-12271 irodalomban leírt módszerével mutathatjuk ki.

Ezek a kiválasztott vegyületek különösen alkalmasak patológiai folyamatok gyógyítására vagy legyőzésére, amelyeket az $\alpha v\beta 3$ és/vagy $\alpha v\beta 5$ és $\alpha v\beta 5$ integrinek befolyásolnak. Az angiogén patológiák pl. bőrbetegségek, pl. pikkelysömör, égető hólyagképződéssel járó bőrbetegség, bőrgyulladás és bőrpír, valamint tüdőfibrózis, cisztás fibrózis, endometriózis, májzsugor vagy ínygyulladás, is befolyásolhatók az $\alpha v\beta 3$ és/vagy $\alpha v\beta 5$ inhibitorokkal, és különösen befolyásolhatók a karcinomák, valamint a fent említett bőrbetegségek és tüdőfibrózis és az epitheliális sejtek patológiái, amelyeket az $\alpha v\beta 6$ inhibitorok befolyásolnak (Healy D.L. és tsai, Hum. Reprod. Update 1998,

4(5), 736-40; Creamer D. és tsai, Br. J. Dermatol. 1997, 137, 851-5; Norrby K., APMIS. 1997, 105, 417-37; Creamer D. és tsai, Br. J. Dermatol. 1997, 136, 859-65; Polverini P.J., Crit. Dermatol. 1995, 104, 744-9; Hoyt D.G. és tsai, Am. J. Physiol. 1997, 273, L612-7; Pilewski J.M. és tsai, ibid 1997, 273, L256-63 vagy Goldman M. és tsai, Gene. Ther. 1996, 3, 8-11-8).

Ezen kiválasztott vegyületeket különösen a rákterápiában alkalmazhatjuk előnyösen.

A rákterápiánál a megoldás rendszerint egy részterület legyőzésére irányul, azaz egy kompartment legyőzésére, a szolid tumorok kifejlődésénél. A kompartmentek többek között magának a tumornak a kifejlődése vagy a tumorba benyúló véredények, amelyek felelősek a tumor tápanyag-ellátásáért. Amint a tumor tápanyag-ellátása korlátozódik, a transzkripcionális aktivátorok többnyire a hipoxiás vagy hipoglikémiás promotorokon keresztül kiváltják a polipeptid növekedési faktorok kiválasztását és termelését. Ezek aktiválják az éredények kifakadását. Ahhoz, hogy az éredény endoteliális sejtjei osztódni tudjanak, anti-apoptózis jelek szükségesek, amelyek felszabadulhatnak az integrin család sejt-felületi receptoraiból. Különösen az $\alpha v \beta 3$ és $\alpha v \beta 5$ integrin receptorok felelősek ezért a felszabadulásért (P.C. Brooks, Eur. J. Cancer, 1996, 32A, 2423-2429; P.C. Brooks és tsai, Cell, 1994, 79, 1157-1164).

Ezen $\alpha v \beta 3$ és/vagy $\alpha v \beta 5$ integrin receptorok, különösen az $\alpha v \beta 3$ integrin receptor gátlása a véredény aktivált endoteliális sejtjének apoptózisát idézi elő, amely véredény belenő a tumorba, míg a nyugalomban levő normális véredény érintetlen marad. A tumor elveszti a táplálék utánpótlást, és ennek alapján

fejlődése leáll. Önmagában a tumor, azaz az elkorcsosodott ráksejtek ennél a gyógyítási módnál azonban nem érintettek, úgy hogy a tumor növekedése a kezelés megszakítása után újra bekövetkezhet.

A tumorsejtek felületén levő integrin receptorok lényegesen eltérnek azoktól, amelyek normális szöveten exprimálódnak. Például sok karcinómán a ritka $\alpha v\beta 6$ integrin magas de-novo expressziója található, míg az $\alpha v\beta 3$ jó jelzője az előrehaladott rosszindulatú melanomának. Ezenkívül ismeretes, hogy az $\alpha v\beta 6$ beavatkozik a tulajdonképpeni tumorfejlődés mechanizmusába, és az elkorcsosodott sejtek által megtámadott egészséges szövet mechanizmusába, azaz az áttétbe.

Egy olyan kombinált terápiát írtak le, amelynek egyidejűleg a tumorszövet angiogenezise és a tumorszövet elleni harc önmagában a támadáspontja, és eddig csak az $\alpha v\beta 3$ integrin inhibitorok és citotoxikus anyagok (kemoterápia) együttes alkalmazásából vagy besugárzásból (radioterápia) áll.

Meglepően azt találtuk, hogy ha szelektív $\alpha v\beta 3$ integrin inhibitorokat és szelektív $\alpha v\beta 6$ integrin inhibitorokat alkalmazunk gyógyszer előállítására, akkor ez megfelelő ilyen kombinált terápiára. Szinergetikus hatást figyeltünk meg. Az $\alpha v\beta 3$ és $\alpha v\beta 6$ integrin receptorok gátlásának nagy szelektivitásával kimarad más integrinek, pl. $\alpha 5\beta 1$ vagy $\alpha 11\beta 3$ további gátlása, amelyek például a normális szövetben fontos és kritikus funkciókkal rendelkeznek.

Azt találtuk továbbá, hogy szelektív $\alpha v\beta 5$ integrin inhibitorok és szelektív $\alpha v\beta 6$ integrin inhibitorok alkalmazása gyógyszer előállítására egy ilyen kombinált terápiához hasonlóképpen

alkalmas, valamint a szelektív $\alpha\text{v}\beta 3$, $\alpha\text{v}\beta 5$ és $\alpha\text{v}\beta 6$ integrin inhibitorok kombinált alkalmazása is alkalmas. Szinergetikus hatást figyelünk meg.

Az (I) általános képletű vegyületek legalább egy aszimmetrikus centrummal rendelkeznek, és ezért több sztereoizomer formában fordulhatnak elő. A találmányhoz tartozik valamennyi ilyen forma, pl. D- és L-forma, valamint ezek elegyei, pl. DL-formák.

A találmány szerinti vegyületekhez tartoznak az úgynevezett prodrug-származékok is, azaz pl. alkil- vagy acilcsoporttal, cukrokkal vagy oligopeptidekkel átalakított (I) általános képletű vegyületek, amelyek gyorsan a találmány szerinti vegyületekké hasadnak a szervezetben. Ezen kívül a szabad amino- vagy szabad hidroxilcsoportok az (I) általános képletű vegyületek szubsztituenseként megfelelő védőcsoportokkal is el lehetnek látva.

Az (I) általános képletű vegyületek szolvátjain az (I) általános képletű vegyületekre rendezett inert oldószer-molekulákat értjük, amelyek kölcsönös vonzóerő alapján keletkeznek. Szolvátok például a mono- vagy dihidrátok vagy alkoholokkal, pl. metanollal vagy etanollal képezett addíciós vegyületek.

A találmány tárgya (I) általános képletű vegyületek és sói és szolvátjai, valamint eljárás (I) általános képletű vegyületek és sói és szolvátjai előállítására oly módon, hogy

(a) egy (II) általános képletű vegyületet, ahol Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , R^1 és n jelentése a fenti, (III) általános képletű vegyülettel, ahol R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és R^6 jelentése a fenti, reagáltatunk, és

adott esetben az R^6 helyén hidrogénatomtól eltérő csoportot tartalmazó csoportot R^6 helyén hidrogénatommá alakítjuk, vagy

(b) egy (IV) általános képletű vegyületet, ahol Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , R^1 , R^2 és n jelentése a fenti, egy (V) általános képletű vegyülettel, ahol R^3 , R^4 , R^5 és R^6 jelentése a fenti, reagáltatunk és adott esetben a hidrogénatomtól eltérő jelentésű R^6 -ot R^6 helyén hidrogénatommá alakítjuk, vagy

(c) egy (I) általános képletű vegyületben egy vagy több R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és/vagy R^5 csoportot egy vagy több R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és/vagy R^5 csoporttá alakítunk oly módon, hogy

- (i) egy hidroxilcsoportot alkilezünk,
 - (ii) egy észtercsoportot karboxilcsoporttá hidrolizálunk,
 - (iii) egy karboxilcsoportot észterezünk,
 - (iv) egy aminocsoportot alkilezünk, vagy
 - (v) egy aminocsoportot acilezünk,
- és/vagy

egy (I) általános képletű bázikus vagy savas vegyületet savval vagy bázissal kezelve sóvá vagy szolváttá alakítunk.

A fenti képletekben A jelentése alkilcsoport, amely egyenes vagy elágazó láncú lehet, és 1-6, előnyösen 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomos. A jelentése előnyösen metil-, továbbá etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, szek-butil- vagy terc-butil-csoport, továbbá pentil-, 1-, 2- vagy 3-metil-butil-, 1,1-, 1,2- vagy 2,2-dimetil-propil-, 1-etil-propil-, hexil-, 1-, 2-, 3- vagy 4-metil-pentil-, 1,1- 1,2- 1,3-, 2,2-, 2,3- vagy 3,3-dimetil-butil-, 1- vagy 2-etil-butil-, 1-etil-1-metil-propil-, 1-etil-2-metil-propil-, 1,1,2- vagy 1,2,2-trimetil-propil-csoport.

Különösen előnyös A jelentésében a metil-, etil-, izopropil-, n-propil-, n-butil- vagy terc-butil-csoport.

Ar jelentése szubsztituálatlan vagy egyszer, kétszer vagy háromszor A, CF₃, OH, OA, OCF₃, ciano- vagy nitrocsopottal vagy Hal csoporttal szubsztituált arilcsoport, ahol az arilcsoport jelentése fenil-, naftil-, antril- vagy bifenililcsoport lehet. Ar jelentése előnyösen szubsztituálatlan, vagy egyszer, kétszer vagy háromszor A, CF₃, hidroxil-, OA, OCF₃, ciano-, nitrocsopottal vagy Hal csoporttal szubsztituált fenil- vagy naftilcsoport.

Ar jelentése tehát előnyösen fenil-, o-, m- vagy para-metil-fenil-, o-, m- vagy para-etil-fenil-, o-, m- vagy para-propil-fenil-, o-, m- vagy para-izopropil-fenil-, o-, m- vagy para-terc-butil-fenil-, o-, m- vagy para-hidroxi-fenil-, o-, m- vagy para-metoxi-fenil-, o-, m- vagy para-etoxi-fenil-, o-, m-, para-trifluor-metil-fenil-, o-, m- vagy para-fluor-fenil-, o-, m- vagy para-klór-fenil-, o-, m- vagy para-bróm-fenil-, továbbá előnyösen 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-dimetil-fenil-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-dihidroxi-fenil-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-difluor-fenil-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-diklór-fenil-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-dibróm-fenil-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-dimetoxi-fenil- vagy 3-klór-4-fluor-fenil-, 4-fluor-2-hidroxi-fenil-, naftalin-1-il-, naftalin-2-il- vagy 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-metil-naftalin-1-il-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-etil-naftalin-1-il-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-klór-naftalin-1-il-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-fluor-naftalin-1-il-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-bróm-naftalin-1-il-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-hidroxi-naftalin-1-il-, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-metil-naftalin-2-il-, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-etil-naftalin-2-il-, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-

vagy 8-klór-naftalin-2-il-, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-fluor-naftalin-2-il-, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-bróm-naftalin-2-il-, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-hidroxi-naftalin-2-il-csoport.

Egész különösen előnyösen Ar jelentése fenil-, o-, m- vagy para-fluor-fenil-, m- vagy para-klór-fenil-, para-metil-fenil-, para-trifluor-metil-fenil-, 3-klór-4-fluor-fenil-, 4-fluor-2-hidroxi-fenil-, naftalin-1-il- vagy naftalin-2-il-csoport.

A $-(CH_2)_m-Ar$ csoportban Ar jelentése a fent megadott előnyös jelentések egyik, ahol m értéke 1 vagy 2. Egész különösen előnyösen $-(CH_2)_m-Ar$ jelentése benzilcsoport.

A $-(CH_2)_m-OH$ csoportban m értéke 1, 2, 3 vagy 4. Előnyösen a $-(CH_2)_m-OH$ csoport hidroximetil-, hidroxietil-, hidroxipropil- vagy hidroxibutil-csoport, egész különösen előnyösen hidroxietil-csoport.

A $-(CH_2)_m-O-C(O)A$ csoportban A a fent megadott egyik előnyös jelentésű, ahol m értéke 1 vagy 2. Egész különösen előnyösen A terc-butil-csoport és m értéke 1.

Hal előnyösen fluor-, klór- vagy brómatom lehet.

n értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6, egész különösen előnyösen 3, 4 vagy 5.

Az a) képletű csoport előnyösen 3-(trifluor-metoxi)- vagy 4-(trifluor-metoxi)-fenil-csoport.

A b) általános képletű csoport jelentése előnyösen bifenil-4-il-, 4'-fluor-bifenil-4-il-, 4'-fluor-bifenil-3-il-, 3'-fluor-bifenil-4-il-, 2'-fluor-bifenil-4-il-, 4'-klór-bifenil-4-il-, 3'-klór-bifenil-4-il-, 4'-metil-bifenil-4-il-, 4'-(trifluor-metil)-bifenil-4-il-, 3'-klór-4'-fluor-bifenil-4-il-, 4'-fluor-2-hidroxi-bifenil-4-il-, 4'-fluor-2'-hidroxi-bifenil-4-il-, 4'-fluor-2'-hidroxi-bifenil-3-il-, 4-(naftalin-1-

il)-fenil-, 4-(naftalin-2-il)-fenil- vagy 4-(naftalin-1-il)-3-hidroxi-fenil-csoport.

A c) általános képletű csoport jelentése előnyösen 2-, 3- vagy 4-nitro-fenil-, 4-metil-3-nitro-fenil-, 4-klór-3-nitro-fenil-, 3-nitro-2-hidroxi-fenil- vagy 3-bróm-6-hidroxi-5-nitro-fenil-csoport.

Q_1 , Q_2 , Q_3 vagy Q_4 jelentése egymástól függetlenül CH vagy nitrogénatom. Q_1 jelentése előnyösen CH vagy nitrogénatom. Q_2 jelentése előnyösen CH, Q_3 jelentése előnyösen CH és Q_4 jelentése előnyösen CH. Egész különösen előnyösen Q_1 , Q_2 , Q_3 és Q_4 jelentése CH.

R^1 jelentése hidrogénatom, A, Ar, Hal, hidroxil-, OA, CF_3 vagy OCF_3 csoport, ahol A, Ar vagy Hal a fent megadott előnyös vagy különösen előnyös jelentésű. R^1 jelentése előnyösen H vagy A. Az R^1 szubsztituens előnyös helyzetei a 4-es vagy 6-os helyzet. Különösen előnyös a gyűrűrendszer 4-es helyzete.

R^2 jelentése előnyösen H vagy A, különösen előnyösen H.

R^3 jelentése a), b) vagy c) általános képletű csoport, ahol R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül H, A, Hal, OH, OA, CF_3 , OCF_3 , CN, NH_2 , NHA, NA_2 vagy $NH-C(O)A$, és Ar a fent megadott jelentések egyike.

Különösen előnyösen R^4 hidrogénatom, A, hidroxilcsoport vagy Hal.

Különösen előnyösen R^5 hidrogénatom vagy hidroxilcsoport.

Egész különösen előnyösen R^4 és R^5 hidrogénatom az a) képletű csoportban.

Különösen előnyösen R^4 ha vagy hidroxilcsoport és Ar szubsztituátlan vagy Hal, A vagy trifluor-metil-csoporttal egy-

szer vagy kétszer szubsztituált fenil- vagy szubsztituálatlan naftilcsoport a b) képletű csoportban.

Különösen előnyösen R^4 hidrogénatom, A vagy Hal, és R^5 hidrogénatom vagy hidroxilcsoport a c) általános képletű csoportban.

R^3 jelentése előnyösen 2-, 3- vagy 4-trifluor-metoxi-fenil-, 2-, 3- vagy 4-nitro-fenil-, bifenil-3-il-, bifenil-4-il-, 3-metil-, 4-metil-, 5-metil- vagy 6-metil-2-(trifluor-metoxi)-fenil-, 3-etil-, 4-etil-, 5-etil- vagy 6-etil-2-(trifluor-metoxi)-fenil-, 2-metil-, 4-metil-, 5-metil- vagy 6-metil-3-(trifluor-metoxi)-fenil-, 2-etil-, 4-etil-, 5-etil- vagy 6-etil-3-(trifluor-metoxi)-fenil-, 2-metil-, 3-metil-, 5-metil- vagy 6-metil-4-(trifluor-metoxi)-fenil-, 2-etil-, 3-etil-, 5-etil- vagy 6-etil-4-(trifluor-metoxi)-fenil-, 3-metil-, 4-metil-, 5-metil- vagy 6-metil-2-nitro-fenil-, 3-etil-, 4-etil-, 5-etil- vagy 6-etil-2-nitro-fenil-, 2-metil-, 4-metil-, 5-metil- vagy 6-metil-3-nitro-fenil-, 2-etil-, 4-etil-, 5-etil- vagy 6-etil-3-nitro-fenil-, 2-metil-, 3-metil-, 5-metil- vagy 6-metil-4-nitro-fenil-, 2-etil-, 3-etil-, 5-etil- vagy 6-etil-4-nitro-fenil-, 3-klór-, 4-klór-, 5-klór- vagy 6-klór-2-nitro-fenil-, 2-klór-, 4-klór-, 5-klór- vagy 6-klór-3-nitro-fenil-, 2-klór-, 3-klór-, 5-klór- vagy 6-klór-4-nitro-fenil-, 3-nitro-2-hidroxi-fenil-, 3-bróm-6-hidroxi-5-nitro-fenil-, 4'-fluor-bifenil-4-il-, 4'-fluor-bifenil-3-il-, 3'-fluor-bifenil-4-il-, 2'-fluor-bifenil-4-il-, 4'-klór-bifenil-4-il-, 3'-klór-bifenil-4-il-, 4'-metil-bifenil-4-il-, 4'-(trifluor-metil)-bifenil-4-il-, 3'-klór-4'-fluor-bifenil-4-il-, 4'-fluor-2-hidroxi-bifenil-4-il-, 4'-fluor-2'-hidroxi-bifenil-4-il-, 4'-fluor-2'-hidroxi-bifenil-3-il-, 4-(naftalin-1-il)-fenil-, 4-(naftalin-2-il)-fenil- vagy 4-(naftalin-1-il)-3-hidroxi-fenil-csoport.

Különösen előnyösen R^3 jelentése 4-(trifluor-metoxi)-fenil-, 3-(trifluor-metoxi)-fenil-, 2-nitro-fenil-, 3-nitro-fenil-, 4-nitro-fenil-, bifenil-4-il-, 4-metil-3-nitro-fenil-, 4-fluor-2-hidroxi-fenil- vagy 4-klór-3-nitro-fenil-, 4'-fluor-bifenil-4-il-, 4'-fluor-bifenil-3-il-, 3'-fluor-bifenil-4-il-, 2'-fluor-bifenil-4-il-, 4'-klór-bifenil-4-il-, 3'-klór-bifenil-4-il-, 4'-metil-bifenil-4-il-, 4'-(trifluor-metil)-bifenil-4-il-, 3'-klór-4'-fluor-bifenil-4-il-, 4'-fluor-2-hidroxi-bifenil-4-il-, 4'-fluor-2'-hidroxi-bifenil-4-il-, 4'-fluor-2'-hidroxi-bifenil-3-il-, 4-(naftalin-1-il)-fenil-, 4-(naftalin-2-il)-fenil- vagy 4-(naftalin-1-il)-3-hidroxi-fenil- vagy 3-bróm-6-hidroxi-5-nitro-fenil-csoport.

R^6 jelentése H, A, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-O-C(O)A$ vagy $-(CH_2)_m-Ar$, ahol A, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-O-C(O)A$ és $-(CH_2)_m-Ar$ közül az egyik a fent megadott előnyös vagy különösen előnyös jelentésű.

Az (I) általános képletű vegyületek, ahol R^6 jelentése előnyösen A, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-O-C(O)A$ vagy $-(CH_2)_m-Ar$, valamint annak szolvátjai, az úgynevezett prodrugok, azaz in vitro kísérletekben hatástalanok, mert a biológiailag aktív karboxil-csoportot elfedik. A prodrugok azonban a testben metabolikusan átalakulnak a biológiailag aktív formává. A megfelelő szabad sav, amely megfelel egy R^6 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületnek, valamint sói és szolvátjai in vitro hatásosak.

Ennek megfelelően a találmány tárgya különösen olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben a megadott csoportok legalább egyike a fent megadott előnyös jelentésű. A vegyületek néhány előnyös csoportját az alábbi (Ia) – (Ik) részképlettel fe-

jezzük ki, mely megfelel az (I) általános képletnek, és amelyben a közelebb meg nem nevezett csoportok az (I) általános képlet-nél megadottak, és amelyekben az (Ia) képlet esetén R^3 jelentése a) képletű csoport, az (Ib) képleténél R^3 jelentése c) képletű csoport és az (Ic) képleténél R^3 jelentése b) képletű csoport.

Az (Id) képleténél Q_1 , Q_2 , Q_3 és Q_4 jelentése az (I) általános képlet szerinti CH. Az (Ie) képletű vegyületnél Q_1 jelentése jelentése nitrogénatom, Q_2 , Q_3 és Q_4 jelentése CH.

Az (If) képleténél R^1 hidrogénatom vagy A, és R^3 jelentése b) vagy c) képletű csoport.

Az (Ig) képleténél R^1 hidrogénatom vagy A, és R^3 jelentése b) vagy c) képletű csoport, Q_1 jelentése nitrogénatom, Q_2 , Q_3 és Q_4 jelentése CH.

Az (Ih) képleténél R^1 jelentése hidrogénatom vagy A, Q_1 , Q_2 , Q_3 és Q_4 jelentése CH, és R^3 jelentése b) vagy c) képletű csoport.

Az (Ii) képleténél R^1 jelentése hidrogénatom vagy A, R^3 jelentése b) vagy a) képletű csoport.

Az (Ik) képleténél R^1 jelentése hidrogénatom vagy A, és R^3 jelentése a) vagy c) képletű csoport.

Különösen előnyös (Ia) képletű vegyületek a következők:

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav;

3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav;

3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav, vagy

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav,

valamint fiziológiailag elfogadható sói és szolvátjai.

Különösen előnyös (Ib) képletű vegyületek a következők:

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(2-nitro-fenil)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(2-nitro-fenil)-propionsav;

3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(2-nitro-fenil)-propionsav;

3-(2-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(6-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilészter;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(6-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4-klór-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(pirimidin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav, vagy

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(pirimidin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav,

valamint fiziológiailag elfogadható sói és szolvátjai.

Különösen előnyös (Ic) általános képletű vegyületek a következők:

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-bifenilil)-propionsav;

3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-bifenilil)-propionsav;

3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(4-bifenilil)-propionsav;

3-{2-[4-(pirimidin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-bifenilil)-propionsav;

3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(4-bifenilil)-propionsav, vagy

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-bifenilil)-propionsav,

valamint fiziológiailag elfogadható sói és szolvátjai.

Különösen előnyös (Id) általános képletű vegyületek a következők:

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-trifluor-metoxif-fenil)-propionsav;

3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(4-trifluor-metoksi-fenil)-propionsav;

3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(3-trifluor-metoksi-fenil)-propionsav;

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(3-trifluor-metoksi-fenil)-propionsav;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(2-nitro-fenil)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(2-nitro-fenil)-propionsav;

3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(2-nitro-fenil)-propionsav;

3-(2-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(6-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-metilészter;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(6-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav;

3-(4-klór-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav;

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(4-bifenilil)-propionsav;

3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(4-bifenilil)-propionsav;

3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-3-(4-bifenilil)-propionsav, vagy

3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-3-(4-bifenilil)-propionsav,

valamint fiziológiailag elfogadható sói és szolvátjai.

Előnyös (Ie) általános képletű vegyületek a következők:

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(pirimidin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(pirimidin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav;

3-{2-[5-(pirimidin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-3-(4-bifenilil)-propionsav, vagy

3-{2-[4-(pirimidin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(4-bifenilil)-propionsav,

valamint fiziológiailag elfogadható sói és szolvátjai.

Előnyös (If) általános képletű vegyületek a következők:

3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(4-bifenilil)-propionsav;

3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-3-(4-bifenilil)-propionsav;

3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-3-(4-bifenilil)-propionsav, vagy

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(4-bifenilil)-propionsav,

valamint fiziológiailag elfogadható sói és szolvátjai.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek és az előállításukhoz használatos kiindulási anyagok általában ismert módon állíthatók elő, ahogy az az irodalomból, pl. Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, ismeretes, mégpedig olyan reakciókörülmények között, amelyek ismertek a nevezett reakciókra, és ezekre alkalmasak. Önmagában ismert, itt közelebbről nem említett eljárásváltozatot is használhatunk.

A kiindulási anyagokat kívánt esetben in situ is képezhetjük úgy, hogy a reakcióelegyből a kiindulási anyagokat nem izoláljuk, hanem azonnal továbbreagáltatjuk (I) általános képletű vegyületekké.

Több azonos vagy különböző védett amino- és/vagy hidroxilcsoport is lehet a kiindulási anyag molekulájában. Amennyiben a védőcsoportok eltérnek egymástól, sok esetben szelektív is lehasíthatók (lásd: T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 2. kiadás, Wiley, New York 1991, vagy P.J. Kocienski, *Protecting Groups*, 1. kiadás, Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 1994, H. Kunz, H. Waldmann: *Comprehensive Organic Synthesis*, 6. kötet (B.M.

Trost, I. Fleming, E. Winterfeldt), Pergamon, Oxford, **1991**, 631-701.o.).

Az amino-védőcsoport kifejezés általánosan ismert, és olyan csoportokra vonatkozik, amelyekkel egy aminocsoportot nem tudunk védeni a kémiai reakcióktól, azaz blokkolhatjuk. Tipikus ilyen csoportok különösen a szubsztituált vagy szubsztituátlan acil-, aril-, aralkoxi-metil- vagy aralkil-csoportok. Minthogy az amino-védőcsoportokat a kívánt reakció vagy reakciósor után eltávolítjuk, általában nem döntő, hogy milyen fajtájú vagy nagyságú védőcsoportot használunk; előnyök azonban az 1-20, különösen az 1-8 szénatomos védőcsoportok. Az acilcsoport kifejezés a jelen eljárással összefüggésben a legtágabb értelemben értendő. Magában foglalja az alifás, aralifás, aliciklusos, aromás vagy heterociklusos karbonsavakat vagy karbonsavakból vagy szulfonsavakból levezetett acilcsoportokat, különösen az alkoxi-karbonil-, alkenil-oxi-karbonil-, aril-oxi-karbonil- vagy mindenekelőtt aralkoxi-karbonil-csoportokat. Az ilyen acilcsoportokra példaképpen a következőket említjük: alkanoil-, pl. acetil-, propionil-, butirilcsoport; aralkanoil-, pl. fenil-acetil-csoport; aroil-, pl. benzoil- vagy toluilcsoport; aril-oxi-alkanoil-, pl. fenoxi-acetil-csoport; alkoxi-karbonil-, pl. metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, BOC, 2-jód-etoxi-karbonil-csoport; alkenil-oxi-karbonil-, pl. allyl-oxi-karbonil- (Aloc), aralkoxi-karbonil-, pl. CBZ (szinonim Z-vel), 4-metoxi-benzil-oxi-karbonil- (MOZ), 4-nitro-benzil-oxi-karbonil- vagy 9-fluorenil-metoxi-karbonil-csoport (Fmoc); 2-(fenil-szulfonil)-etoxi-karbonil-csoport; trimetil-szilil-etoxi-karbonil- (Teoc) vagy aril-

szulfonil-, pl. 4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil-szulfonil-csoport (Mtr). Előnyös amino-védőcsoportok a BOC, Fmoc és Alloc, továbbá a CBZ, benzil- és acetyl-csoport.

A hidroxil-védőcsoport szintén általános ismert, és olyan csoportokra vonatkozik, amelyekkel hidroxilcsoportot tudunk megvédeni kémiai reakcióktól. Tipikus ilyen csoportok a fent megnevezett szubsztituálatlan vagy szubsztituált aril-, aralkil-, aroil- vagy acilcsoportok, továbbá alkilcsoport, alkil-, aril- vagy aralkil-szilil-csoportok, vagy O,O- vagy O,S-acetálok. A hidroxil-védőcsoportok természete és nagysága nem döntő, minthogy a kívánt kémiai reakció vagy reakciósor után újra eltávolítjuk ezeket. Előnyösek az 1-20, különösen az 1-20 szénatomos védőcsoportok. Hidroxil-védőcsoportok például többek között az aralkilcsoport, pl. benzil-, 4-metoxi-benzil- vagy 2,4-dimetoxi-benzil-csoport; aroilcsoportok, pl. benzoil- vagy para-nitro-benzoil-csoportok; acilcsoportok, pl. acetyl- vagy pivalil-, para-toluol-szulfonil-csoportok; alkilcsoport, pl. metil- vagy terc-butyl-csoport, vagy allil-, alkil-szilil-csoport, pl. trimethyl-szilil- (TMS), triisopropyl-szilil- (TIPS), terc-butyl-dimethyl-szilil- (TBS) vagy triethyl-szilil-, trimethyl-szilil-ethyl-csoport; aralkil-szilil-csoport, pl. terc-butyl-difenil-szilil-csoport (TBDPS), ciklusos acetálok, pl. izopropilidén-, ciklopentilidén-, ciklohexilidén-, benzilidén-, para-metoxi-benzilidén- vagy o,p-dimetoxi-benzilidén-acetál, aciklusos acetálok, pl. tetrahydropyranil-, (Thp), metoxi-metil- (MOM), metoxi-etoxi-metil- (MEM), benzil-oxi-metil- (BOM) vagy metil-tio-metil- (MTM) csoport. Különösen előnyös hidroxil-védőcsoport a benzil-, acetyl-, terc-butyl- vagy TBS csoport.

Az (I) általános képletű vegyületeket felszabadítjuk reakcióképes származékaiból, és ez ismeretes a használatos védőcsoport szerint az irodalomból (pl. T.W. Green, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 2. kiadás, Wiley, New York **1991**, vagy P.J. Kocienski, *Protecting Groups*, 1. kiadás, Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, **1994**). Önmagában ismert, itt közelebbről nem részletezett eljárásváltozatot is alkalmazhatunk.

A BOC és O-terc-butil-csoportot például előnyösen tetrafluor-acétáttal távolíthatjuk el diklór-metánban, vagy lehasíthatjuk kb. 3-5 N sósavval dioxánban 15-30 °C-on is, az Fmoc-csoportot mintegy 5-50 %-os dimetil-amin, dietil-amin vagy piperidin dimetil-formamidos oldatával hasíthatjuk le 15-30 °C-on. Az aloc-csoportot óvatosan hasíthatjuk le nemesfém-katalizátor alkalmazásával kloroformban, 20-30 °C-os hőmérsékleten. Katalizátorként előnyösen tetrakisz(trifenil-foszfin)-palládium(0)-t használunk.

A (II) – (V) általános képletű kiindulási vegyületek rendszerint ismertek. Amennyiben újak, úgy az ismert módon állíthatók elő.

A (II) általános képletű vegyületeket például úgy állíthatjuk elő, hogy egy megfelelő 2-amino-heterociklusos vegyületet, ahol Q_1 , Q_2 , Q_3 vagy Q_4 jelentése a fenti, a megfelelő $Br-[CH_2]_n-COOSG^1$ képletű n-bróm-karbonsav-észterrel reagáltatunk, ahol SG^1 jelentése hidroxil-védőcsoport, bázis jelenlétében, majd a védőcsoportot standard körülmények között lehasítjuk.

A (IV) általános képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOSG}^2$ általános képletű glicinszármazékkal peptidanalóg kondenzáljuk, ahol SG^2 hidroxil-védőcsoport (lásd fent), és standard feltételeket alkalmazunk.

Az (V) általános képletű β -aminosavakat Skinner és tsai, J. Org. Chem. 1960, 25, 1756 analógiájára állíthatjuk elő. A megfelelő R^3-CHO képletű aldehidet malonsavval és ammónium-acetáttal reagáltatjuk megfelelő oldószerben, különösen előnyösen alkoholban, pl. etanolban, és így (V) képletű β -aminosavat kapunk, ahol R^6 hidrogénatomot jelent. Az (V) képletű szabad sav észterezésével standard körülmények között (V) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R^6 A vagy $-(\text{CH}_2)_m-\text{Ar}$ csoport.

A (III) általános képletű vegyületek előállításához (V) általános képletű, megfelelő védőcsoporttal védett β -aminosav-csoportját, vagy egy megfelelő védőcsoport által, vagy ha R^6 jelentése A, $-(\text{CH}_2)_m-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{A}$ vagy $-(\text{CH}_2)_m-\text{Ar}$, egy $\text{SG}^3-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ képletű glicinszármazékkal kondenzáljuk. Az $\text{SG}^3-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ glicinszármazék SG^3 szubsztituense amino-védőcsoportot jelent, lásd fent, amelyet azt követően lehasítunk. A peptid-szintézis szokásos módszereit illetően lásd pl. Houben-Weyl, 1.c., 15/II. kötet, 1974, 1-806.o. irodalmat.

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, majd a védőcsoportot lehasítjuk, vagy az R^6 csoportot, amely A, $-(\text{CH}_2)_m-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{A}$ vagy $-(\text{CH}_2)_m-\text{Ar}$ csoportot jelent, R^6 helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületté alakítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, ha egy (IV) általános képletű vegyületet (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, majd a védőcsoportot lehasítjuk, vagy az R^6 csoportot, amely A, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-O-C(O)A$ vagy $-(CH_2)_m-Ar$ csoportot jelent, R^6 helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületté alakítjuk.

A kondenzálási reakciót előnyösen dehidratáló szer, pl. karbodiimid, pl. diciklohexil-karbodiimid (DCC), N-(3-dimetil-amino-propil)-N'-etil-karbodiimid-hidroklorid (EDC) vagy diizopropil-karbodiimid (DIC), továbbá propán-foszfonsav-anhidrid (Angew. Chem. 1980, 92, 129), difenil-foszforil-azid vagy 2-etoxi-N-etoxi-karbonil-1,2-dihidrokinolin jelenlétében inert oldószerben, pl. halogénezett szénhidrogénben, pl. diklór-metánban, éterben, pl. tetrahidrofuránban vagy dioxánban, amidban, pl. DMF-ben vagy dimetil-acetamidban, nitrilben, pl. acetonitrilben, dimetil-szulfoxidban, vagy ezen oldószerek jelenlétében $-10 - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, előnyösen $0 - 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on hajtjuk végre. A reakcióidő az alkalmazott körülményektől függően néhány perctől több napig tart. Különösen előnyös kondenzáló szer a TBTU, azaz O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urónium-tetrafluor-borát, vagy O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urónium-hexafluor-foszfát, minthogy ezen vegyületek egyikének jelenlétében csak kis mértékű racemizálódás lép fel és citotoxikus melléktermékek nem keletkeznek.

A (II) és/vagy (IV) általános képletű vegyületek helyett alkalmazhatunk (II) általános képletű származékokat és/vagy (IV) általános képletű származékokat, előnyösen előaktivált karbonsavat vagy karbonsav-halogenidet, szimmetrikus vagy vegyes

anhidridet vagy aktív észtert. A karboxicsoporthoz aktiválásához ismeretesek ilyen csoportok a tipikus acilezési reakciókból (pl. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart). Az aktív észtereket célszerűen in situ képezzük, pl. HOBt, azaz 1-hidroxi-benzotriazol vagy N-hidroxi-szukcinimid hozzáadásával.

A reakciót rendszerint inert oldószerben végezzük karbon-sav-halogenid felhasználásakor savképző szer jelenlétében, előnyösen egy szerves bázist, pl. trietil-amint, dimetil-anilint, piridint vagy kinolint használunk.

Kedvező lehet, ha alkáli- vagy alkáliföldfém-hidroxidot, -karbonátot vagy -hidrogén-karbonátot egy alkáli- vagy alkáliföldfém, előnyösen kálium, nátrium, kalcium vagy cézium gyenge savval képezett másik sóját használjuk.

Egy (I) általános képletű bázist savval a megfelelő savaddíciós sóvá alakíthatunk, pl. ekvivalens mennyiségű bázis és sav inert oldószerben, pl. etanolban történő reagáltatásával, majd ezt követő bepárlásával kaphatjuk a megfelelő savaddíciós sót. Ehhez a reakcióhoz különösen olyan savakat használhatunk, melyek fiziológiailag elfogadható sókat képeznek. Így alkalmazhatunk szerves savat, pl. kénsavat, kénessavat, ditionsavat, salétromsavat, hidrogén-halogenidet, pl. sósavat vagy hidrogén-bromidot, foszforsavakat, pl. orto-foszforsavat, szulfaminsavat, továbbá szerves savakat, különösen alifás, aliciklusos, aralifás, aromás vagy heterociklusos egy vagy több karbon-, szulfon- vagy kénsavat, pl. hangyasavat, ecetsavat, propionsavat, hexánsavat, oktánsavat, dekánsavat, hexadekánsavat, oktadekánsavat, pivalinsavat, dietil-ecetsavat,

malonsavat, borostyánkőssavat, pimelinsavat, fumársavat, maleinsavat, tejsavat, borkőssavat, almasavat, citromsavat, glükonsavat, aszkorbinsavat, nikotinsavat, izonikotinsavat, metán- vagy etánszulfonsavat, benzolszulfonsavat, trimetoxibenzoésavat, adamantán-karbonsavat, para-toluolszulfonsavat, glikolsavat, embonsavat, klór-fenoxi-ecetsavat, aszparaginsavat, glutaminsavat, prolint, glioxilsavat, palmitinsavat, paraklór-fenoxi-izovajsavat, ciklohexán-karbonsavat, glükóz-1-foszfátot, naftalin-mono- és diszulfonsavat vagy laurilkénsavat. Fiziológiailag el nem fogadható savakkal képezett sókat, pl. pikrátokat felhasználhatunk az (I) általános képletű vegyületek izolálásához és/vagy tisztításához. Másrészt az (I) általános képletű vegyületeket bázisokkal, pl. nátrium- vagy kálium-hidroxiddal vagy -karbonáttal a megfelelő fém-, különösen alkálifém- vagy alkáliföldfém-, vagy megfelelő ammóniumsóvá alakíthatjuk.

A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületekre és fiziológiailag elfogadható sóira vagy szolvátjaira, mint gyógyászati hatóanyagokra.

Ezen kívül a találmány tárgya az (I) általános képletű fent definiált vegyületek és fiziológiailag elfogadható sói vagy szolvátjai, mint integrin inhibitorok.

A találmány tárgya (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag elfogadható sói és szolvátjai betegség elleni alkalmazásra.

A találmány tárgya továbbá szelektív integrin inhibitor kombináció alkalmazása, amely lehet szelektív $\alpha v\beta 3$ integrin inhibitor és szelektív $\alpha v\beta 6$ integrin inhibitor kombinációja, valamint

szelektív $\alpha\text{v}\beta 5$ integrin inhibitor és szelektív $\alpha\text{v}\beta 6$ integrin inhibitor kombinációja, vagy szelektív $\alpha\text{v}\beta 3$ integrin inhibitor és szelektív $\alpha\text{v}\beta 5$ integrin inhibitor kombinációja, és szelektív $\alpha\text{v}\beta 3$ szelektív $\alpha\text{v}\beta 6$ integrin inhibitor kombinációja gyógyszer előállítására, amellyel patológiai folyamatok befolyásolhatók, mely folyamatokat az integrin $\alpha\text{v}\beta 3$ és/vagy $\alpha\text{v}\beta 5$ és $\alpha\text{v}\beta 6$ befolyásol.

A találmány tárgya továbbá szelektív integrin inhibitor kombináció alkalmazása, amely lehet szelektív $\alpha\text{v}\beta 3$ integrin inhibitor és szelektív $\alpha\text{v}\beta 6$ integrin inhibitor kombinációja, szelektív $\alpha\text{v}\beta 5$ integrin inhibitor szelektív $\alpha\text{v}\beta 6$ integrin inhibitorral képezett kombinációja, vagy szelektív $\alpha\text{v}\beta 3$ integrin inhibitor szelektív $\alpha\text{v}\beta 5$ integrin inhibitorral kombinálva és szelektív $\alpha\text{v}\beta 6$ integrin inhibitorral kombinálva, gyógyszer előállítására rákterápiához, miközben egyrészt az $\alpha\text{v}\beta 3$ integrin receptor és/vagy az $\alpha\text{v}\beta 5$ integrin receptor gátlásával megakadályozható a tumorba benövő véredények angiogenezise, és másrészt az $\alpha\text{v}\beta 6$ integrin receptor gátlásával a tumorfejlődés.

A találmány tárgya szelektív $\alpha\text{v}\beta 3$ integrin inhibitorok és/vagy szelektív $\alpha\text{v}\beta 5$ és szelektív $\alpha\text{v}\beta 6$ integrin inhibitorok kombinációjának alkalmazása gyógyszer előállítására, amellyel rákkal kapcsolatos betegségek, pl. szolid tumorok áttétei, angiofibromatózis, retrolentális fibroplázia, hemangioma vagy Kaposi szarkóma győzhetők le.

Az alábbiakban különösen szelektív $\alpha\text{v}\beta 3$ és $\alpha\text{v}\beta 6$ integrin receptor inhibitor hatású (I) általános képletű vegyületeket sorolunk fel:

a) 3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(4-klór-3-nitro-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

b) 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát;

c) 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát;

d) 3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát,
vagy

e) 3-(bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-trifluor-acetát.

Az alábbiakban különösen szelektív $\alpha\text{v}\beta 5$ és $\alpha\text{v}\beta 6$ integrin receptor hatású (I) általános képletű vegyületeket adunk meg:

a) 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát,
vagy

b) 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-trifluor-acetát.

Az alábbiakban különösen szelektív $\alpha\text{v}\beta 3$, $\alpha\text{v}\beta 5$ és $\alpha\text{v}\beta 6$ integrin receptor inhibitor hatású (I) általános képletű vegyületeket sorolunk fel:

a) 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(4-metil-3-nitro-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

b) 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav-trifluor-acetát;

c) 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

d) 3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát,
vagy

e) 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-hidroklorid.

Különösen előnyösek az integrin $\alpha v\beta 3$ és/vagy $\alpha v\beta 5$ és $\alpha v\beta 6$ által befolyásolható patológiai folyamatok gyógyítására vagy legyőzésére, különösen a rákterápiában, az alábbi integrin inhibitorok:

a) 3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(4-klór-3-nitro-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

b) 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát;

c) 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát;

d) 3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

e) 3-(bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát;

f) 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

g) 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát;

h) 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-metil-3-nitro-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

i) 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát;

j) 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

k) 3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát, vagy

l) 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-hidroklorid.

A találmány tárgya továbbá az alábbi szelektív integrin inhibitorok alkalmazása:

a) 3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(4-klór-3-nitro-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

b) 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát;

c) 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát;

d) 3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

e) 3-(bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát;

f) 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

g) 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát;

h) 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-metil-3-nitro-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

i) 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát;

j) 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

k) 3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát,
vagy

l) 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-hidroklorid,

gyógyszer előállítására, amellyel $\alpha\text{v}\beta 3$ és/vagy $\alpha\text{v}\beta 5$ és $\alpha\text{v}\beta 6$ integrinekkel befolyásolt patológiai folyamatok győzhetők le.

A találmány tárgya továbbá az alábbi szelektív integrin inhibitorok alkalmazása:

a) 3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(4-klór-3-nitro-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

b) 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát;

c) 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát;

d) 3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

e) 3-(bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát;

f) 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

g) 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát;

h) 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-metil-3-nitro-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

i) 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát;

j) 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

k) 3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát,
vagy

l) 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-hidroklorid,

a rákterápiában gyógyszer előállítására, miközben egyrészt $\alpha v\beta 3$ integrin receptor és/vagy $\alpha v\beta 5$ integrin receptor gátlásával megakadályozható a tumorba benövő véredények angiogenezise, és másrészt az $\alpha v\beta 6$ integrin receptor gátlásával megakadályozható a tumor kifejlődése.

A találmány tárgya továbbá szelektív $\alpha v\beta 3$ integrin inhibitorok és/vagy szelektív $\alpha v\beta 5$ és szelektív $\alpha v\beta 6$ integrin inhibitorok alkalmazása, mely vegyületek a következők lehetnek:

a) 3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(4-klór-3-nitro-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

b) 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát;

c) 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát;

d) 3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

e) 3-(bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát;

f) 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

g) 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-trifluor-acetát;

h) 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(4-metil-3-nitro-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

i) 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav-trifluor-acetát;

j) 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

k) 3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát,
vagy

l) 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-hidroklorid,

gyógyszer előállítására, amellyel rákkal kapcsolatos betegségek, pl. szolid tumorok áttétei, angiofibromatózis, retrolentális fibroplázia, hemangioma vagy Kaposi szarkóma győzhető le.

Különösen alkalmasak gyógyszer előállításához történő alkalmazásra a rákgyógyászatban, miközben egyrészt az $\alpha\beta 3$ integrin receptorok gátlásával a tumorba benövő véredények angiogenezise, és másrészt az $\alpha\beta 6$ integrin receptor gátlásával a tumorfejlődés akadályozható meg, a következő β -alanin-származékok:

a) 3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-3-(4-klór-3-nitro-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

b) 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-trifluor-acetát;

c) 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát;

d) 3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát, vagy

e) 3-(bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát.

Különösen alkalmasak gyógyszer előállítására történő felhasználásra a rákterápiában, miközben egyrészt az $\alpha v\beta 5$ integrin receptorok gátlásával a tumorba nöövő véredények angiogenezise, másrészt az $\alpha v\beta 6$ integrin receptor gátlásával a tumorfejlődés megakadályozható, ilyen vegyületek a β -alanin-származékok:

a) 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát, vagy

b) 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát.

Különösen alkalmasak gyógyszer előállítására a rákterápiában, miközben egyrészt az $\alpha v\beta 3$ és $\alpha v\beta 5$ integrin receptor gátlásával a tumorba nöövő véredények angiogenezise, és másrészt az $\alpha v\beta 6$ integrin receptor gátlásával a tumorfejlődés megakadályozható, ilyen vegyületek a következő β -alanin-származékok:

a) 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-metil-3-nitro-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

b) 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát;

c) 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

d) 3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát,
vagy

e) 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-hidroklorid.

A találmány szerinti szelektív integrin receptor inhibitorok legalább két integrin inhibitor belső kombinációs terápiaként történő alkalmazásán kívül további szokásos terápiával, pl. radioterápiával, tumorvakcinálással, immun- vagy kemoterápiával való kombinációk is elképzelhetők. Ez a kombinált intern és extern terápia kiegészítés tovább növeli a kezelés hatékonyságát, mindenekelőtt csökkenti a toxikus gyógyszer adagját, és ezáltal csökkenti a dóziszfüggő mellékhatásokat.

A találmány tárgya továbbá legalább egy (I) általános képletű vegyületet és/vagy fiziológiailag elfogadható sóit vagy szolvátjait tartalmazó gyógyászati készítmények, amelyeket különösen nem kémiai úton állítunk elő. Az (I) általános képletű vegyületeket legalább egy szilárd, folyékony és/vagy félig folyékony hordozó- vagy segédanyaggal összekeverjük, és adott esetben egy vagy több további hatóanyaggal kombinálva megfelelő dózisformává alakítjuk.

Ezeket a készítményeket a humán vagy állatgyógyászatban gyógyszerként használhatjuk. Hordozóként szerves vagy szervetlen anyagokat használhatunk, amelyek enterális, pl. orális, parenterális vagy topikális alkalmazásra felelnek meg, és az új vegyületekkel nem reagálnak, ilyen pl. a víz, növényi olajok,

benzil-alkoholok, alkilén-glikolok, polietilén-glikolok, glicerintriacetát, zselatin, szénhidrátok, pl. laktóz vagy keményítő, magnézium-sztearát, talkum, vazelin. Orális adagolásra szolgálnak különösen a tabletták, pirulák, drazsék, kapszulák, porok, granulátumok, szirupok, levek vagy cseppek, rektális adagolásra a kúpok, parenterális adagolásra oldatok, előnyösen olajos vagy vizes oldatok, valamint szuszpenziók, emulziók vagy implantátumok, helyi adagolásra kenőcsök, krémek vagy porok. Az új vegyületeket liofilizálhatjuk, és a kapott liofilizátumokat pl. injekciós készítmények előállítására használhatjuk. A megadott készítmények sterilizálva lehetnek és/vagy tartalmazhatnak segédanyagot, pl. csúszást elősegítő anyagot, konzerváló, stabilizáló és/vagy nedvesítő szert, emulgeátort, ozmózisnyomást befolyásoló sókat, pufferanyagokat, színező vagy ízjavító anyagokat és/vagy további hatóanyagokat, pl. egy vagy több vitamint.

Az inhaláló sprayként történő felhasználásra sprayket használhatunk, amelyek vagy oldva vagy szuszpendálva egy felhajtógázban vagy felhajtógáz elegyben tartalmazzák a hatóanyagot, pl. széndioxidban vagy fluorozott, klórozott szénhidrogénben. A hatóanyagot célszerűen mikronizált formában használjuk, és ennek során egy vagy több további fiziológiailag elfogadható oldószer lehet jelen, pl. etanol. Az inhaláló oldatokat a szokásos inhalátorok segítségével adagolhatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag elfogadható sói vagy szolvátjai olyan betegségek ellen használhatók integrin inhibitorokként, mint amilyenek különösen a trom-

bózis, szívinfarktus, koronária szívbetegedés, arterioszklerózis, tumor, osteoporózis, gyulladás és fertőzés.

Az (I) általános képletű vegyületeket és/vagy fiziológiailag elfogadható sóit használhatjuk olyan patológiai folyamatoknál is, amelyek angiogenezissel gondo-zhatók vagy terjeszthetők, különösen tumorok vagy reumatoid artritisz esetén.

Az (I) általános képletű kiválasztott vegyületeket és/vagy szolvátjait a fentieknek megfelelően alkalmazhatjuk olyan patológiás folyamatok ellen, amelyeket integrin $\alpha v\beta 3$ és/vagy $\alpha v\beta 5$ és $\alpha v\beta 6$ befolyásol, különösen a rákterápiában, ahol egyrészt az $\alpha v\beta 3$ integrin receptorok és/vagy $\alpha v\beta 5$ integrin receptorok gátlásával a tumorba benövő véredények angiogenezise, és másrészt az $\alpha v\beta 6$ integrin receptor gátlásával a tumorfejlődés akadályozható meg.

A találmány szerinti anyagokat rendszerint a WO 97/26250 vagy WO 97/24124 sz. nemzetközi közzétételi iratok analógiájára adagoljuk, előnyösen mintegy 0,05 – 500 mg, különösen 0,5 – 100 mg dózisegységenkénti dózisban. A napi adag előnyösen mintegy 0,01 – 2 mg/testsúly kg között változik. Minden páciens esetében azonban a speciális dózis különböző tényezőktől függ, ilyenek pl. az alkalmazott vegyület hatékonysága, a beteg kora, testsúlya, általános egészségi állapota, neme, étrendje, az adagolás időpontja és módja, a kiválasztás sebessége, a gyógyszer-kombináció, a betegség súlyossága. Előnyös a parenterális adagolás.

Az (I) általános képletű vegyületek továbbá integrin ligandumként használhatjuk affinitás kromatográfia oszlop előállítására az integrinek tisztán történő előállításához.

A ligandumot, azaz az (I) általános képletű vegyületet egy ankercsoporton, pl. karboxilcsoporton keresztül kapcsolunk össze kovalensen egy polimer hordozóval.

Polimer hordozóként a peptidkémiában önmagában ismert polimer szilárd fázisokat használhatjuk, amelyek előnyös hidrofíli tulajdonságokkal rendelkeznek, pl. térhálós policukrot, pl. cellulózt, szefarózt vagy szefadexet, akril-amidot, polietilén-glikol alapú polimert vagy tentakel-polimereket használhatunk.

Az integrin tisztításához az affinitás kromatográfiás anyag előállítására olyan körülményeket használunk, mint amilyeneket az aminosavak kondenzálásánál szoktunk használni, és ezek önmagukban ismertek.

Az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több aszimmetrikus centrumot tartalmaznak, és ezáltal racém vagy optikailag aktív formában fordulhatnak elő. A kapott racémátokat önmagában ismert módszerrel mechanikusan vagy kémiaileg választhatjuk szét enantiomerekké. A racém elegyből előnyösen optikailag aktív választószerrel reagáltatva kapjuk a diasztereomereket. Elválasztószerként pl. optikailag aktív savakat, pl. borkősav, diacetil-borkősav, dibenzoil-borkősav, mandulasav, almasav, tejsav vagy különböző optikailag aktív kámfor-szulfonsavak, pl. béta-kámfor-szulfonsav D- és L-formáit használhatjuk. Az enantiomer szétválasztást előnyösen optikailag aktív szétválasztó szerrel, pl. dinitro-benzoil-fenil-glicinnel töltött oszlopon végezhetjük, és futtatószerként pl. hexán, izopropanol és acetonitril pl. 82:15:3 térfogatarányú elegyét használhatjuk.

Természetesen az (I) általános képletű optikailag aktív vegyületeket a fent leírt módszerrel előállíthatjuk úgy is, hogy már eleve optikailag aktív kiindulási anyagokat használunk.

A hőmérsékletet °C-ban adjuk meg. Az alábbi példákban a szokásos feldolgozás jelentése a következő: szükség esetén vizet adunk hozzá és szükség esetén a végtermék szerkezetének megfelelően a pH-értéket 2-10-re állítjuk, etil-acetáttal vagy diklór-metánnal extraháljuk, elválasztjuk, a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk, kovasavgélen kromatográfián vagy preparatív HPLC-vel és/vagy kristályosítással tisztítjuk. A tisztított vegyületeket adott esetben liofilizáljuk.

RT = retenciós idő (percben) a HPLC-nél a következő rendszerekben:

Oszlop: Lichrosorb RP-18 (5 μ m) 250 x 4 mm;

Lichrosorb RP-18 (15 μ m) 250 x 50 mm.

Eluáló szerként különböző gradienseket használunk: acetonitril (B), 0,1 % TFA (trifluor-ecetsav) és víz (A), 0,1 % TFA elegye. A gradienst az acetonitril térfogatszázalékában adjuk meg.

Előnyös gradiens: 5 perc 20 % B-nél, és 55 perc 90 % B-nél.

Detektálás 225 nm-nél.

A *-gal megjelölt retenciós időket 5 perc (5 % B) és 40 perc (legfeljebb 80 % B) gradiensnél mértük.

A preparatív HPLC-vel tisztított vegyületeket trifluor-acetátként izoláljuk.

Tömegspektrometria (MS) FAB (Fast Atom Bombardment): MS-FAB (M+H)⁺.

1. példa

(1) 10,5 g 4-(trifluor-metoxi)-benzaldehydet, 5,72 g malonsavat és 8,5 g ammónium-acetátot, valamint 40 ml etanolt 8 óra hosszat forralunk visszafolyató hűtő alatt, és egész éjjel keverjük szobahőmérsékleten. Ezután a lehűlt reakcióelegyet leszívjuk, etanollal és éterrel mossuk, levegőn szárítjuk. 3-amino-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsavat kapunk, amely 258-260 °C-on olvad.

7,5 g 3-amino-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsavat 1,2 ekvivalens tionil-kloriddal aktiválunk és metanollal forrás hőmérsékleten standard körülmények között észterezünk. A szokásos feldolgozással 3-amino-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-metilésztert kapunk, FAB-MS (M+H)⁺ 263.

(2) 0,364 g [4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-ecetsavat, amelyet 4-(piridin-2-il-amino)-vajsav és glicin-metilészter HOBT/TBTU jelenlétében történő peptides kondenzálásával, majd a metilészter standard körülmények között történő elszápolásával állítunk elő, 30 ml dimetil-formamidban oldunk, és hozzáadunk 0,3 g 3-amino-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-metilésztert és lehűtjük -30 °C-ra. 0,321 g TBTU és 0,045 g HOBT hozzáadása után 0,22 ml N-metil-morfolinnal (NMM) semlegesítjük. A reakcióelegyet 2 napig keverjük szobahőmérsékleten. Az oldószert ledesztilláljuk, majd a maradékot etil-acetátban felvesszük, nátrium-hidrogén-karbonáttal és telített nátrium-klorid oldattal mossuk és a szokott módon feldolgozzuk. 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-metilésztert kapunk, FAB-MS (M+H)⁺ 497.

(3) 280 mg 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-metilészter nyersanyagot feloldunk 30 ml dioxánban, és hozzáadunk 0,61 ml 2 mól/l nátrium-hidroxidot. Szobahőmérsékleten egész éjjel keverjük, majd az oldószert ledesztilláljuk és a szokott módon feldolgozzuk. 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsavat kapunk. Nátrium-hidroxid feleslege alkalmazása esetén 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-nátriumsót kapunk. Preparatív HPLC-vel 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetátot kapunk, RT 24,93 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 483.

2. példa

(1) 0,06 mól 2-nitro-benzaldehidet, 5,72 g malonsavat, 8,5 g ammónium-acetátot és 40 ml etanolt 8 órát melegítünk visszafolyatós hűtő alatt, és egész éjjel keverjük szobahőmérsékleten. Ezután a lehűlt reakcióelegyet leszívjuk, etanollal és éterrel mossuk és levegőn szárítjuk. 3-amino-3-(2-nitro-fenil)-propionsavat kapunk, amely 222 °C-on olvad. Ezt követően észterezzük tionil-kloriddal történő aktiválással és metanollal reagáltatva standard körülmények között, és így 3-amino-3-(2-nitro-fenil)-propionsav-metilésztert kapunk.

(2) Az 1. példa (2) pontjának analógiájára 3-amino-3-(2-nitro-fenil)-propionsav-metilésztert BOC-védett glicinnel reagáltatunk (BOC-Gly-OH). A BOC amino-védőcsoport lehasítása után standard körülmények között 3-(2-amino-acetyl-amino)-3-

(2-nitro-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloridot kapunk, FAB-MS (M+H)⁺ 317.

(3) 360 mg 3-(2-amino-acetil-amino)-3-(2-nitro-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloridot feloldunk 35 ml dimetil-formamidban, és hozzáadunk 190 mg 4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-vajsavat. 0 °C-ra lehűtjük, majd a reakcióelegyhez 450 mg TBTU-t és 63 mg HOBT-t adagolunk. 0,15 ml N-metil-morfolinnal semlegesítjük és egész éjjel szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot 30 ml etil-acetáttal elkeverjük, félig koncentrált hidrogén-karbonát oldattal és telített konyhasóoldattal mossuk és a szokott módon feldolgozzuk. 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(2-nitro-fenil)-propionsav-metilésztert kapunk.

(4) 280 mg 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(2-nitro-fenil)-propionsav-metilészter nyersanyagot feloldunk 30 ml dioxánban, és hozzáadunk 0,61 ml, 2 mól/l nátrium-hidroxidot. Szobahőmérsékleten egész éjjel keverjük, az oldószert ledesztilláljuk és szokott módon feldolgozzuk. 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(2-nitro-fenil)-propionsavat kapunk. Ha nátrium-hidroxid feleslegével dolgozunk, akkor a 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(2-nitro-fenil)-propionsav-nátriumsót kapjuk. Preparatív HPLC-vel 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(2-nitro-fenil)-propionsav-trifluor-acetátot kapunk. RT 16,14 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 444.

3. példa

A 2. példa analógiájára 4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-vajsav[AB] vegyületből

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-metilésztert kapunk;

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(4-metil-3-nitro-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilésztert;

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(3-nitro-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilésztert kapunk, preparatív HPLC-vel 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilészter-trifluor-acetátot kapunk. RT* 19,09, FAB-MS (M+H)⁺ 458, vagy

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(4-bifenilil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-bifenilil)-propionsav-metilésztert kapunk.

4. példa

A 3. példa szerinti vegyületek metilésztereinek elszappanosításával a 2. példa (4) pontja szerint a következő vegyületeket kapjuk:

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav;

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav nátriumsója;

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát; RT 24,40 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 483;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát; RT 19,18 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 458;

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(3-nitro-fenil)-propionsav;

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(3-nitro-fenil)-propionsav-nátriumsó;

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(3-nitro-fenil)-propionsav-trifluor-acetát, RT 17,68 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 444, vagy

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-bifenilil)-propionsav;

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-bifenilil)-propionsav-nátriumsó;

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(4-bifenilil)-propionsav-trifluor-acetát, RT 25,65 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 475.

5. példa

A 2. példa analógiájára 5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentánsavból „BC”

3-(2-amino-acetyl-amino)-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-metilésztert kapunk;

3-(2-amino-acetyl-amino)-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-metilésztert;

3-(2-amino-acetyl-amino)-3-(4-metil-3-nitro-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-metilésztert kapunk; HPLC-vel 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-metilésztert kapunk, RT 23,81 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 486;

3-(2-amino-acetyl-amino)-3-(2-nitro-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-3-(2-nitro-fenil)-propionsav-metilésztert;

3-(2-amino-acetyl-amino)-3-(3-nitro-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilésztert;

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(4-metil-3-nitro-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilésztert;

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(4-naftalin-2-il-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(4-naftalin-2-il-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilésztert;

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(4-klór-3-nitro-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(4-klór-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilésztert, vagy

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(4-bifenilil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilésztert kapunk; preparatív HPLC-vel 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilészter-trifluor-acetátot kapunk, RT 30,13 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 503.

6. példa

Az 5. példa vegyületek metilésztereinek elszappanosításával a 2. példa (4) pontja analógiájára a következő vegyületeket kapjuk:

3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav;

3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-nátriumsó;

3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát, RT 24,88 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 497;

3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav;

3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-nátriumsó;

3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát, RT 24,61 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 497;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát, RT 22,13 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 472;

3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(2-nitro-fenil)-propionsav;

3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(2-nitro-fenil)-propionsav-nátriumsó;

3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(2-nitro-fenil)-propionsav-trifluor-acetát, RT 16,98 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 458;

3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát, RT 17,29 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 458;

3-(4-naftalin-2-il-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4-naftalin-2-il-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(4-naftalin-2-il-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát;

3-(4-klór-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4-klór-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(4-klór-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát, RT 22,34 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 492, vagy

3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav;

3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-trifluor-acetát, RT 27,09 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 489.

7. példa

A 2. példa analógiájára 4-(piridin-2-il-amino)-vajsavból „CD”

3-(2-amino-acetyl-amino)-3-(4-metil-3-nitro-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav-metilésztert kapunk;

3-(2-amino-acetyl-amino)-3-(2-nitro-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(2-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav-metilésztert kapunk, vagy

3-(2-amino-acetyl-amino)-3-(4-bifenilil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(4-bifenilil)-propionsav-metilésztert kapunk.

8. példa

A 7. példa szerinti vegyületek metilészterének elszappanosításával a 2. példa (4) pontja szerint a következő vegyületeket kapjuk:

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát, RT 19,12 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 444;

3-(2-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(2-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(2-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát, RT 12,42 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 430, vagy

3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát, RT 25,20 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 461.

9. példa

A 2. példa analógiájára 5-(piridin-2-il-amino)-pentánsavból „DE”

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(4-metil-3-nitro-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilésztert kapunk;

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(2-nitro-fenil)-propionsav-
metilészter-hidrokloriddal

3-(2-nitro-fenil)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-
amino]-acetil-amino}-propionsav-metilésztert kapunk, vagy

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(4-bifenilil)-propionsav-metil-
észter-hidrokloriddal

3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-
acetil-amino}-propionsav-metilésztert kapunk, preparatív HPLC-
vel 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-
acetil-amino}-propionsav-metilészter-trifluor-acetátot kapunk,
RT 28,88 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 489.

10. példa

A 9. példa szerinti vegyületek metilészterének elszappano-
sításával a 2. példa (4) pontja szerint a következő vegyületeket
kapjuk:

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-penta-
noil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-penta-
noil-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-penta-
noil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát, RT 19,78
perc, FAB-MS (M+H)⁺ 458;

3-(2-nitro-fenil)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-
amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(2-nitro-fenil)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-
amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(2-nitro-fenil)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát, RT 12,80 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 444, vagy

3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát, RT 25,84 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 475.

11. példa

A 2. példa analógiájára 4-(6-metil-piridin-2-il-amino)-vajsavból „EF”

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(4-metil-3-nitro-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(6-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilésztert kapunk.

A 2. példa analógiájára 5-(6-metil-piridin-2-il-amino)-pentánsavból „FG”

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(4-metil-3-nitro-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(6-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilésztert kapunk.

12. példa

A 11. példa szerinti vegyületek metilészterének elszappanosításával a 2. példa (4) pontja szerint a következő vegyületeket kapjuk:

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(6-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(6-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriúmsó;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(6-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát, vagy

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(6-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(6-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriúmsó;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(6-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát.

13. példa

A 2. példa analógiájára 4-(pirimidin-2-il-amino)-vajsavból „GH”

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(4-metil-3-nitro-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(pirimidin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilésztert kapunk, vagy

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(4-bifenilil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-{2-[4-(pirimidin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-bifenilil)-propionsav-metilésztert kapunk.

A 2. példa analógiájára 5-(pirimidin-2-il-amino)-pentánsavból „HK”

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(4-metil-3-nitro-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(pirimidin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino-propionsav-metilészter}t kapunk, vagy

3-(2-amino-acetyl-amino)-3-(4-bifenilil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-{2-[5-(pirimidin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-3-(4-bifenilil)-propionsav-metilészter}t kapunk.

14. példa

A 13. példa szerinti vegyületek metilészterének elszappanosításával a 2. példa (4) pontja szerint a következő vegyületeket kapjuk:

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(pirimidin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(pirimidin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(pirimidin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav-trifluor-acetát, RT 16,33 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 445;

3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(pirimidin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav;

3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(pirimidin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(pirimidin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav-trifluor-acetát, RT 24,45 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 462;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(pirimidin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(pirimidin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(pirimidin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-trifluor-acetát, vagy

3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(pirimidin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav;

3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(pirimidin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(pirimidin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-trifluor-acetát.

15. példa

A 2. példa analógiájára 4-(6-metil-piridin-2-il-amino)-vajsavból „EF”

3-(2-amino-acetyl-amino)-3-(4-metil-3-nitro-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(6-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav-metilésztert kapunk.

A 2(4) példa analógiájára a metilészter elszappanosításával a következő vegyületeket kapjuk:

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(6-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(6-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(6-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav-trifluor-acetát, RT 20,10 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 458.

16. példa

A 2. példa analógiájára 6-(4-metil-piridin-2-il-amino)-hexánsavból „KL”

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(4-metil-3-nitro-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[6-(4-metil-piridin-2-il-amino)-hexanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilésztert kapunk;

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(3-nitro-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-{2-[6-(4-metil-piridin-2-il-amino)-hexanoil-amino]-acetil-amino}-3-(3-nitro-fenil)-propionsav-metilésztert kapunk, vagy

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(4-klór-3-nitro-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(4-klór-3-nitro-fenil)-3-{2-[6-(4-metil-piridin-2-il-amino)-hexanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilésztert kapunk.

A fenti metilészterek 2. példa (4) pontja szerinti elszappanosításával a következő vegyületeket kapjuk:

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[6-(4-metil-piridin-2-il-amino)-hexanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[6-(4-metil-piridin-2-il-amino)-hexanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[6-(4-metil-piridin-2-il-amino)-hexanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát, RT 22,10 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 468;

3-{2-[6-(4-metil-piridin-2-il-amino)-hexanoil-amino]-acetil-amino}-3-(3-nitro-fenil)-propionsav;

3-{2-[6-(4-metil-piridin-2-il-amino)-hexanoil-amino]-acetil-amino}-3-(3-nitro-fenil)-propionsav-nátriumsó;

3-{2-[6-(4-metil-piridin-2-il-amino)-hexanoil-amino]-acetil-amino}-3-(3-nitro-fenil)-propionsav-trifluor-acetát, RT* 18,27 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 472, vagy

3-(4-klór-3-nitro-fenil)-3-{2-[6-(4-metil-piridin-2-il-amino)-hexanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4-klór-3-nitro-fenil)-3-{2-[6-(4-metil-piridin-2-il-amino)-hexanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(4-klór-3-nitro-fenil)-3-{2-[6-(4-metil-piridin-2-il-amino)-hexanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát, RT 23,33 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 506.

17. példa

A 2. példa analógiájára 7-(4-metil-piridin-2-il-amino)-hexánsavból „LM”

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(3-nitro-fenil)-propionsav-metil-észter-hidrokloriddal

3-{2-[7-(4-metil-piridin-2-il-amino)-heptanoil-amino]-acetil-amino}-3-(3-nitro-fenil)-propionsav-metilésztert kapunk.

A 2. példa (4) pontjának analógiájára a metilészter elszap-panosításával az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

3-{2-[7-(4-metil-piridin-2-il-amino)-heptanoil-amino]-acetil-amino}-3-(3-nitro-fenil)-propionsav;

3-{2-[7-(4-metil-piridin-2-il-amino)-heptanoil-amino]-acetil-amino}-3-(3-nitro-fenil)-propionsav-nátriumsó;

3-{2-[7-(4-metil-piridin-2-il-amino)-heptanoil-amino]-acetil-amino}-3-(3-nitro-fenil)-propionsav-trifluor-acetát, RT 20,98 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 486.

18. példa

A 2. példa analógiájára 5-(piridin-2-il-amino)-pentánsavból „DE”

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(3-nitro-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilésztert kapunk;

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(4-klór-3-nitro-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(4-klór-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilésztert kapunk;

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(4'-fluor-bifenil-4-il)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(4'-fluor-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilésztert kapunk;

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(4'-fluor-bifenil-3-il)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(4'-fluor-bifenil-3-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilésztert kapunk;

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(3'-fluor-bifenil-4-il)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(3'-fluor-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilésztert kapunk;

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(2'-fluor-bifenil-4-il)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(2'-fluor-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-metilésztert kapunk;

3-(2-amino-acetyl-amino)-3-(4'-klór-bifenil-4-il)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(4'-klór-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-metilésztert kapunk;

3-(2-amino-acetyl-amino)-3-(3'-klór-bifenil-4-il)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(3'-klór-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-metilésztert kapunk;

3-(2-amino-acetyl-amino)-3-(4'-metil-bifenil-4-il)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(4'-metil-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-metilésztert kapunk;

3-(2-amino-acetyl-amino)-3-[4'-(trifluor-metil)-bifenil-4-il]-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-[4'-(trifluor-metil)-bifenil-4-il]-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-metilésztert kapunk;

3-(2-amino-acetyl-amino)-3-(3'-klór-4'-fluor-bifenil-4-il)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(3'-klór-4'-fluor-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-metilésztert kapunk;

3-(2-amino-acetyl-amino)-3-(4-naftalin-1-il-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(4-naftalin-1-il-fenil)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-metilésztert kapunk;

3-(2-amino-acetyl-amino)-3-(4-naftalin-2-il-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(4-naftalin-2-il-fenil)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilésztert kapunk, vagy

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(4'-fluor-2-hidroxi-bifenil-4-il)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(4'-fluor-2-hidroxi-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilésztert kapunk.

19. példa

A 18. példa szerinti vegyületek metilésztereinek elszappanosításával a 2. példa (4) pontja szerint az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát, RT* 16,07 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 444;

3-(4-klór-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4-klór-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(4-klór-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát, RT* 18,67 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 478;

3-(4'-fluor-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4'-fluor-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(4'-fluor-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát, RT 24,66 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 493;

3-(4'-fluor-bifenil-3-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4'-fluor-bifenil-3-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(4'-fluor-bifenil-3-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát, RT 25,36 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 493;

3-(3'-fluor-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(3'-fluor-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(3'-fluor-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát, FAB-MS (M+H)⁺ 493;

3-(2'-fluor-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(2'-fluor-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(2'-fluor-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát, FAB-MS (M+H)⁺ 493;

3-(4'-klór-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4'-klór-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(4'-klór-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát, FAB-MS (M+H)⁺ 510;

3-(3'-klór-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(3'-klór-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(3'-klór-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát, FAB-MS (M+H)⁺ 510;

3-(4'-metil-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4'-metil-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(4'-metil-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát, FAB-MS (M+H)⁺ 489;

3-[4'-(trifluor-metil)-bifenil-4-il]-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-[4'-(trifluor-metil)-bifenil-4-il]-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-[4'-(trifluor-metil)-bifenil-4-il]-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát, FAB-MS (M+H)⁺ 543;

3-(3'-klór-4'-fluor-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(3'-klór-4'-fluor-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(3'-klór-4'-fluor-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát, FAB-MS (M+H)⁺ 527;

3-(4-naftalin-1-il-fenil)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4-naftalin-1-il-fenil)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(4-naftalin-1-il-fenil)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát, RT* 24,91 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 525;

3-(4-naftalin-2-il-fenil)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4-naftalin-2-il-fenil)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(4-naftalin-2-il-fenil)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát, vagy

3-(4'-fluor-2-hidroxi-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4'-fluor-2-hidroxi-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(4'-fluor-2-hidroxi-bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát.

20. példa

A 2. példa analógiájára 4-(piridin-2-il-amino)-vajsavból „CD”

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(3-nitro-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilésztert kapunk;

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(4-klór-3-nitro-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(4-klór-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilésztert kapunk;

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(4'-fluor-bifenil-4-il)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(4'-fluor-bifenil-4-il)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilésztert kapunk;

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(4'-fluor-bifenil-3-il)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(4'-fluor-bifenil-3-il)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilésztert kapunk;

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(4-naftalin-1-il-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(4-naftalin-1-il-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilésztert kapunk;

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(2-hidroxi-4-naftalin-1-il-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(4-naftalin-1-il-2-hidroxi-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilésztert kapunk, vagy

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(2-hidroxi-bifenil-4-il)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(2-hidroxi-bifenil-4-il)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilésztert kapunk.

21. példa

A 20. példa szerinti vegyületek metilésztereinek elszappanosításával a 2. példa (4) pontjának analógiájára a következő vegyületeket kapjuk:

3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát, RT^* 15,50, FAB-MS $(M+H)^+$ 430;

3-(4-klór-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4-klór-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(4-klór-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát, RT* 18,31, FAB-MS (M+H)⁺ 464;

3-(4'-fluor-bifenil-4-il)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4'-fluor-bifenil-4-il)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(4'-fluor-bifenil-4-il)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát, RT 24,53, FAB-MS (M+H)⁺ 479;

3-(4'-fluor-bifenil-3-il)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4'-fluor-bifenil-3-il)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(4'-fluor-bifenil-3-il)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát, RT 25,06, FAB-MS (M+H)⁺ 479;

3-(4-naftalin-1-il-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4-naftalin-1-il-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(4-naftalin-1-il-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav-trifluor-acetát, RT* 24,80, FAB-MS (M+H)⁺ 511;

3-(4-naftalin-1-il-2-hidroxi-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav;

3-(4-naftalin-1-il-2-hidroxi-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(4-naftalin-1-il-2-hidroxi-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav-trifluor-acetát, vagy

3-(2-hidroxi-bifenil-4-il)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav;

3-(2-hidroxi-bifenil-4-il)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(2-hidroxi-bifenil-4-il)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav-trifluor-acetát.

22. példa

A 2. példa analógiájára 4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-vajsavból „AB”

3-(2-amino-acetyl-amino)-3-(4-nitro-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(4-nitro-fenil)-propionsav-metilésztert kapunk;

3-(2-amino-acetyl-amino)-3-(3-nitro-2-hidroxi-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(3-nitro-2-hidroxi-fenil)-propionsav-metilésztert kapunk;

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(4-klór-3-nitro-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-klór-3-nitro-fenil)-propionsav-metilésztert kapunk;

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(4'-fluor-bifenil-3-il)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(4'-fluor-bifenil-3-il)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilésztert kapunk;

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(4'-fluor-bifenil-4-il)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(4'-fluor-bifenil-4-il)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-metilésztert kapunk;

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(4-naftalin-1-il-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-naftalin-1-il-fenil)-propionsav-metilésztert kapunk;

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(4-naftalin-1-il-2-hidroxi-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-naftalin-1-il-2-hidroxi-fenil)-propionsav-metilésztert kapunk;

3-(2-amino-acetil-amino)-3-(5-bróm-2-hidroxi-3-nitro-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(5-bróm-2-hidroxi-3-nitro-fenil)-propionsav-metil-észtert kapunk;

3-(2-amino-acetyl-amino)-3-(4-naftalin-2-il-fenil)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(4-naftalin-2-il-fenil)-propionsav-metilésztert kapunk;

3-(2-amino-acetyl-amino)-3-(4'-fluor-2'-hidroxi-bifenil-4-il)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(4'-fluor-2'-hidroxi-bifenil-4-il)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav-metilésztert kapunk;

3-(2-amino-acetyl-amino)-3-(4'-fluor-2'-hidroxi-bifenil-3-il)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(4'-fluor-2'-hidroxi-bifenil-3-il)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav-metilésztert kapunk, vagy

3-(2-amino-acetyl-amino)-3-(2-hidroxi-bifenil-4-il)-propionsav-metilészter-hidrokloriddal

3-(2-hidroxi-bifenil-4-il)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav-metilésztert kapunk.

23. példa

A 22. példa szerinti vegyületek metilésztereinek elszappanosításával a 2. példa (4) pontja szerint az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(4-nitro-fenil)-propionsav;

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-nitro-fenil)-propionsav-nátriumsó;

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-nitro-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

3-{-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(3-nitro-2-hidroxi-fenil)-propionsav;

3-{-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(3-nitro-2-hidroxi-fenil)-propionsav-nátriumsó;

3-{-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(3-nitro-2-hidroxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-klór-3-nitro-fenil)-propionsav;

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-klór-3-nitro-fenil)-propionsav-nátriumsó;

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-klór-3-nitro-fenil)-propionsav-trifluor-acetát,
RT 21,44 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 478;

3-(4'-fluor-bifenil-3-il)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4'-fluor-bifenil-3-il)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(4'-fluor-bifenil-3-il)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát,
RT 26,32 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 493;

3-(4'-fluor-bifenil-4-il)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4'-fluor-bifenil-4-il)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(4'-fluor-bifenil-4-il)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát;

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-naftalin-1-il-fenil)-propionsav;

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-naftalin-1-il-fenil)-propionsav-nátriumsó;

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-naftalin-1-il-fenil)-propionsav-trifluor-acetát,
RT* 25,44 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 525;

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-naftalin-1-il-2-hidroxi-fenil)-propionsav;

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-naftalin-1-il-2-hidroxi-fenil)-propionsav-nátriumsó;

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-naftalin-1-il-2-hidroxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(5-bróm-2-hidroxi-3-nitro-fenil)-propionsav;

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(5-bróm-2-hidroxi-3-nitro-fenil)-propionsav-nátriumsó;

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(5-bróm-2-hidroxi-3-nitro-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-naftalin-2-il-fenil)-propionsav;

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-naftalin-2-il-fenil)-propionsav-nátriumsó;

3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-naftalin-2-il-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

3-(4'-fluor-2'-hidroxi-bifenil-4-il)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4'-fluor-2'-hidroxi-bifenil-4-il)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(4'-fluor-2'-hidroxi-bifenil-4-il)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát;

3-(4'-fluor-2'-hidroxi-bifenil-3-il)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(4'-fluor-2'-hidroxi-bifenil-3-il)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(4'-fluor-2'-hidroxi-bifenil-3-il)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát;

vagy

3-(2-hidroxi-bifenil-3-il)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav;

3-(2-hidroxi-bifenil-3-il)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-nátriumsó;

3-(2-hidroxi-bifenil-3-il)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát.

24. példa

1. Hidroklorid

A 6. példa szerinti 1 mmól 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetátot 10 ml vízben oldunk és hozzácsepegtetünk 0,1 %-os sósavoldatot. Az oldatot fagyasztva szárítjuk. A folyamatot többször megismételjük. 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-hidrokloridot kapunk, RT* 17,53 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 458.

Analóg kapjuk 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(3-nitro-fenil)-propionsav-trifluor-acetátból a 4. példa szerint a 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(3-nitro-fenil)-propionsav-hidrokloridot, RT 15,13 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 444.

2. Ikerionok

A 2. példa (4) pontjának analógiájára megfelelő nátriumhidroxid hozzáadása után kiválhat az ikerion. A 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsavra a megfelelő ikerion analitikai adatai a következők: RT* 17,53 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 458, op. 221-222 °C.

A 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(3-nitro-fenil)-propionsavra a megfelelő ikerion analitikai adatai a következők: RT* 17,01 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 444, op. 212-213 °C.

3. Metánszulfonát

6. példa szerinti 1 mmól 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-trifluor-acetátot 10 ml vízben oldunk és hozzácsepegtetünk metánszulfonsavat. Az oldatot fagyasztva szárítjuk, és így 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-metánszulfonátot kapunk.

Analóg kapjuk 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(3-nitro-fenil)-propionsav-trifluor-acetátból a 4. példa szerint a 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-aminon-3-(3-nitro-fenil)-propionsav-metánszulfonátot, RT* 17,07 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 444.

25. példa

(1) 0,06 mól 3-nitro-benzaldehidet, 5,72 malonsavat, 8,5 g ammónium-acetátot és 40 ml etanolt 8 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt melegítünk és egész éjjel szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a lehűlt reakcióelegyet leszívátjuk, etanollal és éterrel mossuk és levegőn szárítjuk. 3-Amino-3-(3-nitro-fenil)-propionsavat kapunk.

Ezt követően fenil-acetyl-kloriddal standard körülmények között N-acilezve 3-(3-nitro-fenil)-3-fenil-acetyl-amino-propionsavat kapunk. Ezt a racemátot feloldjuk 40 ml vízben, és az oldatot kálium-hidroxiddal pH 7,5-re állítjuk. Hozzáadunk penicillin-amidáz enzimet és 3 napig rázzuk. Az enzimet szűréssel elválasztjuk és a szokásos feldolgozással (R)-3-amino-3-(3-nitro-fenil)-propionsavat és (S)-3-(3-nitro-fenil)-3-fenil-acetyl-amino-propionsavat kapunk.

A 2. példa analógiájára (R)-3-amino-3-(3-nitro-fenil)-propionsavat tionil-kloriddal aktiválva és metanollal standard körülmények között reagáltatva 3-amino-3-(3-nitro-fenil)-propionsav-metilésztert kapunk, és BOC-Gly-OH, 4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-vajsavval reagáltatjuk. Az észter lehasítása után (R)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(3-nitro-fenil)-propionsavat kapunk.

Ha nátrium-hidroxid feleslegével dolgozunk, akkor az (R)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(3-nitro-fenil)-propionsav-nátriumsót kapjuk.

Preparatív HPLC-vel (R)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(3-nitro-fenil)-propionsav-trifluor-acetátot állítunk elő, RT* 16,89 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 444.

(S)-3-(3-nitro-fenil)-3-fenil-acetyl-amino-propionsavat 10 ml 6N sósavoldattal kezelünk. (S)-3-amino-3-(3-nitro-fenil)-propionsavat kapunk, amelyet továbbreagáltatunk az R-enantiomerré. Az alábbi vegyületeket kapjuk:

(S)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(3-nitro-fenil)-propionsav;

(S)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(3-nitro-fenil)-propionsav-nátriumsó;

(S)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(3-nitro-fenil)-propionsav-trifluor-acetát, RT* 16,89 perc, FAB-MS (M+H)⁺ 444.

26. példa: Prodrugok

1. A 3-(4-klór-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav észterezését tionil-kloriddal aktiválva és etanollal reagáltatva standard kö-

rülmények között végezve 3-(4-klór-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-etilészter-hidrokloridot kapunk, RT 27,95, FAB-MS (M+H)⁺ 520.

Észterezéssel és az azt követő preparatív HPLC-vel analóg 3-(4-klór-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsavból

3-(4-klór-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav-etilészter-trifluor-acetátot kapunk, RT 27,57, FAB-MS (M+H)⁺ 506;

3-(4-klór-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsavból

3-(4-klór-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav-etilészter-trifluor-acetátot kapunk, RT* 15,29, FAB-MS (M+H)⁺ 492;

(R)-3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsavból

(R)-3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav-etilészter-trifluor-acetátot kapunk, RT* 20,61, FAB-MS (M+H)⁺ 472;

(S)-3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsavból

(S)-3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav-etilészter-trifluor-acetátot kapunk, RT* 20,61, FAB-MS (M+H)⁺ 472;

3-(4-klór-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsavból

3-(4-klór-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-etilészter-hidrokoridot kapunk, RT 27,95, FAB-MS (M+H)⁺ 520, vagy

3-(4'-fluor-bifenil-3-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsavból

3-(4'-fluor-bifenil-3-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-etilészter-trifluor-acetátot kapunk, RT 30,26, FAB-MS (M+H)⁺ 521.

2. 3-(3-Nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav észterezését tionil-kloriddal aktiválva és terc-butanollal standard körülmények között reagáltatva preparatív HPLC-vel 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav-terc-butilészter-trifluor-acetátot állítunk elő, RT 27,20, FAB-MS (M+H)⁺ 500.

Analóg észterezéssel

propanollal 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav-propilészter-trifluor-acetátot kapunk, RT* 22,24, FAB-MS (M+H)⁺ 486;

izopropanollal 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav-izopropilészter-trifluor-acetátot kapunk, RT* 22,03, FAB-MS (M+H)⁺ 486, vagy

butanollal 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav-butilészter-trifluor-acetátot kapunk, RT* 24,00, FAB-MS (M+H)⁺ 500.

3. 3-(3-Nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsavat 2,2-dimetil-propionsav-klór-metilészterrel reagáltatunk standard körülmények között, és preparatív HPLC-vel 2,2-dimetil-propionsav-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(3-nitro-fenil)-propionil-oxi-metilészter-trifluor-acetátot kapunk, RT 69,68, FAB-MS (M+H)⁺ 558.

4. 3-(3-Nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsavat dietilén-glikollal reagáltatva standard körülmények között, preparatív HPLC-vel 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(3-nitro-fenil)-propionsav-glikolészter-trifluor-acetátot kapunk.

5. 3-(3-Nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsavat benzil-alkohollal reagáltatunk standard körülmények között, és preparatív HPLC után 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(3-nitro-fenil)-propionsav-benzilészter-trifluor-acetátot kapunk.

27. példa: Kísérletek

Egy tumor angiogén véredényei feltűnően mutatják az $\alpha v\beta 3$ integrint, és így célzottan felkutathatók $\alpha v\beta 3$ -pecifikus inhibitorokkal.

Analízis segítségével sejtvonalakat lehetett azonosítani, amelyeket humán tumorokból lehetett nyerni, és amelyek az integrin $\alpha v\beta 3$ -at nem, de az $\alpha v\beta 6$ -ot prezentálják, pl. Detroit

562, HT-29 és UCLA-P3, vagy mindkét $\alpha v\beta 3$ és $\alpha v\beta 6$ integrint prezentálják, pl. Calu-3-at és Capan-2-t. (Analízis eljárás: immunoprecipitation and fluorescence-activated cell sorting analysis). Ezek az azonosított sejtvonalak immun-meggyengült rágcsáló állatokon, pl. nu/nu egereken növekednek, mint szubkután tumorok.

Az $\alpha v\beta 3$ integrin receptor inhibitorai oly módon gátolják a tumornövekedést, ahogy már leírtuk, hogy a tumorba benövő véredények apoptotikus jeleknek vannak kitéve, és programozott sejthalállal, azaz apoptózissal elhalnak (P.C. Brooks, Eur. J. Cancer 1996, 32A, 2423-2429, P.C. Brooks és tsai, Cell 1994, 79, 1157-1164 vagy S. Stomblad és tsai, J. Clin. Invest 1996, 98, 426-433).

Az $\alpha v\beta 6$ integrin inhibitorok közvetlenül befolyásolják a tumor fejlődését. A találmány szerinti kombinált terápia szinergetikus hatását az alábbi kísérletssorral dokumentáljuk Mitjans és tsai tesztrendszer analógiájára (J. Cell. Sci. 1995, 2825-2838). $\alpha v\beta 6$ -exprimáló tumorsejteket szubkután implantálunk pl. nu/nu egerekbe. Az M21-sejtvonal analógiájára (Mitjans és tsai) ezen tumorsejtek növekedését az integrin inhibitorok függvényében figyeljük meg az egereken.

A tumorsejtek implantálása után az így preparált egereket elválasztjuk és 10 egerenként csoportokba osztjuk. Az egereket naponta kezeljük a találmány szerint a megfelelő integrin inhibitorok intraperitoneális injekciójával, és megfigyeljük a tumorok növekedését. A kontrollcsoport steril pirogénmentes sóoldatot kap injekció formájában. A tumor nagyságát hetente kétszer mérjük, és a megfelelő tumortérfogatot kiszámoljuk.

Az alábbi példák gyógyszerkészítményekre vonatkoznak.

A példa: injekciós üveg

100 g (I) általános képletű hatóanyag és 5 g dinátrium-hidrogén-foszfát 3 liter kétszer desztillált vízzel készített oldatát 2N sósavval pH 6,5-re állítjuk, sterilen leszűrjük, injekciós üvegekbe töltjük, steril körülmények között liofilizáljuk és sterilen lezárjuk. Minden injekciós üveg 5 mg hatóanyagot tartalmaz.

B példa: kúp

20 g (I) képletű hatóanyag, 100 g szójalecitin és 1400 g kakaóvaj elegyét megolvasztjuk, formába öntjük és hagyjuk lehűlni. Minden kúp 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

C példa: oldat

1 g (I) általános képletű hatóanyagból, 9,38 g nátrium-dihidrogén-foszfát•H₂O-ból, 28,48 g dinátrium-hidrogén-foszfát•12 H₂O-ból és 0,1 g benzalkónium-kloridból 940 ml kétszer desztillált vízben oldatot készítünk. A pH-t 6,8-ra állítjuk, a térfogatot 1 literre feltöltjük és besugárzással sterilizáljuk. Az oldatot szemcseppek formájában alkalmazhatjuk.

D példa: kenőcs

500 mg (I) képletű hatóanyagot összekeverünk 99,5 g vazelinnel aszeptikus körülmények között.

E példa: tabletta

1 kg (I) általános képletű hatóanyag, 4 kg laktóz, 1,2 kg burgonyakeményítő, 0,2 kg talkum és 0,1 kg magnézium-sztearát elegyét szokott módon tablettákká préseljük úgy, hogy minden tabletta 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

F példa: draszté

Az E példa analógiájára tablettákat préselünk, melyeket szokott módon szacharóz, burgonyakeményítő, talkum, tragantmézga és színezék bevonatával látunk el.

G példa: kapszula

2 kg (I) képletű hatóanyagot a szokott módon keményszelatin kapszulába töltünk úgy, hogy minden kapszula 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

H példa: ampulla

1 kg (I) képletű hatóanyag, 60 l kétszer desztillált vízzel készített oldatát sterilen leszűrjük, ampullákba töltjük, steril körülmények között liofilizáljuk és sterilen lezárjuk. Minden ampulla 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

I példa: inhaláló spray

14 g (I) képletű hatóanyagot 10 l izotóniás nátrium-klorid oldatban feloldunk, és az oldatot a kereskedelemben szokásos szóróedényekbe töltjük szivattyú-mechanizmus segítségével. Az oldatot szájba vagy orrba spriccelhetjük. Egy löket kb. 0,1 ml, mintegy 0,14 mg dózissal felel meg.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek - ahol

Q_1 , Q_2 , Q_3 vagy Q_4 jelentése egymástól függetlenül CH vagy N;

R^1 jelentése H, A, Ar, Hal, OH, OA, CF_3 vagy OCF_3 ;

R^2 jelentése H vagy A;

R^3 jelentése a), b) vagy c) képletű csoport;

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül H, A, Hal, OH, OA, CF_3 , OCF_3 , CN, NH_2 , NHA, NA_2 vagy $NH-C(O)A$,

R^6 jelentése H, A, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-O-C(O)A$ vagy $-(CH_2)_m-Ar$,

A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

Ar jelentése szubsztituátlan vagy 1-, 2- vagy 3-szor szubsztituált arilcsoport;

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

n értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6;

m értéke 1, 2, 3 vagy 4;

valamint fiziológiailag elfogadható sói és szolvátjai.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek:

(a) 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav;

(b) 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav;

(c) 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav;

(d) 3-(2-nitro-fenil)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav;

- (e) 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(2-nitro-fenil)-propionsav;
- (f) 3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(2-nitro-fenil)-propionsav;
- (g) 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav;
- (h) 3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav;
- (i) 3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav;
- (j) 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(bifenil-4-il)-propionsav;
- (k) 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(6-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav;
- (l) 3-(4-klór-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav,
vagy
- (m) 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(pirimidin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav.

3. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek sói és szolvátjai előállítására, azzal jellemezve, hogy

(a) egy (II) általános képletű vegyületet, ahol Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , R^1 és n jelentése az 1. igénypontban megadott, egy (III) általános képletű vegyülettel, ahol R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és R^6 jelentése az 1. igénypontban megadott, reagáltatunk, és adott esetben az R^6 helyén hidrogénatomtól eltérő csoportot R^6 helyén hidrogénatommá alakítjuk, vagy

(b) egy (IV) általános képletű vegyületet, ahol Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , R^1 , R^2 és n jelentése az 1. igénypont szerinti, egy (V) általános képletű vegyülettel, ahol R^3 , R^4 , R^5 és R^6 jelentése az 1. igénypontban megadott, reagáltatunk, és adott esetben R^6 helyén hidrogénatomtól eltérő csoportot R^6 helyén hidrogénatom-má alakítjuk, vagy

(c) egy (I) általános képletű vegyületben egy vagy R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és/vagy R^5 csoportot egy vagy több R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és/vagy R^5 csoporttá alakítunk oly módon, hogy például

- i) egy hidroxilcsoportot alkilezünk,
- ii) egy észtercsoportot karboxilcsoporttá hidrolizálunk,
- iii) egy karboxilcsoportot észterezünk,
- iv) egy aminocsoportot alkilezünk, vagy
- v) egy aminocsoportot acilezünk,

és/vagy

egy (I) általános képletű bázikus vagy savas vegyületet savval vagy bázissal kezelve sóvá vagy szolváttá alakítunk.

4. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag elfogadható sói vagy szolvátjai gyógyszer-hatóanyagként.

5. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag elfogadható sói vagy szolvátjai integrin inhibitorként.

6. Gyógyszerkészítmény, amely legalább egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet és/vagy fiziológiailag elfogadható sóját vagy szolvátját tartalmazza.

7. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és/vagy fiziológiailag elfogadható sói vagy szolvátjai alkalmazása gyógyszer előállítására.

8. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és/vagy fiziológiailag elfogadható sói vagy szolvátjai alkalmazása gyógyszer előállítására trombózis, szívinfarktus, koszorúér szívmegbetegedés, arterioszklerózis, gyulladás, tumor, csontritkulás, fertőzés és érplasztika utáni resztenózis kezelésére.

9. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és/vagy fiziológiailag elfogadható sói vagy szolvátjai alkalmazása olyan patológiai folyamatoknál, amelyeket az angiogenezis tart fenn vagy terjeszt.

10. Szelektív integrin inhibitorok alkalmazása, mely integrin inhibitorok a következők közül kerülhetnek ki:

- a) 3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-3-(4-klór-3-nitro-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;
- b) 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-trifluor-acetát;
- c) 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav-trifluor-acetát;
- d) 3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;
- e) 3-(bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-trifluor-acetát;

- f) 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;
- g) 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát;
- h) 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-metil-3-nitro-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;
- i) 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát;
- j) 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;
- k) 3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát, vagy
- l) 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-hidroklorid.

gyógyszer előállítására olyan patológiai folyamatok ellen, amelyek az $\alpha\text{v}\beta 3$ és/vagy $\alpha\text{v}\beta 5$ és $\alpha\text{v}\beta 6$ integrin befolyásol.

11. Szelektív integrin inhibitorok alkalmazása, melyek a következők közül kerülhetnek ki:

- a) 3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(4-klór-3-nitro-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

- b) 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-trifluor-acetát;
- c) 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav-trifluor-acetát;
- d) 3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;
- e) 3-(bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-trifluor-acetát;
- f) 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;
- g) 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-trifluor-acetát;
- h) 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(4-metil-3-nitro-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;
- i) 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav-trifluor-acetát;
- j) 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;
- k) 3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát, vagy

l) 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-hidroklorid, gyógyszer előállítására a rákterápiához, miközben egyrészt az $\alpha\text{v}\beta 3$ integrin receptor gátlásával és/vagy az $\alpha\text{v}\beta 5$ integrin receptor gátlásával a tumorba növekedő véredények angiogenezisét, és másrészt az $\alpha\text{v}\beta 6$ integrin receptor gátlásával a tumor fejlődését akadályozzuk meg.

12. Az alábbi szelektív $\alpha\text{v}\beta 3$ integrin inhibitorok és/vagy szelektív $\alpha\text{v}\beta 5$ és szelektív $\alpha\text{v}\beta 6$ integrin inhibitorok alkalmazása:

- a) 3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-3-(4-klór-3-nitro-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;
- b) 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-trifluor-acetát;
- c) 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-propionsav-trifluor-acetát;
- d) 3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;
- e) 3-(bifenil-4-il)-3-{2-[5-(piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetyl-amino}-propionsav-trifluor-acetát;
- f) 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetyl-amino}-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;

- g) 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát;
- h) 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-metil-3-nitro-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;
- i) 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-propionsav-trifluor-acetát;
- j) 3-{2-[4-(4-metil-piridin-2-il-amino)-butiril-amino]-acetil-amino}-3-(4-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát;
- k) 3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-trifluor-acetát, vagy
- l) 3-(3-nitro-fenil)-3-{2-[5-(4-metil-piridin-2-il-amino)-pentanoil-amino]-acetil-amino}-propionsav-hidroklorid,

gyógyszer előállítására, amellyel a rákkal kapcsolatos betegségek, pl. szilárd tumorok áttétei, angiofibromatózis, retrolentális fibroplázia, hemangioma vagy Kaposi szarkóma kezelhetők.

A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

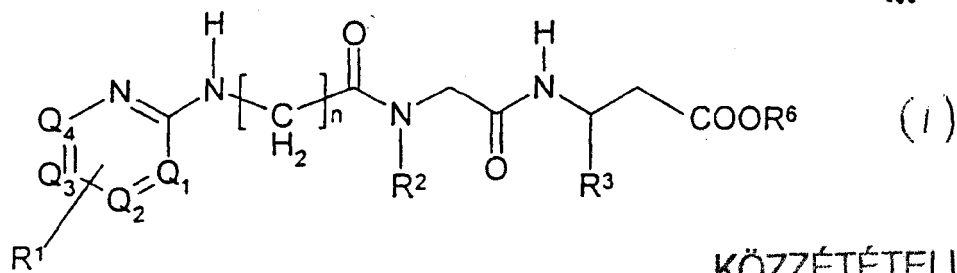
+ 11. Apr. 1972

Huizhou Chubao

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Kerény Judit
szabadalmi ügyvivő



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

