

3792/95

Magyar Köztársaság (2)

75114

K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

- A találmány tárgya (I) általános képletű vegyületek, ahol
- R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
- R² jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoport,
- R³ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-7 szénatomos alkilcsoport, vagy egy $-(CH_2)_nOCH_3$ általános képletű csoport, ahol n értéke 1, 2 vagy 3, vagy egy $-CH_2O(C_2H_4O)_mCH_3$ általános képletű csoport, ahol m értéke 1, 2 vagy 3,
- R⁴ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom,
- R⁵ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoport, és
- A jelentése adott esetben egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált fenilcsoport, amelyben a szubsztituens jelentése halogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoport, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkoxics csoport, vagy trifluor-metil-csoport, vagy
- A jelentése heterociklusos csoport, amely lehet piridil-, tienil-, furilcsoport, amelyek az előbb felsorolt szubsztituensekkel helyettesítve lehetnek, vagy
- A jelentése 5-8 szénatomos cikloalkilcsoport, szabad bázis vagy gyógyszerészetileg alkalmazható savakkal alkotott addíciós só formájában.

A vegyületek a gyógyászatban használhatók.

A találmány vonatkozik a vegyületek előállítására szolgáló eljárásra és a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítményekre is.

**1-Oxo-2-(fenil-szulfonil-amino)-pentil-piperidin-származékok,
eljárás előállításukra és gyógyászati alkalmazásuk**

A találmány tárgya 1-oxo-2-(fenil-szulfonil-amino)-
-pentil-piperidin-származékok, eljárás előállításukra és
gyógyászati alkalmazásuk.

A találmány szerinti vegyületek az (I) általános képlet-
tel jellemezhetők, ahol

- R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
R² jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénlán-
cú 1-4 szénatomos alkilcsoport,
R³ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-7 szénatomos
alkilcsoport, vagy egy $-(CH_2)_nOCH_3$ általános képletű
csoport, ahol n értéke 1, 2 vagy 3, vagy egy
 $-CH_2O(C_2H_4O)_mCH_3$ általános képletű csoport, ahol m értéke
1, 2 vagy 3,
R⁴ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom,
R⁵ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos
alkilcsoport, és
A jelentése adott esetben egyszeresen vagy többszörösen
szubsztituált fenilcsoport, amelyben a szubsztituens je-
lentése halogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4
szénatomos alkilcsoport, egyenes vagy elágazó szénláncú
1-4 szénatomos alkoxics csoport, vagy trifluor-metil-cso-
port, vagy
A jelentése heterociklusos csoport, amely lehet piridil-,
tienil-, furilcsoport, amelyek az előbb felsorolt szubszt-

tituensekkel helyettesítve lehetnek, vagy

A jelentése 5-8 szénatomos cikloalkilcsoport.

A találmány szerinti vegyületek közül előnyösek azok, amelyek képletében

R^3 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-7 szénatomos alkilcsoport, és

A jelentése heterociklusos csoport, amely lehet piridil-, tienil- vagy furilcsoport, amelyek adott esetben egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituálva vannak.

A találmány szerinti vegyületek három aszimmetriás centrummal rendelkeznek. A piperidilcsoport előnyös konfigurációja [2R, 4R].

A központi aminosav konfiguráció [S].

A vegyületek előfordulhatnak szabad bázis vagy gyógyászati lág alkalmazható savakkal alkotott addíciós só formájában.

Valamennyi említett alak a találmány körébe tartozik.

A reakcióvázlatokon szereplő $-CPh_3$ csoport trifenil-metil-csoportot jelöl.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket az 1. reakcióvázlat szerinti állíthatjuk elő.

Egy (II) általános képletű szulfonsavat, ahol A és R^4 jelentése a fenti, egy (III) általános képletű sav-kloriddal reagáltatunk, ahol R^3 jelentése a fenti, a reakciót aprotikus oldószerben, például diklór-metánban végezzük, bázis, például piridin jelenlétében, majd feleslegben lévő trietil-amint ada-

golunk, és így egy (IV) általános képletű vegyületet állítunk elő elő trietil-aminsó formájában. Ezután a (IV) általános képletű vegyületet trifluor-ecetsav-anhidriddel reagátatjuk, és így (V) általános képletű vegyületet kapunk, amelyből foszfor-pentakloriddal oldószerben, például diklór-metánban (VI) általános képletű vegyületet állítunk elő. Végül a (VI) általános képletű vegyületet a (VII) általános képletű aminos-hidrokloriddal reagáltatjuk, ahol R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, R^2 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoport, és R^5 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoport. A reakciót aprotikus oldószerben, például diklór-metánban végezzük bázis, például trietil-amin jelenlétében, majd az imidazolilgyűrűről a védőcsoportot eltávolítjuk, majd a trifluor-acetil-csoportot ecetsav/etanol vagy ecetsav/tetrahidrofurán/víz elegyben forralás mellett eltávolítjuk, és így olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R^2 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoport. Ha olyan vegyületet kívánunk előállítani, amelyben R^2 jelentése hidrogénatom, akkor a megfelelő (I) általános képletű vegyületet, ahol R^2 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoport, a szakember számára ismert eljárással elszappanosítjuk.

Az eljárás egy változata szerinti, amelyet a 2. reakcióvázlaton mutatunk be, olyan (Ia) általános képletű vegyületeket állítunk elő, ahol R'^3 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-7 szénatomos alkilcsoport. Itt egy (II) általános képletű vegyületet trietil-ammal reagáltatunk, és így tri-

etil-aminsót állítunk elő, amelyet egy (IIIa) általános képletű sav-kloriddal vagy egy (IIb) általános képletű sav-anhidriddel reagáltatunk, és így egy (Va) általános képletű szimmetrikus imidet kapunk trietil-amin sója formájában, amelyet foszfor-pentakloriddal reagáltatunk, majd a kapott (VIa) általános képletű vegyületet a (VII) általános képletű amin-hidrokloriddal reagáltatjuk aprotikus oldószerben, például diklór-metánban, bázis, például trietil-amin jelenlétében, majd az imidazolilgyűrűről a védőcsoportot eltávolítjuk, majd ecetsav/etanol vagy ecetsav/víz vagy ecetsav/tetrahidrofurán/víz elegyben forralás mellett az egyik $-COR'^3$ általános képletű csoportot eltávolítjuk, és így olyan (Ia) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R^2 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoport.

Ha olyan (Ia) általános képletű vegyületet kívánunk előállítani, ahol R^2 jelentése hidrogénatom, akkor a megfelelő olyan (Ia) általános képletű vegyületet, ahol R^2 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoport, szakember számára ismert eljárással elszappanosítjuk.

A találmány szerinti vegyületeket előállíthatjuk a 3. reakcióvázlaton bemutatott eljárással is.

Az olyan (IIb) általános képletű vegyületet, ahol R^4 jelentése halogénatom, trietil-aminnal reagáltatjuk, majd a kapott sót egy (IIIa) általános képletű sav-kloriddal reagáltatjuk, amelyben R'^3 jelentése a fenti, és így (IVb) általános képletű vegyületet állítunk elő, amelyből foszfor-pentakloriddal oldószerben, például diklór-metánban előállítunk egy (VIb) általános képletű vegyületet, amelyet a (VII) általános kép-

letű amin-hidrokloriddal, ahol R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, R^2 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoport és R^5 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoport, reagáltatjuk aprotikus oldószerben, például diklór-metánban, majd az egyik $-COR^3$ általános képletű csoportot aprotikus oldószerben ammónium-hidroxiddal eltávolítjuk, és így egy (VIII) általános képletű vegyületet kapunk, amelyet egy (IX) általános képletű vegyülettel, ahol A jelentése a fenti és R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, reagáltatjuk oldószerben, például dimetil-formamidban, katalizátor, például tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0) jelenlétében, és így egy (X) általános képletű vegyülethez jutunk, amelyet savas közegben, például ecetsav/víz elegyben forralunk, és így olyan (Ia) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R^4 jelentése halogénatom. Ha olyan (Ia) általános képletű vegyületet kívánunk előállítani, ahol R^4 jelentése hidrogénatom, akkor a megfelelő olyan (Ia) általános képletű vegyületet, ahol R^4 jelentése halogénatom, hidrogenolízisnek vetjük alá.

Ha olyan (Ia) általános képletű vegyületet kívánunk előállítani, ahol R^2 jelentése hidrogénatom, akkor a megfelelő olyan (Ia) általános képletű vegyületet, ahol R^2 jelentése 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, szakember számára ismert körülmények között elszappanosítjuk.

Ha olyan (I) általános képletű vegyületeket kívánunk előállítani, ahol R^3 jelentése $-(CH_2)_nOCH_3$ általános képletű csoport, ahol n értéke 1, 2 vagy 3, vagy $-CH_2O(C_2H_4O)_mCH_3$ általános képletű csoport, amelyben m értéke 1, 2 vagy 3, akkor úgy

is eljárhatunk, hogy egy (IIb) általános képletű vegyületből az 1. reakcióvázlaton az (V) általános képletű vegyületnél ismertetett eljárással analóg módon vegyes imidet készítünk, majd a 3. reakcióvázlaton bemutatott eljárást alkalmazva ezt a vegyes imidet a (VII) általános képletű aminnal reagáltatjuk.

- Azok a (XI) általános képletű intermedier vegyületek, ahol
- R⁸ jelentése hidrogénatom vagy trifluor-acetil-csoport,
 - R⁹ jelentése -COR³ általános képletű csoport, ahol R³ jelentése a fenti, és
 - R⁷ jelentése hidroxilcsoport vagy
 - R⁸ jelentése trifluor-acetil-csoport,
 - R⁹ jelentése -COR³ általános képletű csoport, és
 - R⁷ jelentése klóratom, vagy
 - R⁸ és R⁹ jelentése -COR¹³ általános képletű csoport, ahol R¹³ jelentése a fenti, és
 - R⁷ jelentése klóratom vagy hidroxilcsoport,
 - Z jelentése jódatom vagy fenilcsoport, amely adott esetben egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicssoporttal, vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituálva van, vagy
 - Z jelentése heterociklusos csoport, amely lehet piridil-, tienil-, furilcsoport, amelyek adott esetben a fentiek szerinti szubsztituálva vannak, vagy
 - Z jelentése 5-8 szénatomos cikloalkilcsoport, és
 - R⁴ jelentése a fenti,
- újak és ugyancsak a találmány körébe tartoznak.

A kiindulási vegyületek kereskedelmi forgalomban kaphatók vagy a szakirodalomból ismertek vagy a szakirodalomból ismert vagy szakember számára ismert eljárásokkal előállíthatók.

A (II) általános képletű vegyületeket és előállításukat az FR 94-14129. számú szabadalmi leírásban ismertették. A (VI) általános képletű vegyületek az EP-0643047. számú európai szabadalmi bejelentésből ismertek.

A következőkben néhány találmány szerinti vegyület előállítását példákkal illusztráljuk. Az elemanalízis, az IR és NMR spektrumok eredményei igazolják a kapott vegyületek szerkezetét. A példák száma után lévő zárójelbe tett számok a később táblázatban szereplő vegyületszámoknak felelnek meg.

1. példa (8. számú vegyület)

Etil-[2R,-[1(S), 2 α , 4 β]]-4-etil-1-[5-(1H-imidazol-4-il)-2-
-[[[2-[(3-metoxi-1-oxo-propil)-amino][1,1'-bifenil]-3-il]-
-szulfonil]-amino]-1-oxo-pentil]-piperidin-2-karboxilát-
-hidroklorid

1.1. 2-[(3-Metoxi-1-oxo-propil)-amino][1,1'-bifenil]-3-
-szulfonsav-N,N-dietyl-etán-aminsó

1,74 g (7 mmól) 2-amino[1,1'-bifenil]-3-szulfonsav és 1,6 ml (19,5 mmól) piridin 7 ml diklór-metánnal készített oldatához 0 °C-on nitrogén atmoszférában hozzácsepegtetjük 1,3 g (10,5 mmól) metoxi-propionil-klorid 3 ml diklór-metánnal készített oldatát. A reakcióelegyet 2 órán keresztül 0 °C-on keverjük, majd hozzáadjuk a trietyl-amint és feleslegben metanolt, majd az elegyet vákuumban bepároljuk. A maradékot osz-

lopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként metanol/diklór-metán/trietil-amin 2:98:0,001 térfogatarányú elegyét használjuk. 2,3 g terméket kapunk viszkózus olaj formájában, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépéshez. Kitermelés: 100 %.

1.2. 2-[(3-Metoxi-1-oxo-propil)-(trifluor-acetil)-amino]-
-[1,1'-bifenil]-3-szulfonsav-N,N-dietil-etán-aminsó
2,3 g (7 mmól) 2-[(3-metoxi-1-oxo-propil)-amino][1,1'-
-bifenil]-3-szulfonsav-N,N-dietil-etán-aminsó és 9,8 ml (70
mmól) trifluor-ecetsav-anhidrid elegyét 3 órán keresztül
visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd a reakcióelegyet
vákuumban bepároljuk. 3,8 g terméket kapunk viszkózus olaj
formájában, amelyet további kezelés nélkül használunk fel a
következő lépéshez. Kitermelés: 100 %.

1.3. 2-[(3-Metoxi-1-oxo-propil)-(trifluor-acetil)-amino]-
-[1,1'-bifenil]-3-szulfonil-klorid
3,8 g (7 mmól) 2-[(3-Metoxi-1-oxo-propil)-(trifluor-
-acetil)-amino]-[1,1'-bifenil]-3-szulfonsav-N,N-dietil-etán-
-aminsó 14 ml diklór-metánnal készített oldatához hozzáadunk
1,75 g (8,4 mmól) foszfor-pentakloridot, az elegyet 3 órán
keresztül forraljuk, majd vákuumban bepároljuk. A kapott
maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként diklór-metánt használunk.

1,3 g terméket kapunk viszkózus olaj formájában, amelyet
további kezelés nélkül használunk fel a következő lépéshez.
Kitermelés: 40 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz, δ , ppm): 8,4-8,2 (m, 1H); 7,8-7,6 (m, 2H); 7,5-7,3 (m, 3H); 7,3-7,2 (m, 2H); 3,8-3,5 (m, 2H); 2,2 (s, 3H); 3,0-2,7 (m, 2H).

1.4. Etil-[2R,-[1(S), 2 α , 4 β]]-4-etil-1-[5-(1H-imidazol-4-il)-2-[[[2-[(3-metoxi-1-oxo-propil)-amino][1,1'-bifenil]-3-il]-szulfonil]-amino]-1-oxo-pentil]-piperidin-2-karboxilát-hidroklorid

1,5 g (2,4 mmól) etil-[2R,-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-amino-1-oxo-5-[1-trifenil-metil]-1H-imidazol-4-il]-pentil]-4-etil-piperidin-2-karboxilát-hidroklorid és 0,8 ml (5,8 mmól) trietil-amin 15 ml diklór-metánnal készített elegyéhez cseppenként 0 °C-on nitrogén atmoszférában hozzáadunk 1,3 g (2,89 mmól) 2-[(3-metoxi-1-oxo-propil)-(trifluor-acetil)-amino]-[1,1'-bifenil]-3-szulfonil-kloridot 3 ml diklór-metánban oldva. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten 6 órán keresztül keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 50 ml etil-acetáttal felvesszük, majd 50 ml 0,5 n vizes sósavoldattal, majd 50 ml 5 %-os nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd 50 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfát felett megszárítjuk. A kapott maradékot 90 °C-on 2 órán keresztül melegítjük 50 ml ecetsav és 50 ml etanol elegyében, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlop-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként metanol/diklór-metán 5:95 térfogatarányú elegyét használjuk. 1,2 g terméket kapunk bázis formájában. Kitermelés: 75 %.

A hidrokloridot úgy állítjuk elő, hogy 1,2 g (1,8 mmól) bázist feloldunk 36 ml 0,1 n izopropanollal készített sósav-

ban, és az elegyet vákuumban bepároljuk. O.p.: 74 °C.

$$[\alpha]_D^{20} = +60^\circ \text{ (c=0,2, metanol).}$$

2. példa (15. számú vegyület)

Etil-[2R,-[1(S), 2 α , 4 β]]-4-etil-1-[5-(5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-[[[3'-metil-2-(1-oxo-propil)-amino]-[1,1'-bifenil]-3-il]-szulfonil]-amino]-1-oxo-pentil]-piperidin-2-karboxilát-hidroklorid

2.1. 2-[bisz(1-oxo-propil)-amino]-3'-metil-[1,1'-bifenil]-3-szulfonsav-N,N-dietil-etán-aminsó

2,1 g (8 mmól) 2-amino-3'-metil-[1,1'-bifenil]-3-szulfonsavat feloldunk 10 ml diklór-metánban, hozzáadunk 1,34 ml (9,6 mmól) trietil-amint és az elegyet szárazra pároljuk. A kapott sót ezután feloldjuk 15,5 ml propionsav-anhidridben, az elegyet 8 órán keresztül 100 °C-on melegítjük, majd szárazra pároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként diklór-metán/etanol/trietil-amin 98:2:0,001 térfogatarányú elegyét használjuk. 3,6 g terméket kapunk viszkózus olaj formájában, amelyet további kezelés nélkül használunk fel a következő lépéshez. Kitermelés: 95 %:

2.2. 2-[bisz(1-oxo-propil)-amino]-3'-metil-[1,1'-bifenil]-3-szulfonil-klorid

3,6 g (7,6 mmól) 2-[bisz(1-oxo-propil)-amino]-3'-metil-[1,1'-bifenil]-3-szulfonsav-N,N-dietil-etán-aminsó 8 ml diklór-metánnal készített oldatához 0 °C-on hozzáadunk 1,6 g (7,6 mmól) foszfor-pentakloridot és az elegyet hőmérsékletét

hagyjuk szobahőmérsékletre emelkedni. A reakcióelegyte ezután 4 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni. Dietil-étert adunk hozzá, leszűrjük, a szűrletet bepároljuk és a maradékot florisil oszlopon kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Eluensként dietil-éter/pentán 1:1 térfogatarányú elegyét használjuk. A maradékot dietil-éter/pentán keverékből átkristályosítjuk, és így 1,7 g terméket kapunk fehéres kristályok formájában. Kitermelés: 58%. O.p.: 91 °C.

2.3. Etil-[2R,-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[[[2-[bisz(1-oxo-propil)-amino]-3'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il]-szulfonil]-amino]-5-[5-metil-1-(trifenil-metil)-1H-imidazol-4-il]-1-oxo-pentil]-4-etil-piperidin-2-karboxilát

8 ml diklór-metánban feloldunk 787 mg (2 mmól) 2-[bisz(1-oxo-propil)-amino]-3'-metil-[1,1'-bifenil]-3-szulfonil-kloridot és 0 °C-on hozzáadunk 1,3 g (2 mmól) etil-[2R,-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-amino-5-[5-metil-1-(trifenil-metil)-1H-imidazol-4-il]-1-oxo-pentil]-4-etil-piperidin-2-karboxilát-hidrokloridot és 9,0 ml trietil-amint. Az elegy hőmérsékletet hagyjuk szobahőmérsékletig emelkedni, majd a reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot 100 ml etil-acetáttal felvesszük. Az oldatot 50 ml 1 n sósavval, 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal és 50 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett megszáritjuk, majd szárazra pároljuk. 1,6 g terméket kapunk, amelyet további kezelés nélkül használunk fel a következő lépéshez. Kitermelés: 84%.

2.4. Etil-[2R,-[1(S), 2 α , 4 β]]-4-etil-1-[5-(5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-[[[3'-metil-2-[(1-oxo-propil)-amino]-[1,1'-bifenil]-3-il]-szulfonil]-amino]-1-oxo-pentil]-piperidin-2-karboxilát-hidroklorid

1,6 g (1,7 mmól) Etil-[2R,-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[[[2-[bisz-(1-oxo-propil)-amino]-3'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il]-szulfonil]-amino]-5-[5-metil-1-(trifenil-metil)-1H-imidazol-4-il]-1-oxo-pentil]-4-etil-piperidin-2-karboxilátot feloldunk 85 ml ecetsav és 17 ml víz elegyében, majd a kapott elegyet 6 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet szárazra pároljuk, a maradékot 100 ml etil-acetáttal felveszszük, majd 20 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal és 10 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, majd szárazra pároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként diklór-metán/etanol 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk. 1 g terméket kapunk bázis formájában.

A hidrokloridot 0,1 n izopropanollal készített sósavoldatból állítjuk elő, úgy, hogy az oldatot újra szárazra pároljuk. A kapott maradékot RP 18 kolonnán tisztítjuk, eluensként acetonitril/víz 1:1 térfogatarányú elegyét használjuk.

Liofilizálás után 893 mg terméket kapunk. Kitermelés: 67 %. O.p.: 140 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +115^\circ$ (c= 0,2; metanol).

3. példa (3. számú vegyület)

Etil-[2R,-[1(S), 2 α , 4 β]]-4-etil-1-[5-(5-metil-1H-imidazol-4-il)-1-oxo-2-[[[2-[(1-oxo-propil)-amino]-[1,1'-bifenil]-3-il]-

-szulfonil]-amino]-pentil]-piperidin-2-karboxilát-hidroklorid

3.1. 2-[bisz(1-oxo-propil)-amino]-[1,1'-bifenil]-3-szulfonil-
-klorid

A terméket a 2. példában leírt eljárással állítjuk elő
2-amino]-[1,1'-bifenil]-3-szulfosavból és propionsav-anhidrid-
ből. O.p.: 113,8 °C.

3.2. Etil-[2R,-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-2-[[[2-bisz(1-oxo-propil)-
-amino]-[1,1'-bifenil]-3-il]-szulfonil]-amino]-5-(5-
-metil-1-(trifenil-metil)-1H-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-
-4-etil-piperidin-2-karboxilát

1,88 g (4,85 mmól) 2-[bisz(1-oxo-propil)-amino]-[1,1'-
-bifenil]-3-szulfonil-kloridot feloldunk 20 ml diklór-metánban
és az elegyet 0 °C-ra hűtjük. Ekkor hozzáadunk 2,99 g (4,5
mmól) etil-[2R,-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-amino-5-[5-metil-1-(tri-
fenil-metil)-1H-imidazol-4-il]-1-oxo-pentil]-4-etil-piperidin-
-2-karboxilát-hidrokloridot és hozzácsepegtetünk 1,6 ml tri-
etil-amint. Az elegyet ezen a hőmérsékleten éjszakán át kever-
jük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 100 ml etil-ace-
táttal felvesszük és egymás után 50 ml 1 n sósavoldattal, 50
ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és 50 ml
telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fá-
zist vízmentes magnézium-szulfát felett megszárítjuk és vá-
kuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárás-
sal szilikagélen tisztítjuk. Eluensként diklór-metán és meta-
nol 98:2 térfogatarányú elegyét használjuk. 2,9 g terméket
kapunk. Kitermelés: 62 %.

3.3. Etil-[2R,-[1(S), 2 α , 4 β]]-4-etil-1-[5-(5-metil-1H-imidazol-4-il)-1-oxo-2-[[[2-[(1-oxo-propil)-amino]-[1,1'-bifenil]-3-il]-szulfonil]-amino]-pentil]-piperidin-2-karboxilát-hidroklorid

2,9 g (3 mmól) etil-[2R,-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-2-[[[2-bisz(1-oxo-propil)-amino]-[1,1'-bifenil]-3-il]-szulfonil]-amino]-5-(5-metil-1-(trifenil-metil)-1H-imidazol-4-il)-1-oxopentil]-4-etil-piperidin-2-karboxiláthoz hozzáadunk 150 ml ecetsavat és 50 ml vizet, majd az elegyet visszafolyatós hűtő alatt forraljuk 6,5 órán keresztül. A reakcióelegyet szárazra pároljuk és a maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként diklór-metán/metanol 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk.

1,7 g terméket kapunk bázis formájában.

A hidrokloridot 10 ml 0,1 n izopropanolos sósavoldatban állítjuk elő úgy, hogy az oldatot vákuumban bepároljuk. A maradékot RP 18 kolonnán tisztítjuk. Eluensként acetonitril és víz 1:1 térfogatarányú elegyét használjuk.

1,3 g terméket kapunk hidroklorid formában. Kitermelés: 63 %. O.p.: 104-105 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +105^\circ$ (c= 0,2; metanol).

4. példa (29. számú vegyület)

Etil-[2R,-[1(S), 2 α , 4 β]]-4-etil-1-[5-(5-metil-1H-imidazol-4-il)-1-oxo-2-[[[2-[(1-oxo-propil)-amino]-3-piridin-2-il-fenil]-szulfonil]-amino]-pentil]-piperidin-2-karboxilát-hidroklorid

4.1. 2-[bisz(1-oxo-propil)-amino]-5-bróm-3-jód-benzol-
-szulfonsavN,N-dietil-etán-aminsó

31,7 g (66 mmól) 2-amino-5-bróm-3-jód-benzolszulfonsav
N,N-dietil-etán-aminsó 114 ml (1,32 mól) propionil-kloridban
készített oldatát visszafolyató hűtő alatt 16 órán keresztül
melegítjük, majd a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és a
terméket 100 ml etil-acetátból kristályosítjuk. 32,5 g termé-
ket kapunk fehér színű kristályok formájában. Kitermelés: 84%.
O.p.: 124-128 °C.

4.2. 2-[bisz(1-oxo-propil)-amino]-5-bróm-3-jód-benzol-
-szulfonil-klorid

32,5 g (55 mmól) 2-[bisz(1-oxo-propil)-amino]-5-bróm-3-
-jód-benzol-szulfonsavN,N-dietil-etán-aminsó diklór-metánnal
készített oldatához kis részletekben 0 °C-on nitrogénáramban
hozzáadunk 16,8 g (82,4 mmól) foszfor-pentakloridot. A reak-
cióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 4 órán
keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Ekkor hozzáadunk
200 ml dietil-étert, majd leszűrjük és a szűrletet bepároljuk.
A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással florisil kolonnán
tisztítjuk. Eluensként dietil-éter/hexán 2:8 térfogatarányú
elegyét használjuk. A terméket dietil-éter/pentán elegyből át-
kristályosítjuk. 12 g terméket kapunk fehér kristályok formá-
jában. Kitermelés: 43 %. O.p.: 127-132 °C.

4.3. Etil-[2R,-[1(S), 2α, 4β]]-1-[2-[[[5-bróm-3-jód-2-[(1-oxo-
-propil)-amino]-fenil]-szulfonil]-amino]-5-[5-metil-1-
-(trifenil-metil)-1H-imidazol-4-il]-1-oxo-pentil]-4-etil-

-piperidin-2-karboxilát

1,28 g (2 mmól) etil-[2R,-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-amino-5-[5-metil-1-(trifenil-metil)-1H-imidazol-4-il]-1-oxo-pentil]-4-etil-piperidin-2-karboxilát-hidroklorid diklór-metánnal készített oldatához több részletben 0 °C-on nitrogénáramban hozzáadunk 1,02 g (2 mmól) 2-[bisz(1-oxo-propil)-amino]-5-bróm-3-jód-benzol-szulfonil-kloridot, majd hozzácsepegtetünk 0,69 μ l (5 mmól) trietil-amint. A reakcióelegyet 6 órán keresztül 0 °C-on keverjük, majd 100 ml etil-acetáttal felvesszük. Ezután egymás után kétszer 50 ml 0,5 n sósavval, 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és 50 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. Végül a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. 2,1 g terméket kapunk viszkózus olaj formájában, amelyet 100 ml tetrahidrofuránnal felveszünk és 0 °C-on ammóniagázt vezetünk át rajta. A reakcióelegyet 2 órán keresztül ezen a hőmérsékleten keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagéllel tisztítjuk. Eluensként diklór-metán/metanol 98:2 térfogatarányú elegyét használjuk. 1,4 g terméket kapunk viszkózus olaj formájában, amelyet további kezelés nélkül használunk fel a következő lépéshez. Kitermelés: 70 %.

4.4. Etil-[2R,-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-[[[5-bróm-2-[(1-oxo-propil)-amino]-3-piridin-2-il-fenil]-szulfonil]-amino]-5-[5-metil-1-(trifenil-metil)-1H-imidazol-4-il]-1-oxo-pentil]-4-etil-piperidin-2-karboxilát

1,2 g (1,2 mmól) etil-[2R,-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-[[[5-

-bróm-3-jód-2-[(1-oxo-propil)-amino]-fenil]-szulfonil]-amino]-5-[5-metil-1-(trifenil-metil)-1H-imidazol-4-il]-1-oxo-pentil]-4-etil-piperidin-2-karboxilát, 0,53 g (1,44 mmól) 2-tri-butyl-sztannil)-piridin, 14 mg (0,07 mmól) réz-jodid és 83 mg (0,07 mmól) tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0) 2,4 ml dimetil-formamiddal készített elegyét argon atmoszférában 95 °C-on 4 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet ezután 100 ml etil-acetáttal felvesszük, kétszer 100 ml 5%-os nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd 50 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett megszárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként diklór-metán/metanol 98:2 térfogatarányú elegyét használjuk. 0,72 g terméket kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépéshez. Kitermelés: 63%.
O.p.: 90-94 °C.

4.5. Etil-[2R,-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-[[[5-bróm-2-[(1-oxo-propil)-amino]-3-piridin-2-il-fenil]-szulfonil]-amino]-5-[5-metil-1H-imidazol-4-il]-1-oxo-pentil]-4-etil-piperidin-2-karboxilát

0,71 g (0,75 mmól) etil-[2R,-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-[[[5-bróm-2-[(1-oxo-propil)-amino]-3-piridin-2-il-fenil]-szulfonil]-amino]-5-[5-metil-1-(trifenil-metil)-1H-imidazol-4-il]-1-oxo-pentil]-4-etil-piperidin-2-karboxilát 35 ml ecetsavval és 10 ml vízzel készített elegyét egy órán keresztül 100 °C-ra melegítjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Elu-

ensként metanol/diklór-metán 5:95 térfogatarányú elegyét használjuk. 0,452 g terméket izolálunk viszkózus olaj formájában, amelyet tisztítás nélkül használunk fel a következő lépéshez. Kitermelés: 83 %.

4.6. Etil-[2R,-[1(S), 2 α , 4 β]]-4-etil-1-[5-(5-metil-1H-imidazol-4-il)-1-oxo-2-[[[2-[(1-oxo-propil)-amino]-3-piridin-2-il-fenil]-szulfonil]-amino]-pentil]-piperidin-2-karboxilát-hidroklorid

0,45 g (0,61 mmól) etil-[2R,-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-[[[5-bróm-2-[(1-oxo-propil)-amino]-3-piridin-2-il-fenil]-szulfonil]-amino]-5-[5-metil-1H-imidazol-4-il]-1-oxo-pentil]-4-etil-piperidin-2-karboxilát, 0,39 g (6 mmól) ammónium-formiát és 50 mg szén hordozóra vitt 10 %-os palládium 8 ml metanollal és 0,2 ml ecetsavval készített elegyét 4 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet ezután vákuumban bepároljuk és a maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként diklór-metán/metanol 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk. 0,36 g terméket kapunk viszkózus olaj formájában. Kitermelés: 81 %.

A hidrokloridot a 3. példában ismertetett eljárással állítjuk elő. O.p.: 78-84 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +91^\circ$ (c= 0,2; metanol).

5. példa (25. számú vegyület)

Etil-[2R,-[1(S), 2 α , 4 β]]-4-etil-1-[5-(5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-[[[3',5'-dimetil-2-[(1-oxo-butil)-amino][1,1'-bifenil]-3-il]-szulfonil]-amino]-1-oxo-pentil]-piperidin-2-karboxilát-

-hidroklorid

5.1. 2-[(3',5'-dimetil)-2-[(1-oxo-butil)-amino]-[1,1'-bifenil]-3-szulfonsav-N,N-dietil-etán-aminsó

2 g (7,2 mmól) 2-amino-3',5'-dimetil[1,1'-bifenil]-3-szulfonsav 8,3 ml (50 mmól) vajsav-anhidriddel készített elegyét 80 °C-on 2 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással RP 18 kolonnán tisztítjuk. Eluensként acetonitril/víz 2:8 térfogatarányú elegyét használjuk. 1,5 g terméket kapunk fehér szilárd anyag formájában. A trietil-aminsót a 2. példában leírt eljárással állítjuk elő és a következő lépéshez tisztítás nélkül használjuk fel. Kitermelés: 60%.

5.2. 2-[(3',5'-dimetil)-2-[(1-oxo-butil)-(trifluor-acetil)-amino]-[1,1'-bifenil]-3-szulfonsav-N,N-dietil-etán-aminsó

1,48 g (3,3 mmól) 2-[(3',5'-dimetil)-2-[(1-oxo-butil)-amino]-[1,1'-bifenil]-3-szulfonsav-N,N-dietil-etán-aminsó és 4,7 ml (33 mmól) trifluor-ecetsav-anhidrid elegyét egy órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk.

1,8 g terméket kapunk viszkózus olaj formájában, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépéshez. Kitermelés: 100 %.

5.3. 2-[(3',5'-dimetil)-2-[(1-oxo-butil)-(trifluor-acetil)-

-amino]-[1,1'-bifenil]-3-szulfonil-klorid

1,8 g (3,3 mmól) 2-[(3',5'-dimetil)-2-[(1-oxo-butyl)-
-(trifluor-acetil)-amino]-[1,1'-bifenil]-3-szulfonsav-N,N-di-
etil-etán-aminsó 10 ml diklór-metánnal készített oldatához
szobahőmérsékleten nitrogénáramban hozzáadunk 1,37 g (6,6
mmól) foszfor-pentakloridot, az elegyet 4 órán keresztül
visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd hagyjuk szobahőmér-
sékletre lehűlni, hozzáadunk 100 ml dietil-étert, leszűrjük,
majd vákuumban bepároljuk. A maradékot florisil kolonnán kro-
matográfiás eljárással tisztítjuk. Eluensként diklór-metánt
használunk. 0,78 g terméket kapunk viszkózus olaj formájában,
amelyet tisztítás nélkül használunk fel a következő lépéshez.
Kitermelés: 51 %.

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz, δ, ppm): 8,3 (dd, 1H, J= 6,5Hz,
J= 0,7Hz); 7,85-7,7 (m, 2H); 7,15-7,00 (m, 1H); 6,8 (s, 2H);
2,5-2,3 (m, 7H); 1,75-1,5 (m, 3H); 0,9 (t, 3H), 6Hz).

5.4. Etil-[2R,-[1(S), 2α, 4β]]-4-etil-1-[5-(5-metil-1H-imida-
zol-4-il)-2-[[[3',5'-dimetil-2-[(1-oxo-butyl)-amino]-
-[1,1'-bifenil]-3-il]-szulfonil]-amino]-1-oxo-pentil]-
-piperidin-2-karboxilát-hidroklorid

0,554 g (1,2 mmól) 2-[(3',5'-dimetil)-2-[(1-oxo-butyl)-
-(trifluor-acetil)-amino]-[1,1'-bifenil]-3-szulfonil-klorid 5
ml diklór-metánnal készített oldatához 0 °C-on nitrogénáramban
hozzáadunk 0,815 g (1,2 mmól) etil-[2R,-[1(S), 2α, 4β]]-1-[2-
-amino-5-[5-metil-1-(trifenil-metil)-1H-imidazol-4-il]-1-oxo-
-pentil]-4-etil-piperidin-2-karboxilát-hidrokloridot és hozzá-
csepegtetünk 0,56 ml (4 mmól) trietil-amint. A reakcióelegyet

ezen a hőmérsékleten 6 órán keresztül keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 100 ml etil-acetáttal felvesszük, majd egymás után 50 ml 0,5 n vizes sósavoldattal, 50 ml 5 %-os nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és 50 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfát felett megszáritjuk. A szerves fázist vákuumban bepároljuk. 1 g terméket kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépéshez.

A maradékot 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt melegítjük 12 ml ecetsav, 6 ml tetrahidrofuran és 6 ml víz elegyében, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként metanol/víz 5:95 térfogatarányú elegyét használjuk.

0,475 g bázist kapunk viszkózus olaj formájában. Kitermelés: 56 %.

A hidrokloridot úgy állítjuk elő, hogy 0,475 g bázist feloldunk 14 ml 0,1 n izopropanolos sósavoldatban. O.p.: 135 °C.

$$[\alpha]_D^{20} = +118^\circ \quad (c = 0,2, \text{ metanol}).$$

6. példa (34. számú vegyület)

Etil-[2R,-[1(S), 2 α , 4B]]-4-etil-1-[5-(5-metil-1H-imidazol-4-il)-1-oxo-2-[[[2-[(1-oxo-propil)-amino]-3-tién-2-il-fenil]-szulfonil]-amino]-pentil]-piperidin-2-karboxilát-hidroklorid

6.1. 2-[bisz(1-oxo-propil)-amino]-3-tién-2-il-benzol-szulfonsav-N,N-dietyl-etán-aminsó

1,9 g (7,8 mmól) 2-amino-3-tién-2-il-benzolszulfonsavat feloldunk 10 ml diklór-metánban, hozzáadunk 1,3 ml (9,4 mmól)

triethyl-amin és az elegyet szárazra pároljuk. Ezután a kapott sót feloldjuk 15 ml propionsav-anhidridben, a reakcióelegyet 8 órán keresztül 150 °C-on melegítjük, majd szárazra pároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként diklór-metán/etanol/triethyl-amin 98:2:0,001 térfogatarányú elegyét használjuk.

Etil-acetátból végzett átkristályosítás után 2,75 g terméket kapunk. Kitermelés: 79 %.

6.2. 2-[bisz(1-oxo-propil)-amino]-3-tién-2-il-benzol-szulfonil-klorid

2,8 g (6,1 mmól) 2-[bisz(1-oxo-propil)-amino]-3-tién-2-il-benzol-szulfonsav-N,N-diethyl-etán-aminsó 6 ml diklór-metánnal készített oldatához 0 °C-on hozzáadunk 1,3 g (6,1 mmól) foszfor-pentakloridot és az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. A reakcióelegyet azután 5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni. Diethyl-étert adunk hozzá, leszűrjük és a maradékot diethyl-éter/pentán 1:1 térfogatarányú elegyből kicsapatjuk. Az elegyet leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk és florisil oszlopon kromatográfiás eljárással tisztítjuk. 2,2 g terméket kapunk, amely diethyl-éter/pentán elegyből kristályosodik. 1,5 g fehér kristályt kapunk. Kitermelés: 55%.
O.p.: 113,6 °C.

6.3. Etil-[2R,-[1(S), 2α, 4β]]-1-[2-[bisz(1-oxo-propil)-amino]-3-tién-2-il-fenil]-szulfonil]-amino]-5-[5-metil-1-(trifenil-metil)-1H-imidazol-4-il]-1-oxo-pentil]-4-

-etil-piperidin-2-karboxilát

0,9 g (2 mmól) 2-[bisz(1-oxo-propil)-amino]-3-tién-2-il-benzolszulfonil-kloridot feloldunk 8 ml diklór-metánban és az elegyet 0 °C-ra hűtjük. Ekkor hozzáadunk 1,3 g (2 mmól) etil-[2R,-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-amino-5-[5-metil-1-(trifenil-metil)-1H-imidazol-4-il]-1-oxo-pentil]-4-etil-piperidin-2-karboxilát-hidrokloridot, majd hozzácsepegtetünk 0,9 ml trietil-amint. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten éjszakán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk, a maradékot 100 ml etil-acetáttal felvesszük és 50 ml 1 n sósavoldattal, 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd 50 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist ezután vízmentes magnézium-szulfát felett megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként diklór-metán és metanol 98:2 térfogatarányú elegyét használjuk. 2 g terméket kapunk, amelyet további kezelés nélkül használunk fel a következő lépéshez.

6.4. Etil-[2R,-[1(S), 2 α , 4 β]]-4-etil-1-[5-(5-metil-1H-imidazol-4-il)-1-oxo-2-[[[2-[(1-oxo-propil)-amino]-3-tién-2-il-fenil]-szulfonil]-amino]-pentil]-piperidin-2-karboxilát-hidroklorid

1,9 g (2 mmól) etil-[2R,-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-[bisz(1-oxo-propil)-amino]-3-tién-2-il-fenil]-szulfonil]-amino]-5-[5-metil-1-(trifenil-metil)-1H-imidazol-4-il]-1-oxo-pentil]-4-etil-piperidin-2-karboxiláthoz hozzáadunk 100 ml ecetsavat és 20 ml vizet. Az elegyet visszafolyatós hűtő alatt 6 órán ke-

resztül forraljuk, majd szárazra pároljuk, a maradékot 100 ml etil-acetáttal felvesszük és 10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd 10 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, ezután vízmentes magnézium-szulfát felett megszáritjuk és szárazra pároljuk. A maradékot oszlop-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk úgy, hogy diklór-metán/metanol eleggyel grádien eluálást végzünk. 1,1 g terméket kapunk bázis formájában. A hidrokloridot 10 ml 0,1 n izopropanolos sósavoldatból állítjuk elő, amelyet újra vákuumban bepárolunk. A maradékot RP 18 kolonnán tisztítjuk. Eluensként acetonitril/víz 1:1 térfogatarányú elegyét használjuk. Liofilizálás után 0,939 g terméket kapunk hidroklorid formájában. Kitermelés: 67 %. O.p.: 151 °C.

$$[\alpha]_D^{20} = +107^\circ \text{ (c= 0,2, metanol).}$$

7. példa (42. számú vegyület)

Etil-[2R,-[1(S), 2 α , 4B]]-1-[2-[[[2-(acetyl-amino)-3-ciklopentil-fenil]-szulfonil]-amino]-5-(5-metil-1H-imidazol-4-il)-1-oxo-pentil]-4-etil-piperidin-2-karboxilát-hidroklorid

7.1. 2-(Diacetyl-amino)-3-ciklopentil-benzolszulfonsav-N,N-dietil-etán-aminsó

3,42 g (10 mmól) 2-amino-3-ciklopentil-benzolszulfonsav-N,N-dietil-etán-aminsó 100 ml acetyl-kloriddal készített oldatát 48 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd az elegyet vákuumban bepároljuk. 4,3 g terméket kapunk olaj formájában, amelyet tisztítás nélkül használunk fel a következő lépéshez. Kitermelés: 100 %.

7.2. 2-(Diacetil-amino)-3-ciklopentil-benzol-szulfonil-klorid

1,55 g (3,6 mmól) 2-(diacetil-amino)-3-ciklopentil-benzolszulfonsav és 1,12 g (5,4 mmól) foszfor-pentaklorid 10 ml diklór-metánnal készített oldatát 2,5 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A kapott maradékot florisil kolonnán kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Eluensként diklór-metánt használunk. 0,62 g terméket kapunk viszkózus olaj formájában, amelyet tisztítás nélkül használunk fel a következő lépéshez. Kitermelés: 50 %.

7.3. Etil-[2R,-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-[[2-(diacetil-amino)-3-ciklopentil-fenil]-szulfonil]-amino]-5-[5-metil-1-trifenil-metil)-1H-imidazol-4-il]-1-oxo-pentil]-4-etil-piperidin-2-karboxilát

0,77 g (1,2 mmól) etil-[2R,-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-amino-5-[5-metil-1-(trifenil-metil)-1H-imidazol-4-il]-1-oxo-pentil]-4-etil-piperidin-2-karboxilát-hidroklorid és 0,37 ml (2,64 mmól) trietil-amin 5 ml diklór-metánnal készített elegyéhez cseppenként 0 °C-on, nitrogén atmoszférában hozzáadunk 0,35 g (1 mmól) 2-(diacetil-amino)-3-ciklopentil-benzol-szulfonil-klorid 1 ml diklór-metánnal készített oldatát. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten 6 órán keresztül keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 50 ml etil-acetáttal felvesszük, majd egymás után 50 ml 0,5 n vizes sósavoldattal, majd 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd 50 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, végül vízmentes magnézium-szulfát felett megszáritjuk. A szer-

ves fázist vákuumban bepároljuk. A maradékot további kezelés nélkül használunk fel a következő lépéshez.

7.4. Etil-[2R,-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-[[[2-(acetyl-amino)-3-ciklopentil-fenil]-szulfonil]-amino]-5-(5-metil-1H-imidazol-4-il)-1-oxo-pentil]-4-etil-piperidin-2-karboxilát-hidroklorid

Az előző lépésben előállított til-[2R,-[1(S), 2 α , 4 β]]-1-[2-[[[2-(diacetyl-amino)-3-ciklopentil-fenil]-szulfonil]-amino]-5-[5-metil-1-trifenil-metil)-1H-imidazol-4-il]-1-oxo-pentil]-4-etil-piperidin-2-karboxilátot 8 ml ecetsav, 4 ml tetrahidrofuran és 4 ml víz elegyében 48 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A maradékot 18 ml 0,1 n izopropanolos sósavoldattal felvesszük és az oldatot ismét vákuumban bepároljuk. Ez utóbbi maradékot RP 18 kolonnán tisztítjuk, eluensként acetonitril/víz 6:4 térfogatarányú elegyét használjuk.

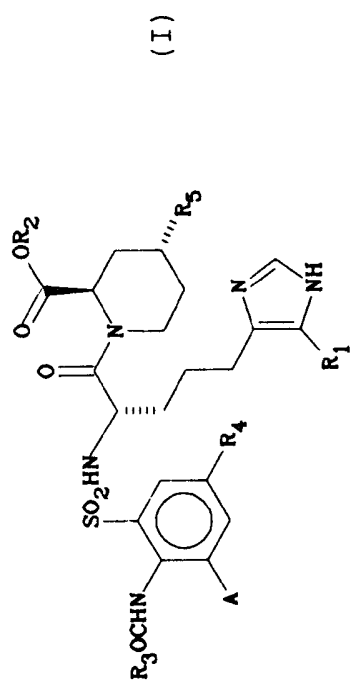
0,31 g terméket kapunk hidroklorid formában. Kitermelés: 50%. O.p.: 140 °C.

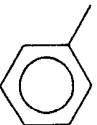
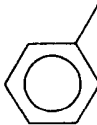
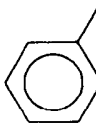
$[\alpha]_D^{20} = +74,5^\circ$ (c= 0,25; metanol).

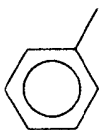
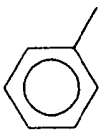
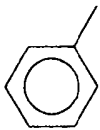
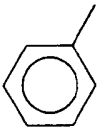
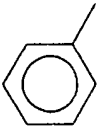
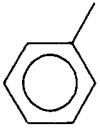
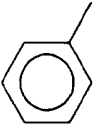
A következőkben néhány találmány szerinti vegyület kémiai szerkezetét és fizikai tulajdonságait tüntetjük fel. A táblázatban a "só" oszlopban "chlor." hidrokloridot jelent, ha az oszlopban nincs semmi, azt jelenti, hogy a termék bázis alakban van.

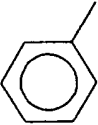
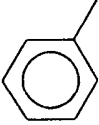
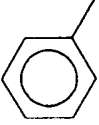
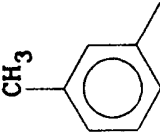
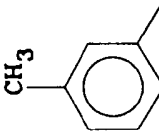
Az " $[\alpha]_D^{20}$ " oszlopban c = 0,2 ha másként nem jelöljük, az oldószer metanol.

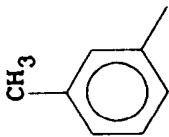
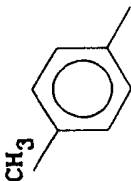
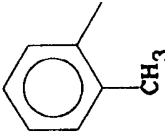
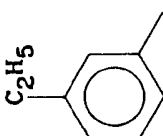
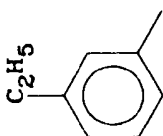
1. táblázat

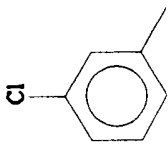
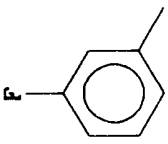
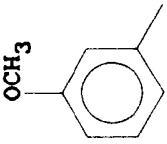
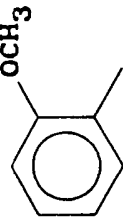
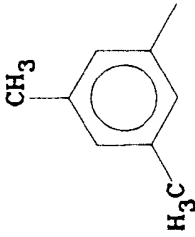


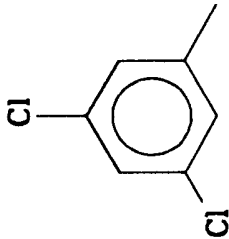
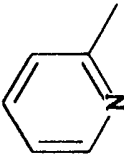
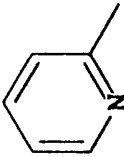
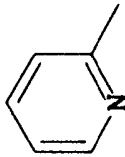
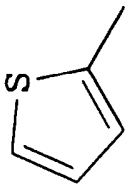
Vegyület- szám	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	A	Só	O.p. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
1	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	136-141	+ 128,8 (c=0,25)
2	-CH ₃	H	-CH ₃	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	165-170	+ 92,4 (c=0,25)
3	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	104-105	+ 105

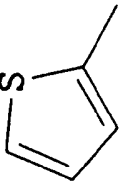
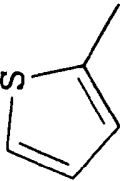
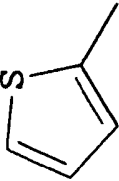
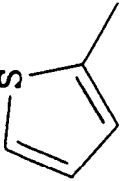
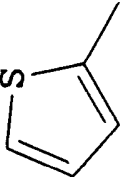
Vegyület- szám	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	A	Só	O.p. (°C)	[α] _D ²⁰ (°)
4	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₃ H ₇	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	95	+ 109,5
5	-H	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-H	-CH ₃		chlor.	125	+ 103
6	-H	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃		chlor.	168-175	+ 68,4 (c=0,25)
7	-H	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₄ OCH ₃	-Br	-C ₂ H ₅		chlor.	120	+ 52,5
8	-H	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₄ OCH ₃	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	74	+ 60
9	-H	-H	-C ₂ H ₄ OCH ₃	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	132	+ 59
10	-H	-C ₂ H ₅	-C ₃ H ₇	-Br	-C ₂ H ₅		chlor.	121	+ 83

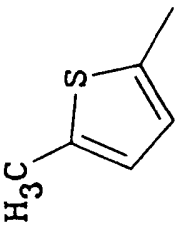
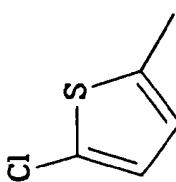
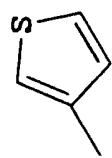
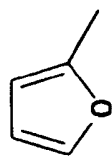
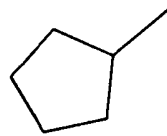
Vegyület- szám	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	A	Só	O.p. (°C)	[α] _D ²⁰ (°)
11	-H	-C ₂ H ₅	-C ₃ H ₇	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	125-127	+ 124
12	-H	-H	-C ₃ H ₇	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	141	+ 116
13	-H	-C ₂ H ₅	-CH ₂ O (C ₂ H ₄ O) ₂ CH ₃	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	74	+ 77
14	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	134	+ 113
15	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	140	+ 115

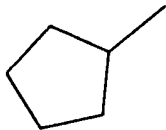
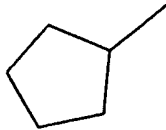
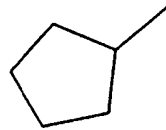
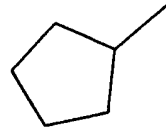
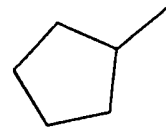
Vegyület- szám	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	A	Só	O.p. (°C)	[α] _D ²⁰ (°)
16	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₃ H ₇	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	120	+ 112,5
17	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	128	+ 94
18	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	130	+ 110
19	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	136	+ 110
20	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	108	+ 103

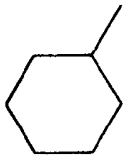
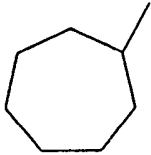
Vegyület- szám	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	A	Só	O.p. (°C)	[α] _D ²⁰ (°)
21	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	154	+ 103
22	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	126	+ 54
23	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₃ H ₇	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	65	+ 104,5
24	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	128	+ 54
25	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₃ H ₇	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	135	+ 118

Vegyület- szám	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	A	Só	O.p. (°C)	[α] _D ²⁰ (°)
26	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	130	+ 125
27	-H	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	131	+ 42,5
28	-H	-H	-CH ₃	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	172	+ 57
29	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	78-84	91
30	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	178,2	+ 97,6 (c=0,25)

Vegyület- szám	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	A	Só	O.p. (°C)	[α] _D ²⁰ (°)
31	-CH ₃	-H	-CH ₃	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	150-155	+ 111 (c=0,55)
32	-H	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	90	+ 73
33	-H	-H	-CH ₃	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	150	+ 82,5
34	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	151	+ 107
35	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₃ H ₇	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	124	+ 101

vegyület- szám	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	A	Só	O.p. (°C)	[α] _D ²⁰ (°)
36	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₃ H ₇	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	110	+ 52,6
37	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	132	+ 63
38	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₃ H ₇	-H	-CH ₃		chlor.	130-132	+ 132
39	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	128-134	+ 57
40	-H	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	124	+ 78

Vegyület- szám	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	A	S ₆	O.p. (°C)	[α] _D ²⁰ (°)
41	-H	-H	-CH ₃	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	149	+ 102
42	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	140	+ 74,5
43	-CH ₃	-H	-CH ₃	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	160	+ 81,5
44	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	118	+ 93
45	-H	-C ₂ H ₅	-C ₃ H ₇	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	125	+ 73,5

Vegyület- szám	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	A	Só	O.p. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
46	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₃ H ₇	-H	-CH ₃		chlor.	132	+ 104
47	-H	-C ₂ H ₅	-C ₃ H ₇	-H	-C ₂ H ₅		chlor.	120	+ 77

A találmány szerinti vegyületeket megvizsgáltuk farmakológiai tulajdonságaik szempontjából, és azt tapasztaltuk, hogy a vegyületek trombózisellenes hatásúak és a gyógyászatban hatóanyagként használhatók.

1. Inhibíciós állandók (K_i) meghatározása trombinnal szemben

96 lyukú mikrolemezen minden lyukba 25 μ l vizsgálandó vegyületet helyezünk (hét különböző koncentrációt vizsgálunk), továbbá 50 μ l kromogén szubsztrátum oldatot adunk (2 koncentrációt vizsgálunk; S 2238 Chromogénix), pH= 7,5-ös Trisz pufferban oldva (50 mmól Trisz, 100 mmól NaCl, 0,1 % BSA), végül 25 μ l 300 U/ml-es trombin oldatot adagolunk. A 4-nitro-anilin felszabadulást 405 nm-en vizsgáljuk lemezleolvasó segítségével.

A K_i értéket a Dixon eljárással határozzuk meg.

A találmány szerinti vegyületek gátolják a trombint és K_i értékük 0,001 és 100 μ mól közötti.

2. Patkány plazma koagulálása emberi trombinnal ex vivo

150-200 grammos hímnemű CD patkányokat a vizsgálandó vegyülettel vagy a vivőanyaggal kezelünk intravénásan, orálisan vagy szubkután. Ezután az állatokat nembutállal (60 mg/kg, 0,1 ml/kg) elaltatjuk, majd a hátsó szemüregből 3,8%-os tri-nátrium-citrátra vért veszünk (1 térfogatrész/9 térfogatrész vér) és elkészítjük a plazmát 15 percig 3600 g-vel szobahőmérsékleten való centrifugálással. 200 μ l plazmát 200 μ l emberi trombin oldattal 37 °C-on inkubálunk, oly módon, hogy az emberi trombin végső koncentrációja 0,75 NIH egység/ml, és fel-

jegyezzük a koagulációs időt. Az antikoaguláló hatást azzal a dózissal fejezzük ki, amely a koagulációs időt 100 %-kal megnöveli.

A vegyületek a patkány plazma koagulációt 0,01-5 mg/kg i.v. dózisban gátolják. A vegyületek orális és szubkután úton adagolva is hatékonyak.

3. Humán trombin által indukált nyúl vérlemezke aggregáció

Szív punkcióval vettünk 3,8 %-os trinátrium-citrátra (1 térfogat/ 9 térfogat) vért. 250 g-vel 10 percig centrifugálunk, az így kapott vérlemezkében gazdag plazmát kinyerjük és elvégezzük a lemezek számozását. A vérlemezkében gazdag plazmát a továbbiakban P₃P-vel rövidítjük.

A P₃P-hez hozzáadunk 2 ng/ml prosztaciklint 9,0 pH-jú jéggel hűtött trisz-pufferban oldva. Az elegyet 110 g-vel centrifugáljuk 10 percig, majd dekantáljuk. Újra prosztaciklint adunk hozzá, ezúttal 50 mmólos pH=12-es nátrium-hidroxidban oldva, oly módon, hogy a végső koncentráció 200 ng/ml legyen. A P₃P-t újra centrifugáljuk 10 percig 800 g-vel. A vérlemezkében szegény plazmát eltávolítjuk és az üledéket 1 térfogatrész 200 ng/ml prosztaciklint tartalmazó tiródban szuszpendáljuk. Ez a térfogat egyenlő a P₃P eredeti térfogatával. A szuszpenziót 10 percig 800 g-vel centrifugáljuk. Ugyanilyen körülmények között megismételjük az üledék szuszpenzióba vitelét és centrifugálását. A végső üledéket prosztaciklint nem tartalmazó tiród oldatban szuszpendáljuk, majd 2 órán keresztül pihentetjük a prosztaciklin teljes eltávolítása érdekében. Ezeknek a vérlemezkének az aggregációját humán

trombinnal váltjuk ki, amelynek végső koncentrációja 0,3 NIH egység/ml. Az optikai sűrűség változásait négycsatornás aggregométer segítségével regisztráljuk. A vizsgálandó vegyületet vagy vivőanyagát 2 perccel a trombin hozzáadása előtt adagoljuk a vérlemezke szuszpenzióhoz (maximális hozzáadott térfogat 3 μ l). Meghatározzuk azt a koncentrációt, amely 50 %-osan gátolja az aggregációt (CI_{50}).

A találmány szerinti vegyületek minden olyan klinikai indikáció esetén használhatók, amelyek a trombózissal kapcsolatosak vagy amelyekben trombotikus komplikációk léphetnek fel.

Ebből a célból a vegyületeket bármely olyan megfelelő formában kiszerelhetjük, amelyek orális, parenterális vagy intravénás adagolásra alkalmasak. Ilyenek például a tabletták, drázsék, lágy és kemény kapszulák, iható vagy injektálható szuszpenziók vagy oldatok és hasonlók, megfelelő vivőanyagokkal kombinálva. Valamennyi ilyen forma annyi hatóanyagot tartalmaz, hogy lehetővé tegye a napi betegenkénti 1-1000 mg dózis adagolását egyszerre vagy több részre elosztva.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek, ahol

- R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
 - R² jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoport,
 - R³ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-7 szénatomos alkilcsoport, vagy egy $-(CH_2)_nOCH_3$ általános képletű csoport, ahol n értéke 1, 2 vagy 3, vagy egy $-CH_2O(C_2H_4O)_mCH_3$ általános képletű csoport, ahol m értéke 1, 2 vagy 3,
 - R⁴ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom,
 - R⁵ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoport, és
 - A jelentése adott esetben egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált fenilcsoport, amelyben a szubsztituens jelentése halogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoport, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkoxics csoport, vagy trifluor-metil-csoport, vagy
- A jelentése heterociklusos csoport, amely lehet piridil-, tienil-, furilcsoport, amelyek az előbb felsorolt szubsztituensekkel helyettesítve lehetnek, vagy
- A jelentése 5-8 szénatomos cikloalkilcsoport, szabad bázis vagy gyógyszerészetileg alkalmazható savakkal alkotott addíciós só formájában.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol
- R^3 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-7 szénatomos alkilcsoport, és
- A jelentése heterociklusos csoport, amely lehet piridil-, tienil- vagy furilcsoport, amelyek adott esetben egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal, vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituálva vannak.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, **azzal jellemezve, hogy** a piperidilcsoport előnyösen konfigurációja [2R, 4R].

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, **azzal jellemezve, hogy** az (a) képletű központi aminosavrész konfigurációja [S].

5. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek előállítására, **azzal jellemezve, hogy** egy (II) általános képletű szulfonsavat, ahol A és R^4 jelentése az 1. igénypont szerinti, egy (III) általános képletű sav-kloriddal reagáltatunk, ahol R^3 jelentése az 1. igénypont szerinti, majd trietil-amint adagolunk, és a kapott (IV) általános képletű trietil-aminsót trifluor-ecetsav-anhidriddel reagáltatjuk, majd a kapott (V) általános képletű vegyületet foszfor-pentakloriddal reagáltatjuk, majd a kapott (VI) általános képletű vegyületet a (VII) általános képletű amin-hidrokloriddal kondenzáljuk - a (VII)

általános képletben R^1 , R^2 és R^5 jelentése az 1. igénypont szerinti -, majd a kapott vegyületet savas közegben kezeljük, és így (I) általános képletű vegyülethez jutunk, ahol R^2 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoport, ezt a vegyületet olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^2 jelentése hidrogénatom, elszappanosítjuk.

6. Eljárás az 1. igénypont szerinti (Ia) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^3 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-7 szénatomos alkilcsoport, **azzal jellemezve, hogy** egy (II) általános képletű vegyületet egy (IIIa) általános képletű sav-kloriddal vagy egy (IIIb) általános képletű sav-anhidriddel reagáltatunk, majd a kapott szimmetrikus imidből elkészítjük a (Va) általános képletű trietil-aminsót, amelyet foszfor-pentakloriddal reagáltatunk, és a kapott (VIa) általános képletű vegyületet a (VII) általános képletű amin-hidrokloriddal reagáltatjuk, majd a kapott vegyületet savas közegben reagáltatjuk, és így olyan (Ia) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R^2 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoport, és az olyan (Ia) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^2 jelentése hidrogénatom, az így kapott vegyületet elszappanosítjuk.

7. Eljárás (Ia) általános képletű vegyületek előállítására, **azzal jellemezve, hogy** egy (IIb) általános képletű vegyületet, ahol R^4 jelentése halogénatom, trietil-aminnal reagáltatunk, majd a kapott sót egy (IIIa) általános képletű sav-

kloriddal reagáltatjuk, ahol R'^3 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-7 szénatomos alkilcsoport, majd a kapott (IVb) általános képletű vegyületből foszfor-pentakloriddal előállítjuk a (VIb) általános képletű vegyületet, amelyet (VII) általános képletű amin-hidrokloriddal reagáltatunk, majd a kapott vegyületet lúgos közegben reagáltatjuk, és a kapott (VIII) általános képletű vegyületet egy (IX) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol A jelentése az 1. igénypont szerinti, és R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, majd a kapott (X) általános képletű vegyületet savas közegben forraljuk és a kapott (Ia) általános képletű vegyületet, ahol R^4 jelentése halogénatom, kinyerjük, vagy olyan (Ia) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^4 jelentése hidrogénatom, az így kapott vegyületet hidrogenolízisnek vetjük alá, majd az olyan (Ia) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^2 jelentése hidrogénatom, az így kapott vegyületet elszappanosítjuk.

8. (XI) általános képletű vegyületek, ahol

R^8 jelentése hidrogénatom vagy trifluor-acetil-csoport,

R^9 jelentése $-COR^3$ általános képletű csoport, ahol R^3 jelentése a fenti, és

R^7 jelentése hidroxilcsoport vagy

R^8 jelentése trifluor-acetil-csoport,

R^9 jelentése $-COR^3$ általános képletű csoport, és

R^7 jelentése klóratom, vagy R^8 és R^9 jelentése $-COR'^3$ általános képletű csoport, ahol

R'^3 jelentése a fenti, és

- R⁷ jelentése klóratom vagy hidroxilcsoport,
- Z jelentése jódatom vagy fenilcsoport, amely adott esetben egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicsoporthal, vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituálva van, vagy
- Z jelentése heterociklusos csoport, amely lehet piridil-, tienil-, furilcsoport, amelyek adott esetben a fentiek szerinti szubsztituálva vannak, vagy
- Z jelentése 5-8 szénatomos cikloalkilcsoport, és
- R⁴ jelentése az 1. igénypont szerinti, mint intermedierek az 1. igénypont szerinti vegyületek előállításához.

9. Gyógyszer, **azzal jellemezve, hogy** egy 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz.

10. Gyógyszerkészítmény, **azzal jellemezve, hogy** egy 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és valamely gyógyszerészetiileg elfogadható vivőanyagot tartalmaz.

+ 5 lap rajz

U¹

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegyi Iroda Kft.
12

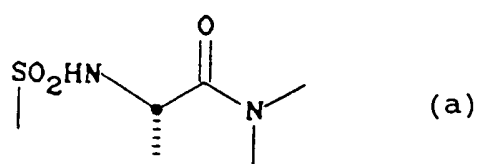
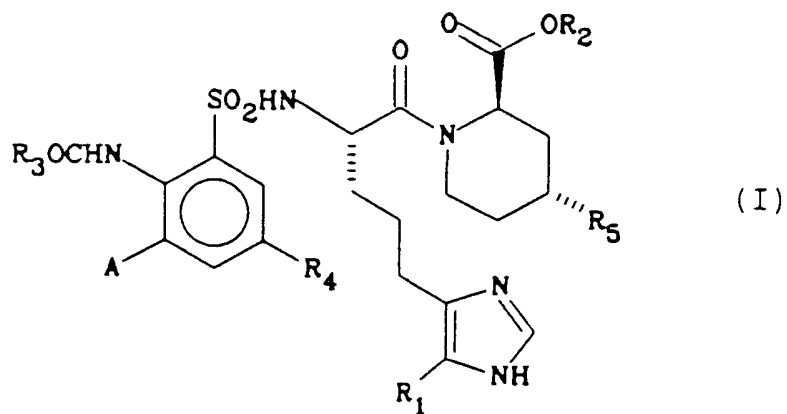
3782/95

2008.3

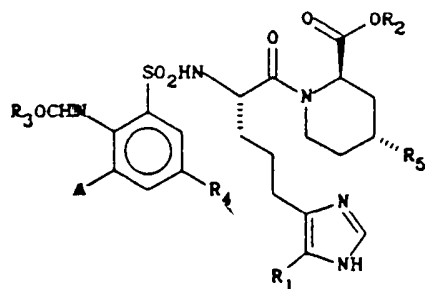
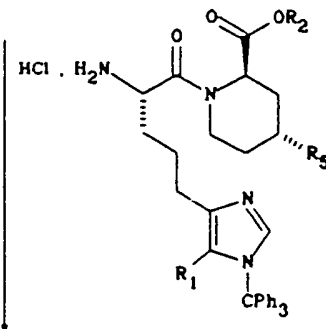
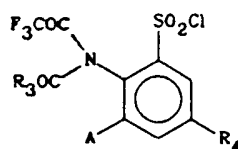
5/1.

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

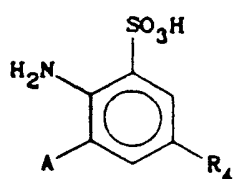
75114



(II)



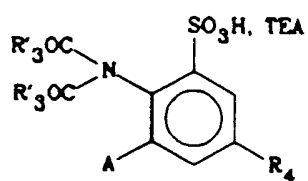
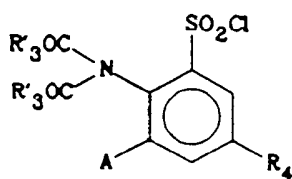
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



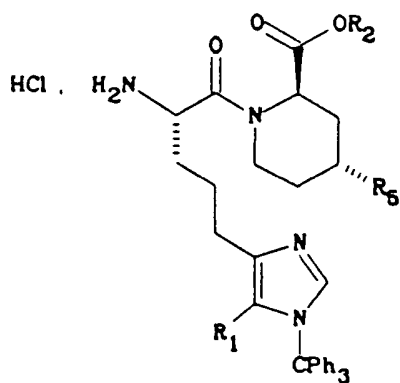
1) TEA
2) $R'_3\text{COCl}$
ou
 $(R'_3\text{CO})_2\text{O}$

(IIIa)

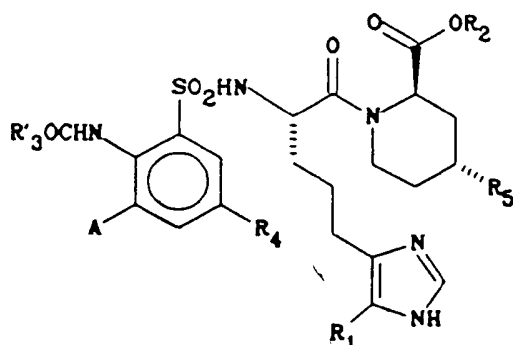
(IIIb)

 PCl_5 

(VIa)



(VII)



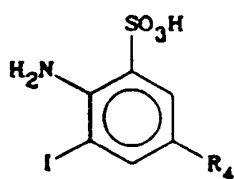
(Ia)

3782/95

5/4.

3. reakcióvázlat

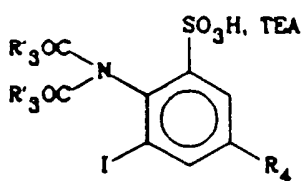
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(IIb)

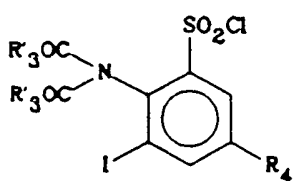
1) TEA
2) R₃COCl

(IIIa)

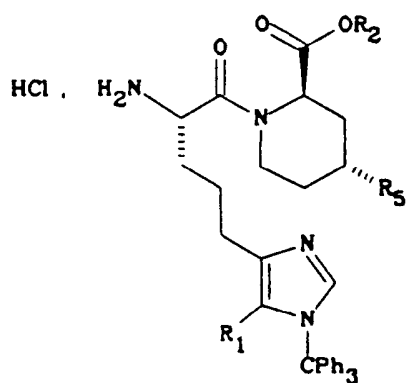


(IVb)

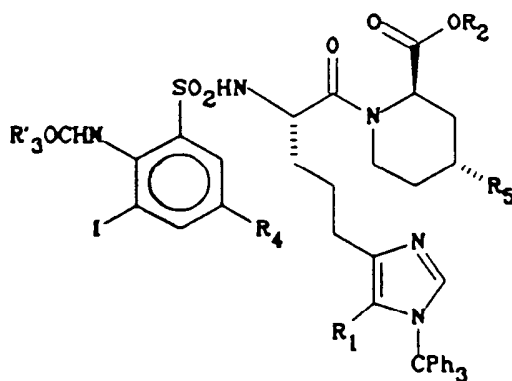
PCl₅



(VIb)



(VII)



(VIII)

Folytatás

5/5.

(IX) KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

