

1229/96



Általános képlet: (I)

A

~~Antitrombotikus~~ amidino-fenilalanin és amidino-piridil-alanin-
-származékok, *ezeket tartalmazó gyógy-
szertí helyszíntudomány és a kóros folyamatok*

KIVONAT **KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány tárgya (I) általános képletű vegyület vagy gyógy-
ászatilag elfogadható sója vagy egy egységének gyógyászatilag
elfogadható szolvátja - ahol

- X jelentése CH vagy N;
- Y jelentése adott esetben 3-5 szénatomos egyszeresen telítet-
len alkilénecsoport, amely adott esetben 1 - 4 szénatomos
alkil- vagy metilénecsoporttal lehet szubsztituálva,
- R¹ jelentése hidrogénatom, vagy adott esetben 1 - 4 szénatomos
alkoxi-, hidroxil-, NR⁵R⁶, CONR⁵R⁶, 3 - 6 szénatomos
cikloalkil- vagy arilcsoporttal szubsztituált 1 - 4 szénatomos
alkilcsoport, vagy 3 - 6 szénatomos alkenilcsoport;
- R² jelentése hidrogénatom, adott esetben 1 - 4 szénatomos
alkoxi-, hidroxil-, NR⁵R⁶, CONR⁵R⁶, 3 - 6 szénatomos
cikloalkil- vagy arilcsoporttal szubsztituált 1 - 4 szénatomos
alkilcsoport vagy CONR⁵R⁶ képletű csoport;
- R³ és R⁴ egymástól függetlenül lehet hidrogénatom vagy adott
esetben NR⁵R⁶ csoporttal szubsztituált 1 - 4 szénatomos
alkilcsoport, 1 - 4 szénatomos alkoxicsoport, halogénatom,
CONR⁵R⁶ vagy arilcsoport;
- R⁵ és R⁶ egymástól függetlenül lehet hidrogénatom vagy 1 - 4
szénatomos alkilcsoport és
- m és n egymástól függetlenül 1, 2 vagy 3.

A vegyületek antitrombotikus hatásúak.

U.
D.

1229/96



7

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Antitrombotikus/amidino-fenilalanin és amidino-piridil-
-alanin-származékok, *ezeket tartalmazó*
gyógyszeres készítmények és alkalmazásuk

A találmány tárgya amidino-fenilalanin és amidino-piridil-alanin-származékok, melyek trombózis ellenes szerek, és amelyek számos gyógyászati területen hasznosíthatók, például a sebészeti beavatkozás után előforduló mélyvénás trombózis (DVT) , továbbá "major gyógyászati betegségnél" paralízis, rosszindulatú daganat, elhúzódó rögzítési trauma kezelésére és/vagy megelőzésére, továbbá alkalmazható alsó végtagok gipszkötésére vagy a végtagok vagy medence törések esetében, visszatérő DVT-nél, terhesség alatti DVT-nél, amelynek előtörténete van, valamint trombolitikus terápiát követő újraelzáródás kezelésére és/vagy megelőzésére, krónikus arteriális elzáródásnál, perifériális érbetegségeknél, akut miokardiális infarktusnál, instabil angina esetében, pitvari fibrillációnál, trombotikus szélütésnél, átmeneti ischémiás rohamoknál, szétszórt éren belüli alvadás esetében, mesterséges vérkeringésnél, azaz műszívben történő alvadásnál, artériás vénás elterelések elzáródásánál és véredény beültetéseknel, beleértve a koronária artéria bypass beültetéseket is, valamint

83579-4231-KY/KmO

resztenózisnál, és érplasztikát, azaz angioplasztikát követő elzáródásnál. A vegyületek használhatók trombolitikus terápiában is, mint kiegészítő adalék.

A találmány szerinti vegyületek hatásos és szelektív trombin inhibitorok, a trombin a koagulációs kaszkádban végső szerin proteáz enzim. A trombin elsődleges szerepe a fibrinogén hasítása, és így olyan fibrin keletkezik, amely lineáris oldhatatlan polimereket képez, és amelyek viszont a XIIIa faktorral vannak térhálósítva, és ez utóbbit trombin aktiválja. Ezenkívül a trombin saját termelődését szabályozza az V. és VIII. faktorok aktiválásával, korábban a kaszkádban. A trombin celluláris szinten is fontos szerepet játszik, ahol a fajlagos receptorokra hat, és ezáltal vérlemezke aggregációt okoz, továbbá előidéz belhími sejt aktiválódást és kötőszöveti sejtburjánzást. Ily módon a trombin központi szabályzó szerepet játszik a homeosztázisban és a trombusz képződésben.

Világos tehát, hogy hatásos szelektív és orálisan hozzáférhető trombin inhibitorok vonzó célt jelentenek a trombózis gyógyászati ellenőrzésénél. Ezenkívül a trombin hatásosan neurit visszahúzóást idéz elő, és ezért a trombin inhibitor potenciálisan használható a gyógyászatban akut és krónikus neurodegeneratív rendellenességek kezelésére. Ezenkívül az itt leírt vegyületek potenciális értéke megnyilatkozik még a gyulladáshoz kapcsolódó rendellenességek és hegesedések, valamint sebgyógyulás kezelésénél.

Mint szubsztrátum utánzó anyagok, az arginin származékokról is kiderítették, hogy trombin inhibitorok és ez a felfedezés vezetett az argatrobán felfedezéséhez [Cardiovascular Drug

Rev., 1991, 9, 247]. Ezen kívül más kutatócsoportok keresték az alap arginin működés kifejezését alternatív szerkezetek széles skáláján, így például a WO-A-92/08709 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben trombózis ellenes szerként írják le az amidino, guanidino, amidoximino, aminometil és aminos-fenilalanin-származékokat.

A találmány szerinti vegyületek lényegesen hatásosabb trombin inhibitorok, mint a fentiek, szelektívek, a gátlás szempontjából például tripszin, plazmin, butiril-kolin-észteráz és elasztáz gátlásával összevetve, jól tűrhetőek és orálisan biológiailag hozzáférhetőek.

A találmány tehát (I) általános képletű vegyületekre és gyógyászatilag elfogadható sóikra és valamelyik egység gyógyászatilag elfogadható szolváltjaira vonatkozik, ahol

X jelentése CH vagy N;

Y jelentése adott esetben 3-5 szénatomos egyszeresen telítetlen alkilénecsoporthoz, amely adott esetben 1 - 4 szénatomos alkil- vagy metilénecsoporthoz lehet szubsztituálva,

R¹ jelentése hidrogénatom, vagy adott esetben 1 - 4 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, NR⁵R⁶, CONR⁵R⁶, 3 - 6 szénatomos cikloalkil- vagy arilcsoporthoz szubsztituált 1 - 4 szénatomos alkilcsoporthoz, vagy 3 - 6 szénatomos alkenilcsoporthoz;

R² jelentése hidrogénatom, adott esetben 1 - 4 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, NR⁵R⁶, CONR⁵R⁶, 3 - 6 szénatomos cikloalkil- vagy arilcsoporthoz szubsztituált 1 - 4 szénatomos alkilcsoporthoz vagy CONR⁵R⁶ képletű csoport;

R³ és R⁴ egymástól függetlenül lehet hidrogénatom vagy adott esetben NR⁵R⁶ csoporttal szubsztituált 1 - 4 szénatomos

alkilcsoport, 1 - 4 szénatomos alkoxicssoport, halogénatom, CONR^5R^6 vagy arilcsoport;

R^5 és R^6 egymástól függetlenül lehet hidrogénatom vagy 1 - 4 szénatomos alkilcsoport és

m és n egymástól függetlenül 1, 2 vagy 3.

A fenti definícióban aril jelentése adott esetben egy, kettő vagy három szubsztituenssel helyettesített fenilcsoport, ahol a szubsztituens lehet egymástól függetlenül 1 - 4 szénatomos alkil-, 1 - 4 szénatomos alkoxi-, hidroxilcsoport, halogénatom, trifluor-metil-csoport, halogén, előnyösen fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom. Egyéb megjelölés hiányában az alkil- és alkoxicssoportok három vagy több szénatomosak, az alkenilcsoportok négy vagy több szénatomosak és egyenes vagy elágazó láncúak.

Az (I) általános képletű vegyületek kettő vagy több aszimmetrikus centrumot tartalmaznak, és így sztereoizomerek formájában fordulhatnak elő, azaz enantiomerek vagy diasztereoizomerek formájában, és a találmány kiterjed mind az egyes sztereoizomerekre, valamint ezek elegyeire is.

Az előnyös sztereoizomerek az (IA) képletű vegyületek.

A találmányhoz tartoznak az (I) általános képletű vegyületek radio-jelzett származékai is, melyek biológiai tanulmányozás céljára alkalmasak.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói például nemtoxikus, szerves savakkal, például sóssavval, hidrogén-bromiddal, kénsavval és foszforsavval, valamint szerves karbonsavakkal vagy organoszulfonsavakkal képezett savaddíciós sók. Az (I) általános képletű vegyületek képez-



hetnek gyógyászatiilag elfogadható fémsókat is, különösen nemtoxikus alkálifémsókat, ezeket bázisokkal képezik. Példaképpen említhető a nátrium- és káliumsó.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös csoportját képezik azok a vegyületek, ahol

Y jelentése metil- vagy etilcsoporttal szubsztituált, egyszeresen telítetlen 3 - 5 szénatomos alkilcsoport,

R^1 jelentése hidrogénatom vagy adott esetben NR^5R^6 képletű csoporttal vagy fenilcsoporttal szubsztituált 1 - 4 szénatomos alkilcsoport;

R^2 jelentése hidrogénatom, 1 - 4 szénatomos alkoxi-, NR^5R^6 vagy $CONR^5R^6$ képletű csoporttal szubsztituált 1 - 2 szénatomos alkilcsoport, vagy $CONR^5R^6$, és

R^3 és R^4 egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, metil-, $CH_2NR^5R^6$, metoxi-, $CONR^5R^6$ vagy fenilcsoport;

R^5 és R^6 egymástól függetlenül lehet hidrogénatom vagy metilcsoport,

X, m és n jelentése a fenti.

Még előnyösebbek a (IB) általános képletű vegyületek, ahol

R^1 jelentése metil-, etil-, 2-propil-, 3-dimetil-amino-1-propil- vagy benzilcsoport;

R^2 jelentése hidrogénatom, CH_2OCH_3 vagy $CH_2CON(CH_3)_2$;

R^7 jelentése metil- vagy etilcsoport,

m értéke 1 vagy 2;

n értéke 1 vagy 2; és

X jelentése a fenti.

Különösen előnyös vegyületek a következők:

4-metil-1-[N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-szulfonil)-3-amidino-(S)-fenil-alanil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(R)-karbonsav;

4-metil-1-[N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-szulfonil)-3-amidino-(S)-fenil-alanil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(R)-karbonsav; és

1-{N-[3-dimeitl-amino-1-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-szulfonil}-3-amidino-(S)-fenil-alanil}-4-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(R)-karbonsav;

és gyógyászatilag elfogadható sói, és bármelyik egység gyógyászatilag elfogadható szolvátja.

A találmány kiterjed továbbá az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sói előállítására.

Egy (I) általános képletű vegyületet úgy állíthatunk elő, hogy (II) általános képletű rövid szénláncú alkil-észter-prekursorát, ahol R^8 jelentése 1 - 3 alkil-, előnyösen metil- vagy etilcsoport, és X, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m és n jelentése a fenti, hidrolizálunk.

A reakciót sav vagy bázis révén katalizálhatjuk, általában azonban alkálifém-hidroxidot, például nátrium- vagy kálium-hidroxidot használunk vizes oldatban, adott esetben megfelelő társoldószer jelenlétében szobahőmérséklettől 100 °C hőmérsékletig terjedő hőmérsékleten. Előnyös, ha vizes nátrium-hidroxid-oldatot használunk 1,4-dioxánban, mint társoldószerben szobahőmérséklet körüli hőmérsékleten.

A (II) általános képletű új intermedier észterek is a találmányhoz tartoznak.

Egy (II) általános képletű vegyület úgy állítható elő, hogy egy (III) általános képletű vegyületből indulunk ki, ahol X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁸, m és n jelentése a fenti.

A reakciót úgy hajthatjuk végre, hogy a nitrilcsoportot a kívánt amidinné alakítjuk, imino-éter intermedieren keresztül, és ismert körülményeket alkalmazunk. Így például a nitril rövid szénláncú alkanolos, például metanolos vagy etanolos oldatát sósavval telítjük 0 °C körüli hőmérsékleten, hogy így keletkezzen az imino-éter-hidroklorid, melyet ezután ugyanebben az alkanolos oldatban ammónia felesleggel kezelünk, -10 - 0 °C-on, majd a kapott elegyet visszafolyatós hűtő alatt melegítjük.

Abban az esetben, ha az ammóniás telítési lépést visszafolyatós hűtő alatt végezzük, akkor egy (III) általános képletű vegyületből, ahol R¹ (P¹) védőcsoport, amely az ilyen körülmények között érzékeny az eltávolításra, például trifluor-acetil-csoport, R¹ helyén hidrogénatomot tartalmazó (II) általános képletű vegyület keletkezik.

Egy másik módszer szerint az imino-éter szabad bázist in situ állíthatjuk elő úgy, hogy a nitrilt a megfelelő alkálifém-alkoxiddal kezeljük megfelelő rövid szénláncú alkanol oldószerben szobahőmérsékleten, például nátrium-metoxiddal vagy nátrium-etoxiddal metanolban vagy etanolban. Ezt a lépést az imino-éter oldat megfelelő ammóniumsóval, például ammónium-kloriddal történő kezelése követi szobahőmérsékleten.

Egy (III) általános képletű vegyület előállítása úgy történhet, hogy a számos módszer közül az egyik szerint egy (IV) általános képletű vegyületet, ahol X, Y, R², R³, R⁴, R⁸, m és n jelentése a fenti, N-alkilezünk azzal a megkötéssel, hogy a (IV)



általános képletű vegyület más nukleofil központjai közül az egyik sem eredményez egy még reakcióképesebb alkilezési pontot, például bizonyos esetekben, amikor R^2 , R^3 vagy R^4 NR^5R^6 csoporttal szubsztituált, 1 - 4 szénatomos alkilcsoport.

Általában az alkilezést úgy végezzük, hogy egy (IV) képletű vegyületet R^1Q képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R^1 jelentése a fenti, és Q kilépő csoport, például halogénatom, vagy 1 - 4 szénatomos alkánszulfonil-oxi, trifluor-metánszulfonil-oxi vagy aril-szulfonil-oxi, például benzol-szulfoniloxi- vagy para-toluol-szulfoniloxi-csoport, megfelelő bázis, például alkáli- vagy alkáliföldfém-karbonát vagy hidrogén-karbonát jelenlétében, megfelelő oldószerben, például 1 - 3 szénatomos alkanolban, acetonitrilben, dimetil-formamidban vagy N,N-dimetil-acetamidban, adott esetben nátrium- vagy kálium-jodid só jelenlétében szobahőmérséklettől 100 °C-ig. Q előnyösen klór-, bróm- vagy jódatomot jelent. A bázis nátrium- vagy kálium-karbonát vagy hidrogén-karbonát, és az oldószer acetonitril. A reakciót 80-85 °C hőmérsékleten hajtjuk végre.

Ha R^1 jelentése metilcsoport, akkor az N-metilezést elvégezhetjük redukív alkilezéssel, ahol egy (IV) képletű vegyületet vizes formaldehid oldattal kezelünk, majd megfelelő redukálószerrel reagáltatjuk megfelelő oldószerben. Előnyösen mindkét reakciólépést szobahőmérsékleten végezzük diklór-metán oldószerben, nátrium-triacetoxi-bórhidridet alkalmazva a redukációs lépésben.

Egy másik változat szerint egy (III) általános képletű vegyületet úgy állíthatunk elő, hogy egy (V) általános képletű vegyületet, ahol X , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m és n jelentése a fenti, (VI) képle-



tű vegyülettel kapcsolunk össze, ahol Y és R⁶ jelentése a (III) általános képletnél megadott. A kondenzálási reakciót úgy végezhetjük, hogy a szokásos amidkötés képző technológiát alkalmazzuk. Például a savat a megfelelő savhalogenid, például bromid vagy klorid képzésével aktiválhatjuk, majd utóbbit (VI) általános képletű aminnal reagáltatjuk, adott esetben inert bázis jelenlétében, savmegkötés céljából megfelelő oldószerben, például diklór-metánban. Egy másik változat szerint bármelyik peptid-gazda kapcsolási variációt alkalmazhatjuk, például a savat karbodiimid, például 1,3-diciklohexil-karbodiimid vagy 1-etil-3-dimetil-amino-propil-karbodiimid alkalmazásával is aktiválhatjuk adott esetben 1-hidroxi-benzotriazol jelenlétében, és ahol szükséges, inert amint, például N-metil-morfolint vagy N-etil-diizopropil-amint használunk, például ha vagy a (VI) képletű vegyület, vagy a karbodiimid savaddíciós só formájában van, és/vagy katalizátort, például 4-dimetil-amino-piridint alkalmazunk megfelelő oldószerben, például diklór-metánban. Ily módon egy eljárással egy (V) képletű vegyületet oxalil-klorid alkalmazásával a megfelelő acil-kloriddá alakíthatunk oxalil-klorid és katalitikus mennyiségű dimetil-formamid megfelelő oldószerben, például diklór-metánban történő alkalmazásával 0 - 5 °C hőmérsékleten, majd az acil-kloridot (VI) képletű vegyülettel reagáltatjuk, előnyösen hidroklorid-sója formájában N-etil-diizopropil-amin jelenlétében, mint inert bázisban, diklór-metánban 0 °C-tól szobahőmérsékletig.

Egy (IV) képletű vegyületet előállíthatunk egy (VII) képletű vegyület N-védőcsoport eltávolításával, ahol P¹ jelentése védőcsoport, X, Y, R², R³, R⁴, R⁶, m és n jelentése a (IV) képletnél

megadott. P^1 jelentése ismert amin védőcsoport, melynek megválasztása aszerint történik, hogy a különböző korábbi szintetikus lépések során kompatibilis legyen a többi reagenssel, és figyelembe veendők a védőcsoport szelektív eltávolításához szükséges reakciókörülmények is. A védőcsoport előnyösen trifluor-acetil-csoport. A védőcsoportot standard körülmények között távolíthatjuk el, trifluor-acetil-csoport esetében ez enyhe vizes bázis alkalmazását jelenti, adott esetben 1 - 3 szénatomos alkanol, mint társoldószer jelenlétében. Előnyösek a körülmények, ha nátrium- vagy kálium-karbonátot használunk vizes metanolban vagy etanolban szobahőmérséklet körüli hőmérsékleten.

Egy (VII) képletű vegyületet úgy állíthatunk elő, hogyha egy (VIII) általános képletű vegyületet, ahol X , R^2 , R^3 , R^4 , m , n és P^1 jelentése a (VII) általános képletnél megadott, egy (VI) általános képletű vegyülettel kondenzálunk annak analógiájára, hogy a (III) általános képletű vegyületet hogy állítjuk elő (V) általános képletű vegyületből.

Egy (V) általános képletű vegyületet egy (IX) általános képletű vegyület hidrolízisével állíthatunk elő, ahol X , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m és n jelentése az (V) általános képletnél megadott, és R^8 pedig a (VI) általános képletű vegyületnél szerepel, olyan körülmények között, mint ahogy a (II) képletű vegyületet alakítjuk (I) képletű vegyületté.

Egy (IX) általános képletű vegyületet egy (X) általános képletű vegyület N-alkilezésével állíthatunk elő, ahol X , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , m és n jelentése a (IX) képletű vegyületnél megadott, annak analógiájára, ahogy a (IV) általános képletű vegyületet

alakítjuk (III) általános képletű vegyületté, míg a (X) általános képletű vegyületet egy (XI) általános képletű vegyületből állíthatjuk elő, ahol X , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , m és n jelentése a (X) általános képletű vegyületnél megadott, és P^1 jelentése a (VIII) általános képletű vegyületnél megadott, olyan körülmények között, mint ahogy a (VII) általános képletű vegyületeket alakítjuk (IV) általános képletű vegyületekké.

Egy (VIII) általános képletű vegyületet egy (XII) általános képletű vegyület szulfonilezésével állíthatunk elő, ahol X jelentése a (VIII) általános képletű vegyületnél megadott, (XIII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol Z jelentése halogénatom, előnyösen klóratom, R^2 , R^3 , R^4 , m , n és P^1 jelentése a (VIII) képletű vegyületnél megadott.

A (XII) általános képletű alfa-aminosavat először *in situ* kettős védőcsoporttal látjuk el szililező reagens alkalmazásával inert bázis jelenlétében, megfelelő oldószerben szobahőmérséklettől a reakcióközeg reflux hőmérsékletéig, és az így kapott N-szilil-O-szilil-észtert (XIII) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, a reakcióközeg reflux hőmérsékletén. Szililezőszerként előnyösen trimetil-szilil-kloridot használunk, amelyet előnyösen N-etil-diizopropil-aminnal, mint bázissal alkalmazzuk diklórmetánban, mint oldószerben.

Egy (XI) általános képletű vegyületet is előállíthatunk egy (XIII) általános képletű vegyületből úgy, hogy egy (XIV) általános képletű vegyületet ismert módon szulfonilezünk, ahol X jelentése a (XI) képletű vegyületnél megadott, inert bázis jelenlétében, megfelelő oldószerben, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -tól szobahőmérsékletig. Ebben a reakcióban az alfa-amino-észtert általában savaddíciós

só formájában, például hidroklorid-só formájában használjuk, és bázisként előnyösen N-metil-morfolint, oldószerként előnyösen diklór-metánt alkalmazunk.

Egy (XIV) általános képletű vegyület előállításánál több módszer szerint alfa-aminosav/észter szintéziseket alkalmazunk. Kényelmes módszer szerint egy megfelelően védett glicin-származékot C-"benzilezünk", majd a kapott fenilalanin-származékot megszabadítjuk a nitrogén védőcsoporttól. Így például ha X CH és R⁸ jelentése etilcsoport, akkor N-(difenil-metilén)-glicin-etil-észtert 3-ciano-benzil-bromiddal kezelünk, kvaterner ammóniumsó, például tetrabutil-ammónium-bromid és bázis, például kálium-karbonát jelenlétében, megfelelő oldószerben, például acetonitrilben a közeg reflux hőmérsékletén. A nyers 3-ciano-fenilalanin-származékot, melyet így állítunk elő, ezután savas körülmények között szabadítjuk meg a nitrogén védőcsoporttól, például vizes citromsav-oldat alkalmazásával, megfelelő társ-oldószerben, például iparilag metilezett szeszenben, szobahőmérsékleten, és így kapjuk a kívánt alfa-aminó-észtert.

Egy (XII) általános képletű vegyület egy (XIV) általános képletű vegyület standard hidrolízisével állítható elő.

Az előnyös (IA) képletű sztereoizomerek előállításához mind a (XII), mind a (XIV) képletű S-enantiomerekre van szükség. Itt is sokféle módszer alkalmazható a szakember számára, (XII) és (XIV) általános képletű megfelelő származékok aszimmetrikus szintézisétől a klasszikus rezolválási eljárásig. Különösen előnyös az enzimés rezolválás. Így a (XIV) képletű vegyületet, ahol X jelentése CH és R⁸ jelentése etilcsoport, alfa-

-kimotripszinnel kezelhetjük megfelelő oldószerben, például vi-
zes toluolban, szobahőmérséklettől 40 °C-ig, és így a (XII)
képletű (S) enantiomert kapjuk közvetlenül, ahol X CH-csoportot
jelent.

A (XII) képletű S-enantiomer átalakítását (XIV) képletű S-
enantiomerré úgy végezhetjük, hogy egy tipikus alfa-aminosav
N-védőcsoport kialakítást, illetve eltávolítást alkalmazunk. Pél-
dával egy ismert amino védőcsoportot, például t-butoxi-karbonil
(Boc) vagy benziloxi-karbonil (Cbz) csoportot vezethetünk be
az előbbi vegyületbe, és ezt az intermediert ezután megfelelő
reakcióképes alkálifémsóvá, előnyösen céziumsóvá alakíthatjuk,
majd ezt R⁸Q képletű vegyülettel alkilezzük, ahol Q jelentése a
fenti, de előnyösen bróm- vagy jódatom. Végül az N-
-védőcsoportot standard körülmények között távolíthatjuk el,
példával trifluor-ecetsavat vagy katalitikus hidrogénezést alkal-
mazunk, és a kapott alfa-amino-észtert adott esetben
hidroklorid-sóvá alakítjuk.

Egy másik módszer szerint a (XII) képletű (S)-enantiomert
és így a (XIV) képletű (S)-enantiomer előállítását úgy történhet,
hogy az alanin-származékok hozzáférhetőek, és elegendő reak-
cióképességgel rendelkeznek ahhoz, hogy átmenetifém közvetí-
tette kereszt-kondenzálási reakciónak vessük alá ezeket a
megfelelő jód vagy bróm-ciano-piridinnel illetve benzonitrillel. A
J. Org. Chem. 1992, 57, 3397 szakirodalmi helyen leírtak sze-
rint egy (XV) képletű cink-organikus reagenst, ahol R⁹ jelentése
ZnJ, alkalmazunk, melyet a megfelelő R⁹ helyén jódatomot tar-
talmazó (XV) általános képletű jód-alanin-származékból állítunk
elő. Így például az előbbi in situ állíthatjuk elő, és megfelelő

oldószerben, például vízmentes tetrahidrofuránban, 4-bróm-2-ciano-piridinnel kezeljük, katalitikus hatású mennyiségű átmenetifém-származék, például bisz-trifenil-foszfin palládium(II)-klorid jelenlétében, így kapjuk a (XV) képletű kívánt ciano-piridil-alanin-származékot, ahol R^9 jelentése 2-ciano-4-piridil-csoport.

A bázis-katalizált észter hidrolízis után eltávolítjuk ismert körülmények között az N-Boc védőcsoportot, például trifluor-ecetsavval vagy sósavval, és így kapjuk az X helyén N-tartalmú (XII) általános képletű vegyületet.

Egy (XIII) általános képletű vegyületet egy (XVI) általános képletű vegyületből állíthatunk elő, ahol R^2 , R^3 , R^4 , m , n és P^1 jelentése a (XIII) képlet szerinti, úgy, hogy ismert módon bevezetjük az elektrofil SO_2Z csoportot, ahol Z jelentése a (XIII) képletnél megadott, egy aromás gyűrűrendszerbe. Így például ha Z klóratom, akkor klór-szulfonsavval $-10 - +5$ °C-on hatunk a vegyületre.

Egy (XVI) általános képletű vegyületet állíthatunk elő egy (XVII) általános képletű vegyületből, ahol R^2 , R^3 , R^4 , m és n jelentése a (XVI) általános képletű vegyületnél megadott, ismert módon. Például, ha P^1 trifluor-acetil-csoport, akkor trifluor-ecetsav-anhidridet alkalmazunk, adott esetben bázis, például N-metil-morfolin vagy N-etil-diizopropil-amin jelenlétében oldószerben, például diklór-metánban, 0 °C-tól szobahőmérsékletig.

Egy (VI) általános képletű vegyületet számos módon állíthatunk elő, például standard ciklusos alfa-aminosav észter szintézissel, és ha egy konkrét sztereoizomerre van szükség, akkor

klasszikus rezolválási módszert vagy aszimmetrikus szintézist alkalmazunk.

Például, ha a (VI) általános képletű vegyület (VIa) általános képletű vegyület, ahol R^7 jelentése az (IB) képletnél megadott, és R^8 a (VI) képletnél megadott, akkor vagy 4-metil-piridinből vagy 4-etil-piridinből indulunk ki, és a következőképpen járunk el. Alkilezéssel, például ismert metilezési eljárással kvaternerizálunk, a kapott piridinium-sót részben redukáljuk nátrium-bór-hidrid alkalmazásával, majd a 2,5-dihidropiridin-származékot in situ hidrogén-cianiddal α -ciánozzuk, és így ez esetben 1-metil-2(R,S)-ciano-4-metil/etil-1,2,3,6-tetrahidropiridint kapunk. Ezt követően a nitrilt a kívánt észter-származékká alakítjuk, és az N-demetilezést megfelelő klór-hangyasav-észterrel, például 2,2,2-triklór-etil-észterrel végezzük. Végül, az N-védőcsoport eltávolítását megfelelő reagensben, például cinkporban végezzük ez esetben.

A (VIa) képletű vegyület előállításának másik módja az a Diels-Alder cikloaddíciós reakció, melynek során egy (XVIII) képletű imint, ahol P^2 megfelelő védőcsoport, például benzilcsoport, (XIX) képletű diénnel reagáltatunk [Tetrahedron: Asymmetry 2, 1263 (1991)], majd N-debenzilezzük, és ismét klór-hangyasav-észter reagenst, például klór-hangyasav-1-klór-etil-észtert használunk. Az N-védőcsoport végül R^8OH képletű alkohol feleslegével érhetjük el reflux hőmérsékleten.

A (VIA) képletű vegyületet például katalitikus hidrogénezéssel redukálva kapjuk a megfelelő piperidin-2-karbonsav-észtereket.

Ha P^2 is királis segédanyagként működik, például 1(R)- vagy 1(S)-fenil-etil-csoportot jelent, akkor aszimmetrikus indukció megfelelő fokát érhetjük el a (4+2) cikloaddíciós reakcióban, melynek révén könnyen elválasztható diasztereoizomerek elegyét kapjuk; az (1S)-segédanyag a 2-helyzetben idéz elő (R)-sztereokémiát, és az 1(R)-segédanyagból kapjuk az antipód sorozatot (lásd Tetrahedron: Asymmetry, 1991, 2, 1263). Az N-védőcsoport eltávolítását a fenti módon hajthatjuk végre, ha P^2 benzilcsoport, és így a (VIA) képletű előnyös 2(R)- vagy 2(S)-enantiomert kapjuk.

Ezen enantiomerek katalitikus a (2R,4S)- illetve a (2S,4R)-piperidin enantiomereket kapjuk.

Egy másik módszer szerint ezen piperidin enantiomerek, ahol R^7 metilcsoport, valamint a megfelelő (2R,4R)- és (2S,4S)-enantiomerek leírása megtalálható a Biochem. Biophys. Res. Comm. 1981, 101, 440 szakirodalmi helyen, ahol az optikailag aktív savakból, azaz az (L- és D-borkősavból) képezett sók klasszikus frakcionált desztillációját vagy frakcionált kristályosítását és epimerizálását végezzük.

A rezolválást kromatográfiás elválasztási módszerrel is elérhetjük, például a (XVIII) képletű vegyületből, ahol P^2 benzilcsoport, és a (XIX) képletű vegyületből képezett cikloadduktum savkatalizált hidrolízisével 1-benzil-4-metil-/etil-1,2,3,6-tetrahidro-2(R,S)-karbonsavat kapunk, melyet standard körülmények között királis alkohollal, például N-védett efedrin-származékkal, például N-acetil-(1R,2S)-efedrinnel észterezünk. Az N-védőcsoportot például klórhangyasav-2,2,2-triklór-etil-észterrel távolítjuk el, majd cinkport alkalmazunk, végül



szilikagélen kromatografálunk, és így kapjuk az egyes 2(R)- és 2(S)-diasztereoizomer észtereket, melyek mindegyikének feldolgoása a következőképpen történik. Boc-csoportot alkalmazva ismét N-védőcsoportot vezetünk be, majd a királis segédanyagot bázikus katalizált hidrolízissel eltávolítjuk, R^6OH képletű vegyülettel újra észterezzük, a Boc-csoportot eltávolítjuk, és így a (VIA) képletű 2(R)- és 2(S)-enantiomereket kapjuk, melyek azonosságát a kapott enantiomerek összevetésével igazolhatjuk az előzőleg leírt aszimmetrikus aza Diels-Alder-féle kémia segítségével.

A (XVII) általános képletű biciklusos aminokat és intermediereket, melyeket a (XVII) képletű vegyületek előállításánál használunk, valamint a (XV) képletű vegyület előállításához szükséges jód- vagy bróm-ciano-piridin/benzonitril származékokat, ahol R^9 jelentése 2-ciano-4-piridil- vagy 3-ciano-fenil-csoport, előállítását, ha nem hozzáférhető a kereskedelemben, vagy a következőkben sem szerepel a leírásuk, akkor vagy részben szereplő eljárások analógiájára állíthatjuk elő, vagy ismert szintetikus eljárásokkal a standard szerves kémiai irodalom alapján, könnyen hozzáférhető kiindulási anyagokból megfelelő reagensek és reakciókörülmények alkalmazásával.

Ha szakember számára nyilvánvaló, hogy a fent leírt eljárások változatait is lehet használni, valamint a példákban és az előállítási részekben leírt eljárásokat is alkalmazhatjuk az (I) általános képletű vegyületek előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóinak előállítása ismert módon történhet. Így például a szabad bázis oldatát megfelelő savval kezelhetjük



tisztán vagy megfelelő oldószerben, és a kapott sókat szűréssel vagy vákuumban a reakció oldószer lepárlásával izolálhatjuk. A gyógyászatilag elfogadható bázisaddíciós sókat analóg módon állíthatjuk elő úgy, hogy egy (I) általános képletű vegyület oldatát megfelelő bázissal kezeljük. A sók mindkét típusa képezhető vagy egymásba átalakítható ioncserélő gyanta technika alkalmazásával.

A találmány szerinti vegyületek biológiai hatását a következő teszt módszerekkel határoztuk meg.

Kromogén kísérlet

A trombin, tripszin, plazmin vagy (Xa) faktor gátlását 96 üregű lemez kromogén kísérlettel mértük. A százalékos gátlást, és az IC_{50} értékeket 8 koncentrációs dózis reakciógörbe háromszoros mintáiból számítottuk ki. A szubsztrát K_m és IC_{50} értékéből minden inhibitor esetében kiszámítottuk a K_i értéket. Valamennyi kísérletet 200 μ l 50 mmól-os HEPES és 150 mmól nátrium-klorid pH 8,0 értéken történő össz-inkubálásával végeztük, és valamennyi vegyület hígítását előinkubáltuk szobahőmérsékleten enzimmal 15 perccel a szubsztrátum hozzáadása előtt. 30 perc inkubálás után 30 °C-on 450 nM-nél mértük az O.D.-t egy 96 üregű lemez leolvasón. A trombin hatást marha trombin és S2238 (H-D-Phe-Pip-Arg-pNA) és marha hasnyálmirigy tripszin alkalmazásával mértük S2222-vel (Benz-izo-leu-Glu-Gly-Arg-pNA), és a marha plazma plazmint Chromozym PL-lel (tozil-Gly-Pro-Lys-pNA) vizsgáltuk, és a marha faktor Xa-t 50 mmól Trisz-ben, 150 mmól nátrium-kloridban vizsgáltuk pH 7,5 puffer segítségével S2222-vel.



Alvadási kísérletek

Mértük a trombin időt (TT) és az aktivált részleges tromboplasztin időt (APTT) Instrumentation Laboratories (IL) teszt TT reagens és IL teszt APTT (ellaginsav) alkalmazásával automatizált koagulációs laboratóriumban (ACL) a gyártó instrukciói szerint.

In vitro

Patkány összegyűjtött plazmájának (citrált) 1 ml-es alikvotumaihoz hozzáadunk 1/100 térfogat különböző koncentrációjú vegyületet, és szobahőmérsékleten 15 percig előinkubáljuk, majd mérjük a TT és APTT értékeket.

Ex vivo

A vegyületeket per os adagoljuk a patkányoknak intravénásan vagy intraduodénálisan. A vérmintákat az adagolás előtt és után citrát oldatba visszük, és plazmát készítünk. A TT-t és az APTT-t ugyanúgy mérjük, mint az in vitro kísérletben.

A gyógyászatban az (I) általános képletű vegyületeket, gyógyászatilag elfogadható sóit és gyógyászatilag elfogadható szolvátjait adagolhatjuk egyedül, de általában gyógyászatilag elfogadható hordozókkal összekeverve történik az adagolás. Ez utóbbi hordozók függnnek az adagolás módjától és a standard gyógyszer gyakorlattól. Előnyösen orálisan adagoljuk a vegyületeket tablettá formájában, amelyek olyan segédanyagokat tartalmaznak, mint amilyen a keményítő vagy laktóz, vagy adagolhatunk kapszulákat vagy ovulákat önmagukban vagy segédanyagokkal összekeverve vagy elixírek, oldatok vagy szuszpenziók formájában, melyek ízesítő vagy színezőanyagokat

tartalmaznak. Az adagolás történhet parenterális injekció formájában, például intravénásan, intramuszkulárisan vagy szubkután. A parenterális adagolásnál legjobb, ha steril vizes oldatot használunk, amelyek más anyagokat is tartalmaznak, például sókat vagy glükózt, melyek az oldatot izotóniássá alakítják. Bukkális vagy szublingvális adagolásnál az adagolás történhet tablettá vagy cukorka formájában, amelyek előállítása ismert módon történhet. Orális, parenterális, bukkális vagy szublingvális adagolásnál a napi dózis az (I) általános képletű vegyületből és gyógyászatilag elfogadható sóiból vagy szolvátjaiból 1 és 1000 mg között változhat egyszeri vagy osztott dózisban. Így a tabletták vagy kapszulák 0,5 - 500 mg hatóanyagot tartalmazhatnak egyszeri adagolásnál vagy egyszerre kettő vagy több adagolásnál szükség szerint. Az orvos minden esetben meghatározza a legelőnyösebb aktuális dózist, és ez egyénenként változhat a beteg korától, testsúlyától és a reakciójától függően. A fenti dózisok átlagos esetekre szólnak. Természetesen egyes esetekben ennél nagyobb vagy alacsonyabb dózishatárok is meghatározhatók, és mindez a találmány körébe tartozik.

A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóját vagy bármely egységének gyógyászatilag elfogadható szolvátját és gyógyászatilag elfogadható hígítót vagy hordozót tartalmazó gyógyászati készítményre. A találmány kiterjed továbbá az (I) általános képletű vegyületre vagy gyógyászatilag elfogadható sójára, vagy bármely egységének gyógyászatilag elfogadható szolvátjára vagy

bármelyik fenti komponenst tartalmazó gyógyászati készítményre, gyógyszerként történő alkalmazására.

A találmány kiterjed továbbá az (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy bármely egységének gyógyászatilag elfogadható szolvátja vagy ezeket tartalmazó gyógyászati készítmény alkalmazására gyógyszer előállításához, mégpedig sebészet utáni mélyvénás trombózis gyógyító vagy megelőző kezelésére (DVT); "major gyógyászati betegségnél" paralízis, rosszindulatú daganat, elhúzódó rögzítési trauma kezelésére vagy megelőzésére, alsó végtagok gipszkötésnél történő alkalmazásra vagy alsó végtag vagy medence törésnél történő alkalmazásra, visszatérő mélyvénás trombózisnál történő alkalmazásra, mélyvénás trombózis kezelésére vagy megelőzésére terhesség alatt, melynek már előtörténete van, trombolitikus terápiás követő újraelzáródás esetén, krónikus arteriális elzáródás esetén, perifériális érbetegségnél, akut miokardiális infarktusnál, instabil anginánál, pitvari fibrillációnál, trombotikus szélütésnél, átmeneti ischémiás rohamoknál, elszórt éren belüli alvadásnál, mesterséges vérkeringésnél történő alvadásnál, artériás vénás elterelésnél fellépő elzáródásoknál, véredény beültetéseknel, beleértve a koronária artéria bypass beültetéseket is, resztenózisnál és érplasztikát követő elzáródásnál, valamint neurodegeneratív rendellenességeknél, gyulladáshoz vezető rendellenességeknél vagy hegesedésnél.

A találmány kiterjed továbbá emlősök illetve ember kezelésére a következő betegségek kezelésére vagy megelőzésére: mélyvénás trombózis sebészeti beavatkozás után, "major gyógyászati betegség", paralízis, rosszindulatú daganat, pro-

longált rögzítési trauma, alsó végtagi gipszkötések alkalmazására vagy alsó végtag vagy medence töréseknél, visszatérő mélyvénás trombózisnál, terhesség alatti mélyvénás trombózisnál, aminek előtörténete van, trombolitikus terápia utáni elzáródásnál, krónikus arteriális elzáródásnál, perifériális érbetegségnél, akut miokardiális infarktusnál, instabil anginánál, pitvari fibrillációnál, trombotikus szélütésnél, átmeneti ischémiás rohamoknál, szétszórt éren belüli alvadásnál, mesterséges vérkeringésnél történő alvadásnál, artériás vénás elterelések elzáródásainál, véredény beültetésekénél, beleértve a koronária artéria bypass beültetéseket, resztenózisnál, angioplasztikát követő elzáródásnál, neurodegeneratív rendellenességeknél, gyulladásos rendellenességeknél vagy hegesedésnél. A kezelés úgy történik, hogy az emlőst hatékony mennyiségű (I) általános képletű vegyülettel vagy gyógyászatilag elfogadható sójával vagy bármely egység gyógyászatilag elfogadható szolvátjával vagy ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekkel kezeljük.

A találmány szerinti vegyületek szintézisét vagy az intermedierek előállítását a következő példákkal, illetve előállítási példákkal illusztráljuk. A vegyületek tisztaságát rutinszerűen ellenőriztük vékonyrétegkromatográfiásan (Rf) Merck Kieselgél 60 F₂₅₄ lemezek alkalmazásával, és a következő oldószerrendszerek használatával (SS):

1. hexán:éter, 1:1;
2. éter;
3. diklór-metán:metanol:jégecetsav, 90:10:1;
4. hexán:éter, 4:1;
5. diklór-metán;

6. diklór-metán:metanol:0,880 vizes ammónia, 95:5:0,5;
7. hexán:etil-acetát, 3:7;
8. hexán:etil-acetát, 1:1;
9. diklór-metán:metanol:0,880 vizes ammónia, 90:10:1;
10. hexán:etil-acetát, 3:1;
11. toluol:etil-acetát, 4:1;
12. toluol:etil-acetát 1:1;
13. izobutil-metil-ke-ton:jé-ge-cet-sav:víz, 2:1:1 (felső fázis);
14. etil-acetát:etanol, 4:1;
15. etil-acetát:etanol:jé-ge-cet-sav, 90:10:0,4;
16. etil-acetát:etanol:jé-ge-cet-sav, 80:20:1;
17. etil-acetát:etanol, 9:1;
18. hexán:etil-acetát:di-til-a-min, 9:1:0,2;
19. hexán:etil-acetát, 50:1;
20. diklór-metán:metanol, 97:5:2,5;
21. diklór-metán:etanol, 97,5:2,5;
22. hexán:etil-acetát, 1:4;
23. diklór-metán:metanol, 95:5;
24. diklór-metán:metanol:0,880 vizes ammónia, 80:20:5;
25. diklór-metán:metanol:0,880 vizes ammónia, 84:14:2.

Az ^1H magmágneses rezonancia színeképeket (NMR) vagy Nicolet QE-300 vagy Bruker AC-300 spektrométer alkalmazásával regisztráltuk, és ezek minden esetben a szerkezetnek megfelelőek. A tömegspektrumokat Fisons Instrument Trio 1000 spektrométerrel kaptuk termospray ionizáció alkalmazásával.

A szobahőmérséklet 20-25 °C-t jelent.

1. példa

4-Metil-1-[N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-amidino-(S)-fenil-alanil]-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav

16,4 ml, 16,4 mmól 1 mól vizes nátrium-hidroxid-oldatot hozzáadunk 1,99 g, 3,29 mmól 67. előállítási példa szerinti 4-metil-1-[N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-amidino-(S)-fenil-alanil]-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter-hidroklorid 15 ml 1,4-dioxánnal készített kevert oldatához. 3,5 óra múlva szobahőmérsékleten óvatosan semlegesítjük a nátrium-hidroxid feleslegét, 1 mól sósav hozzá-csepegtetésével, és a kapott tiszta oldatot csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot diklór-metán és 2-propanol 1:1 arányú forró elegyével extraháljuk, majd az extraktumot leszűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson bepárolva 1,80 g fehér szilárd anyag formájában kapjuk a cím szerinti vegyületet.

Rf 0,12 (SS 13).

$[\alpha]_D^{25} = +44^\circ$ (c = 0,1, CH₃OH).

Elemanalízis a C₂₇H₃₃N₅O₅S · 2,50 H₂O · 0,50 (CH₃)₂CHOH képlet alapján:

Számított: C % = 55,62; H % = 6,49; N % = 10,99.

Talált: C % = 55,75; H % = 6,34; N % = 11,01;

Ezt a vegyületet tovább tisztíthatjuk dihidroklorid-só formájában reverz fázisú kromatográfiásan MCI Gel CHP-20P-n (sztírol-divinil-benzol polimer; Mitsubishi Kasei Corp.), víz és metanol 4:1 arányú elegyét használjuk eluálószerként, és fehér habot kapunk, melyet fehér porrá őrlhetünk.

Rf 0,12 (SS 13) és 0,30 (SS 24).

$$[\alpha]_D^{25} = +61,8 \text{ (c = 0,1, CH}_3\text{OH)}.$$

Elemanalízis a $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_5\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:

Számított: C % = 50,00; H % = 6,06; N % = 10,79;

Talált: C % = 50,34; H % = 6,15; N % = 10,73.

A 2-15. példák szerinti vegyületeket a megfelelő etilészter prekursor (68-81. előállítási példák) hidrolízisével kapjuk az 1. példában leírtak szerint. Azon esetekben, amikor a feldolgozáshoz sósav felesleget használunk, a cím szerinti vegyületet hidroklorid sók formájában izoláljuk, forró 2-propanollal történő extrahálás, majd szükség esetén éterrel vagy etil-acetáttal történő dörzsölés után.

2. példa

4-Metil-1-[N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-6-szulfonil)-3-amidino-(S)-fenil-alanil]-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-dihidroklorid

A 68. előállítási példa szerint kapjuk fehér szilárd anyag formájában.

Rf 0,11 (SS 24).

Elemanalízis a $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_5\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot 0,25 (\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$ képlet alapján:

Számított: C % = 51,80; H % = 6,13; N % = 10,79;

Talált: C % = 51,71; H % = 6,11; N % = 10,49.

3. példa

4-Metil-1-[N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-szulfonil)-3-amidino-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-dihidroklorid

A 69. előállítási példa szerint kapjuk fehér szilárd anyag formájában.

Rf 0,14 (SS 13).

Elemanalízis a $C_{28}H_{35}N_5O_5S \cdot 2HCl \cdot H_2O \cdot 0,30 (CH_3)_2CHOH$ képlet alapján:

Számított: C % = 52,38; H % = 6,30; N % = 10,57;

Talált: C % = 51,95; H % = 6,46; N % = 10,03.

4. példa

1-[N-(1(R,S)-Metoxi-metil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-amidino-(S)-fenil-alanil]-4-metil-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-dihidroklorid

A 70. előállítási példa szerint kapjuk fehér por formájában.

Rf 0,13 (SS 13).

Elemanalízis a $C_{29}H_{37}N_5O_6S \cdot 2HCl \cdot H_2O \cdot 0,20 (CH_3CH_2)_2O$ képlet alapján:

Számított: C % = 51,75; H % = 6,30; N % = 10,19;

Talált: C % = 51,86; H % = 6,45; N % = 9,76.

5. példa

1-{N-[1(R,S)-(N,N-dimetil-karbamoil-metil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil]-3-amidino-(S)-fenilalanil]-4-metil-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-dihidroklorid

A 71. előállítási példa szerint kapjuk fehér amorf por formájában. Rf 0,25 (SS 24) és 0,12 (SS 13).

Elemanalízis a $C_{31}H_{40}N_6O_6S \cdot 2HCl \cdot 1,5H_2O \cdot 0,31 (CH_3)_2CHOH$ képlet alapján:

Számított: C % = 51,58; H % = 6,43; N % = 11,31;

Talált: C % = 51,62; H % = 6,54; N % = 10,96.

6. példa

4-Metil-1-[N-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-8-szulfonil)-3-amidino-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-dihidroklorid

A 72. előállítási példa szerint kapjuk fehér hab formájában.

Rf 0,61 (SS 24).

m/e 554 (M+H)⁺.

7. példa

4-Etil-1-[N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-amidino-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R,S)-karbonsav-dihidroklorid

A 73. előállítási példa szerint kapjuk színtelen szilárd anyag formájában.

Rf 0,18 (SS 25).

Elemanalízis a $C_{28}H_{35}N_5O_5S \cdot 2HCl \cdot 1,90 H_2O$ képlet alapján:

Számított: C % = 50,72; H % = 6,20; N % = 10,57;

Talált: C % = 51,13; H % = 6,45; N % = 10,06.

8. példa

4-Metil-1-{N-[3-(2-propil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benz-azepin-7-szulfonil]-3-amidino-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-dihidroklorid

A 74. előállítási példa szerint kapjuk fehér szilárd anyag formájában.

Rf 0,21 (SS 24).

Elemanalízis a $C_{30}H_{39}N_5O_5S \cdot 2HCl \cdot H_2O \cdot (CH_3)_2CHOH$ képlet alapján:

Számított: C % = 54,09; H % = 7,02; N % = 9,56;

Talált: C % = 54,33; H % = 7,19; N % = 9,19.

9. példa

1-{N-[3-(3-Dimetil-amino-1-propil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-szulfonil]-3-amidino-(S)-fenilalanil]-4-metil-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-dihidroklorid

A 75. előállítási példa szerint kapjuk krémszínű por formájában.

Rf 0,16 (SS 24).

m/e 625 (M+H)⁺.

10. példa

1-[N-(2-Benzil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-amidino-(S)-fenilalanil]-4-metil-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-dihidroklorid

A 76. előállítási példa szerint kapjuk fehér szilárd anyag formájában.

Rf 0,38 (SS 13).

Elemanalízis a $C_{33}H_{37}N_5O_5S \cdot 2HCl \cdot 2H_2O \cdot 0,30 (CH_3)_2CHOH$ képlet alapján:

Számított: C % = 54,87; H % = 6,18; N % = 9,41;

Talált: C % = 54,36; H % = 6,00; N % = 9,39.

11. példa

4-Metil-1-[N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-amidino-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(S)-karbonsav-hidroklorid

A 77. előállítási példa szerint kapjuk szilárd fehér anyag formájában.

Rf 0,24 (SS 24).



Elemanalízis a $C_{27}H_{33}N_5O_5S \cdot HCl \cdot H_2O \cdot 0,27 (CH_3)_2CHOH$ képlet alapján:

Számított: C % = 54,72; H % = 6,31; N % = 11,48;

Talált: C % = 54,43; H % = 6,21; N % = 11,36.

12. példa

4-Metil-1-{N-[2-(2-propil)-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil]-3-amidino-(S)-fenilalanil}-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav

A 78. előállítási példa szerint kapjuk fehér szilárd anyag formájában.

Rf 0,35 (SS 24).

Elemanalízis a $C_{29}H_{37}N_5O_5S \cdot H_2O \cdot 0,33 CH_3CO_2CH_2CH_3$ képlet alapján:

Számított: C % = 59,22; H % = 6,83; N % = 11,39;

Talált: C % = 59,59; H % = 6,56; N % = 11,46.

13. példa

4(R)-Metil-1-[N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-amidino-(R,S)-fenilalanil]-piperidin-2(R)-karbonsav-dihidroklorid

A 79. előállítási példa szerint kapjuk fehér amorf szilárd anyag formájában.

Rf 0,05 (SS 13).

Elemanalízis a $C_{27}H_{35}N_5O_5S \cdot 2HCl \cdot 1,50 H_2O$ képlet alapján:

Számított: C % = 50,54; H % = 6,28; N % = 10,91;

Talált: C % = 50,85; H % = 6,01; N % = 10,78.

14. példa

4-Metil-1-[N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-(2-amidino-4-piridil)-(S)-alanil]-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-dihidroklorid

A 80. előállítási példa szerint kapjuk hab formájában.

Rf 0,12 (SS 13).

Elemanalízis a $C_{26}H_{32}N_6O_5S \cdot 2HCl \cdot H_2O \cdot 0,17 (CH_3)_2CHOH$ képlet alapján:

Számított: C % = 49,60; H % = 5,86; N % = 13,09;

Talált: C % = 48,98; H % = 5,95; N % = 12,23.

15. példa

4-Metil-1-[N-(1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-amidino-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R,S)-karbonsav-dihidroklorid

A 81. előállítási példa szerint kapjuk fehér szilárd anyag formájában.

Rf 0,13 (SS 13).

Elemanalízis a $C_{26}H_{31}N_5O_5S \cdot 2HCl$ képlet alapján:

Számított: C % = 51,60; H % = 5,83; N % = 11,24;

Talált: C % = 51,72; H % = 5,78; N % = 10,69.

1. előállítási példa

2-Trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil-klorid

(a) 2-Trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin

Ezt az intermediert J. Med. Chem., 1980, 23, 837 szakirodalmi helyen leírt módszerrel kapjuk, és közvetlenül használjuk a b) lépésben.

b) lépés

A cím szerinti vegyületet a J. Med. Chem., 1980, 23, 837 szakirodalmi helyen leírt módszerrel állítjuk elő az a) pont szerinti intermedierből, és 52,9 %-os termeléssel kapjuk a fehér szilárd terméket az 1,2,3,4-tetrahidrokinolinra vonatkoztatva.

Olvadáspont: 104-105 °C (éterből kristályosítva).

Rf 0,25 (SS 1).

2. előállítási példa

2-Trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-6-szulfonil-klorid

Az 1b) előállítási példa szerinti anyalúgból kinyert anyag diizopropil-éterből történő kristályosításával kapjuk a cím szerinti vegyületet az 1,2,3,4-tetrahydro-izokinolinra vonatkoztatott 3,6 %-os termeléssel.

Olvadáspont: 110-112 °C.

Rf 0,36 (SS 1).

3. előállítási példa

3-Trifluor-acetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-szulfonil-klorid

(a) 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin

Ezt a kiindulási anyagot a Helv. Chim. Acta, 1935, 18, 1388 szakirodalmi helyen leírt módszerrel állítjuk elő.

(b) 3-Trifluor-acetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

6 g, 28,56 mmól trifluor-ecetsav-anhidridet 20 perc alatt hozzácsepegtetünk 4,2 g, 28,56 mmól a) pont szerint kapott anyag és 2,89 g, 28,56 mmól N-metil-morfolin 45 ml diklór-metánnal készített kevert jéggel hűtött oldatához. 2,5 óra múl-

va szobahőmérsékleten az oldatot egymás után vízzel, 1 mól vizes citromsav-oldattal és vízzel mossuk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk. Sárga, szilárd anyagot kapunk, melyet forró hexánnal eldörzsölünk. Az egyesített hexános oldatokat leszűrjük, bepároljuk és hűtjük, majd a kívánt terméket kapjuk 5,96 g mennyiségben halványsárga szilárd anyag formájában, amely 78-80 °C-on olvad.

Elemanalízis a $C_{12}H_{12}F_3NO$ képlet alapján:

Számított: C % = 59,25; H % = 4,97; N % = 5,76;

Talált: C % = 58,85; H % = 4,93; N % = 5,75.

c)

10,4 ml, 0,156 mól klór-szulfonsavat hozzácsepegtetünk 5,85 g, 11,7 mmól b) pont szerinti termék diklór-metánnal készített hideg kevert oldatához, miközben biztosítjuk, hogy a hőmérséklet -12 és -8 °C között maradjon. Szobahőmérsékleten tartjuk 2 napig, majd az oldatot jégre öntjük, és a vizes fázist elválasztjuk, diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson lepároljuk. 7,9 g olajat kapunk, melyet szilikagélen kromatográfiásan tisztítunk. Hexán és éter 1:3 arányú elegyével eluálva kapjuk a cím szerinti vegyületet színtelen olaj formájában, amely ezután megszilárdul. Diizopropil-éterből kristályosítva a mintát fehér szilárd anyagot kapunk, amely 87-88 °C-on olvad.

Elemanalízis a $C_{12}H_{11}F_3ClNO_3S$ képlet alapján:

Számított: C % = 42,17; H % = 3,24; N % = 4,10;

Talált: C % = 41,75; H % = 3,18; N % = 3,92.

4. előállítási példa

1(R,S)-Metoxi-metil-2-trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahidro- -izokinolin-7-szulfonil-klorid

(a) N-metoxi-acetil-2-fenil-etil-amin

19,57 g, 0,18 mól metoxi-acetil-kloridot 10 perc alatt hozzáadunk 21,85 g, 0,18 mól 2-fenil-etil-amin és 23,26 g, 0,18 mól N-etil-diizopropil-amin 200 ml diklór-metánnal készített jéghideg jéggel hűtött kevert oldatához. 2 óra múlva szobahőmérsékleten az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, és a maradékot éterrel és vízzel kirázzuk. A szerves fázist egymás után 1 mól vizes citromsavoldattal, vízzel, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, végül vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepárolva 29,65 g kívánt terméket kapunk olaj formájában, amelynek R_f értéke 0,32 (SS 2), melyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben.

(b) 1-Metoxi-metil-3,4-dihidroizokinolin

25 g, 0,176 mól foszfor-pentoxidot hozzáadunk 14,47 g, 0,075 mól a) pont szerinti termék 35 ml xilollal készített kevert oldatához, és a kapott elegyet visszafolyató hűtő alatt 2,5 óra hosszat melegítjük. Az oldószert a kapott fekete gumyszerű anyagról ledekantáljuk, és xilollal eldörzsöljük, majd amikor lehűlt, éterrel is eldörzsöljük. Ezután óvatosan vizet adunk hozzá jeges hűtés közben, és a kapott elegyet 2 mól vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, majd éterrel extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson lepárolva 13,4 g barna olajat kapunk, melyet szilikagélen kromatográfiásan tisztítunk, eluálószerként

étert használunk. 5,88 g kívánt vegyületet kapunk narancsszínű olaj formájában.

Rf 0,28 (SS 2).

(c) 1(R,S)-Metoxi-metil-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin

8,11 g, 38,3 mmól nátrium-triacetoxi-bórhidridet hozzáadunk 6,1 g, 34,8 mmól b) pont szerinti termék kevert, jéggel hűtött 80 ml metanollal készített oldatához, majd a kapott elegyet 18 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, mielőtt vízzel befagyasztjuk. Az oldószer tömegét csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a maradékot 1 mól vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. Diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot telített konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fellett szárítjuk és csökkentett nyomáson lepárolva 6,19 g kívánt terméket kapunk narancsszínű olaj formájában.

Rf 0,25 (SS 3),

m/e 178 (M+H)⁺.

A terméket a következő lépésben további tisztítás nélkül használjuk.

d) 1(R,S)-Metoxi-metil-2-trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin

10,26 ml, 72,6 mmól trifluor-ecetsavanhidridet fél óra alatt hozzácsepegtetünk 12,26 g, 69,17 mmól c) pont szerinti termék és 7,35 g, 72,6 mmól N-metil-morfolin 150 ml diklór-metánnal készített kevert, jéggel hűtött oldatához. 2 óra múlva szobahőmérsékleten az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a maradékot éterrel és vízzel kirázzuk. A szerves fázist ezt követően nátrium-hidrogén-karbonáttal, pH = 8 értékre meglúgosított vízzel, majd 1 mól vizes citromsavoldattal, végül ismét vízzel

mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson lepárolva 19,45 g olajat kapunk, melyet kromatográfiásan szilikagélen tisztítunk. Hexán és éter 4:1 arányú elegyével eluálva 16,16 g kívánt vegyületet kapunk tiszta olaj formájában. Rf 0,27 (SS 4).

Elemanalízis a $C_{13}H_{14}F_3NO_2$ képlet alapján:

Számított: C % = 57,14; H % = 5,16; N % = 5,12;

Talált: C % = 56,83; H % = 5,19; N % = 5,02.

e)

A cím szerinti vegyületet a d) pont szerinti termékből kapjuk a 3(c) előállítási példa alapján halványsárga olaj formájában, amely hűtés hatására megszilárdul.

Rf 0,35 (SS 5).

5. előállítási példa

1(R,S)-(N,N-Dimetil-karbamoil-metil)-2-trifluor-acetil- -1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-szulfonil-klorid

(a) 1(R,S)-(N,N-Dimetil-karbamoil-metil)-2-trifluor-acetil- -1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin

13,15 g, 60 mmól J. Org. Chem. 1965, 30, 3667 szakirodalmi helyen leírt módszer szerint előállított 1-etoxi-karbonil-metil-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint feloldunk 100 ml 30 %-os etanolban oldott dimetil-aminban. 32 g dimetil-amint adunk hozzá, és a reakcióelegyet acél bombában 120 °C-on 24 óra hosszát és 150 °C-on további 24 óra hosszát melegítjük, majd csökkentett nyomáson bepárolva 12,9 g kívánt nyers amidot kapunk olaj formájában, Rf 0,13 (SS 3), továbbá kapunk nyomnyi

mennyiségű kiindulási észtert, melynek Rf értéke 0,33 és a terméket további tisztítás nélkül használjuk a következő lépésben.

Cseppenként fél óra alatt hozzáadunk 12,12 g, 72 mmól trifluor-ecetsav-anhidridet, 12,9 g nyers amid és 10,34 g, 80 mmól N-etil-diizopropil-amin 120 ml diklór-metánnal készített kevert, jéggel hűtött oldatához. 3 óra múlva szobahőmérsékleten az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a maradékot éter és víz elegyével kirázzuk. A szerves fázist egymást követően vízzel, 5 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 1 mól vizes citromsav-oldattal és vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, narancsszínű olajat kapunk, melyet szilikagélen kromatográfiásan tisztítunk, hexán és etil-acetát 3:7 arányú elegyével eluálunk. 14,3 g kívánt vegyületet kapunk.

Rf 0,35 (SS 7).

Elemanalízis a $C_{15}H_{17}F_3N_2O_2$ képlet alapján:

Számított: C % = 57,32; H % = 5,45; N % = 8,91;

Talált: C % = 56,88; H % = 5,38; N % = 8,85.

(b)

A cím szerinti vegyületet 84 %-os termeléssel kapjuk az (a) pont szerinti termékből a 3(c) előállítási példa szerint fehér hab formájában.

Rf 0,47 (SS 7).

6. előállítási példa

5-Metil-2-trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-8-szulfonil-klorid

(a) 5-Metil-izokinolin

50 ml, 0,15 nmól metil-magnézium-jodid éterrel készített 3 mólos oldatát hozzácsepegtetjük 21 g, 0,10 mól, a J. Org. Chem., 1964, 29, 329 szakirodalmi helyen leírt módszerével kapott 5-bróm-izokinolin és 400 mg, 0,7 mmól [1,3-bisz(difenil-foszfino)-propán]-nikkel(II)-klorid vízmentes éterrel készített kevert jéghideg oldatához. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt 5 napig melegítjük, majd hagyjuk lehűlni, végül 500 ml vízbe öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist éteres extraktumait egyesítjük, telített konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott olajat szilikagélen kromatografáljuk, éter hexános gradiensével, amely 5-50 % étert tartalmaz, eluáljuk, 8,4 g kívánt terméket nyerünk.

Rf 0,40 (SS 8).

m/e 144 (M+H)⁺.

Elemanalízis a C₁₀H₉N · 0,27 CH₃CO₂CH₂CH₃ képlet alapján:

Számított: C % = 79,70; H % = 6,74; N % = 8,39;

Talált: C % = 79,57; H % = 6,26; N % = 8,61.

A kromatográfiás tisztítási elegy fő komponense azonban 18,4 g termék és kiindulási anyag elegye, amely hexánból kristályosítva 14,8 g 2:1 arányú 5-bróm-izokinolin és 5-metil-izokinolin elegyét adja.

(b)

14,3 g fenti 2:1 arányú elegy 150 ml diklór-metánnal készített kevert jéghideg oldatát sósavval telítjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk, és így a megfelelő hidroklorid-sót kapjuk, amelyet izolálunk és szárítunk.

1 g platina-oxid és előző hidroklorid-só 150 ml etanolos oldatának kevert elegyét 30 óra hosszat 3,45 bar nyomáson hidrogénezzük szobahőmérsékleten, majd leszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot szilikagélen kromatografáljuk, diklór-metán, metanol és 0,88 vizes ammóniás oldat 90:10:1 arányú elegyét használjuk eluálószerként, és így 5,62 g 5-metil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin és 5-bróm-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin 85:15 arányú elegyét kapjuk olaj formájában fő komponensként.

Rf 0,32 (SS 9).

m/e 148 (M+H)⁺.

A fenti 85:15 arányú elegyet a megfelelő 2-trifluor-acetil-származék elegyév alakítjuk a 3(b) előállítási példa alapján, és így olajat kapunk. A fő komponens Rf-értéke 0,90 (SS 10), m/e 244 (M+H)⁺.

A fenti 85 % 5-metil-2-trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolint tartalmazó nyers elegyet klór-szulfonáljuk a 3(c) előállítási példa szerint, és így sárga, szilárd anyagot kapunk, melyet szilikagélen kromatografálva tisztítunk, eluáló gradiensként 10-50 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. Fehér, szilárd cím szerinti vegyületet kapunk, amely 152-153 °C-on olvad.

Elemanalízis a $C_{12}H_{11}F_3ClNO_3S$ képlet alapján:

Számított: C % = 42,12; H % = 3,10; N % = 3,85;

Talált: C % = 42,18; H % = 3,24; N % = 4,10.

7. előállítási példa

3-Ciano-(R,S)-fenilalanin-metil-észter

300 g, 1,531 mól 3-ciano-benzil-bromid, 450 g, 1,684 mól N-(difenil-metilén)-glicin-etil-észter, 50 g, 0,153 mól tetrabutyl-ammónium-bromid, 528,2 g, 3,827 mól, a vízmentes kálium-karbonát és 2,3 liter acetonitril kevert elegyét visszafolyató hűtő alatt 6,5 óra hosszat melegítjük, hagyjuk lehűlni, majd leszűrjük. A szűrlet csökkentett nyomáson történő lepárlásával kapott maradékot feloldjuk 2 liter éterben, majd ezt az oldatot 5 x 1 liter vízzel mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk. 595,5 g sárga olajat kapunk.

358,96 g, 1,708 mól citromsav 1,4 liter vízzel készített oldatát hozzáadjuk 497,1 g, 1,30 mól fenti sárga olaj 2,5 liter ipari metilezett szesszel készült kevert oldatához. A kapott tejszerű oldatot szobahőmérsékleten 20 órát keverjük, majd csökkentett nyomáson körülbelül fele térfogatra besűrítjük, 1,5 liter vízzel hígítjuk és éterrel extraháljuk. A vizes fázis pH-értékét körülbelül 9,5-re állítjuk szilárd nátrium-karbonát hozzáadásával, majd 3 x 800 ml etil-acetáttal extraháljuk, csökkentett nyomáson a magnézium-szulfáttal szárított terméket bepároljuk. Az extraktumokat egyesítjük, 160 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga olaj formájában.

Rf 0,50 (SS 6).

8. előállítási példa

3-Ciano-(S)-fenilalanin

2,55 g α -kimotripsint hozzáadunk 187,0 g, 0,857 mól 7. előállítási példa szerinti 3-ciano-(R,S)-fenilalanin-etil-észter, 100 ml víz és 1 liter toluol kevert elegyéhez. Szobahőmérsékleten 3 óra múlva a reakcióelegyet 65 °C-on fél óra hosszat keverjük, majd hagyjuk lehűlni és leszűrjük. A kapott fehér szilárd anyagot éterrel mossuk, majd vákuumban 65 °C-on szárítjuk. 68,2 g cím szerinti vegyületet kapunk, amely 248-250 °C-on olvad.

$[\alpha]_D^{25} = -14,7^\circ$ (c = 1, 1 mól HCl).

Elemanalízis a $C_{10}H_{10}N_2O_2 \cdot 0,1 H_2O$ képlet alapján:

Számított: C % = 62,55; H % = 5,35; N % = 14,59;

Talált: C % = 62,39; H % = 5,37; N % = 14,24.

9. előállítási példa

3-Ciano-(S)-fenilalanin-etil-észter-hidroklorid

(a) N-terc-Butoxi-karbonil-3-ciano-(S)-fenilalanin

16,7 g, 158 mmól vízmentes nátrium-karbonátot hozzáadunk 15 g, 78,8 mmól 8. előállítási példa szerinti 3-ciano-(S)-fenilalanin 225 ml vízzel készített kevert szuszpenziójához, majd hozzácsepegtetünk fél óra alatt 25,8 g, 115 mól di-terc-butyl-dikarbonátot 75 ml tetrahydrofuranban oldva. További 20 óra múlva a reakcióelegyet bepároljuk, a tetrahydrofuran tömegének csökkentett nyomáson történő eltávolításával, majd leszűrjük és etil-acetáttal mossuk. A vizes oldat pH-ját citromsavval 3-ra állítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat egymást követően 1 mólos vizes citromsav-oldattal és telített konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-

-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott olajat hexán és éter elegyéből kristályosítva 18,5 g kívánt terméket nyerünk fehér szilárd anyag formájában, amely 122-124 °C-on olvad.

(b)

10,38 g, 31,9 mmól cézium-karbonát és 65 ml víz elegyét hozzáadjuk 18,5 g, 63,7 mmól (a) pont szerinti termék 65 ml acetonitrillel készített kevert oldatához. A kapott tiszta oldatot csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, és a maradékot toluollal azeotróp desztillálva szárítjuk, így a nyers cézium-sót fehér szilárd anyag formájában kapjuk, melyet feloldunk 75 ml dimetilformamidban, és a kevert oldatot 10,93 g, 70 mmól etil-jodiddal kezeljük. Szobahőmérsékleten 20 óra múlva a reakcióelegyet éterrel hígítjuk, majd a kapott szuszpenziót vízzel mossuk. Az egyesített vizes mosófolyadékokat éterrel extraháljuk, majd a szerves oldatot és az extraktumokat egyesítjük, további vízzel mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és 19,5 g tiszta olajat kapunk, amely megszilárdul.

Ezt az intermediert feloldjuk 100 ml diklór-metánban és hozzácsepegtetünk 15 perc alatt a kevert oldathoz 50 ml trifluor-ecetsavat. 2 óra múlva a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, miközben a hőmérsékletet 30 °C alatt tartjuk. A visszamaradó trifluor-ecetsavat azeotróp eltávolítjuk toluollal, és a kapott olajat feloldjuk 200 ml vízben, majd az oldatot szilárd nátrium-hidrogén-karbonáttal meglúgosítjuk, és diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és feleslegben lévő éteres sósavval kezeljük, csök-

kentett nyomáson bepároljuk, a kapott hab éter alatt megszilárdul, 14,25 g fehér por formájú cím szerinti vegyületet kapunk, m/e 219 (M+H)⁺.

10. előállítási példa

4-Bróm-2-ciano-piridin

A cím szerinti vegyületet a Rec. Trav. Chim., 1951, 70, 581 szakirodalmi helyen leírtak szerint előállított 4-bróm-piridin-1-oxid és trimetil-szilil-cianidból állítjuk elő a Chem. Pharm. Bull, 1985, 33, 565 szakirodalmi helyen leírt eljárással, és 49 %-os termeléssel szilárd anyagot kapunk, amely 88-93 °C-on olvad. Rf 0,53 (SS 1).

Elemanalízis a C₆H₃BrN₂ képlet alapján:

Számított: C % = 39,37; H % = 1,65; N % = 15,30;

Talált: C % = 39,15; H % = 1,50; N % = 15,07.

11. előállítási példa

N-terc-Butoxi-karbonil-3-(2-ciano-4-piridil)-(S)-alanin-benzil-észter

Száraz nitrogénben hozzáadunk 13 µl, 0,14 mmól 1,2-dibróm-etánt 240 mg, 3,6 mmól cink 1 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített kevert szuszpenziójához, majd a kapott elegyet enyhén melegítjük, ameddig az első forrás jelet nem észleljük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. Ezt az eljárást kétszer megismételjük, majd hozzáadunk 15 µl, 0,11 mmól trimetil-szilil-kloridot, és még 15 percig keverjük szobahőmérsékleten. 0,5 g 1,2 mmól J. Org. Chem. 1992, 57, 3397 szakirodalmi helyen leírt módszerrel kapott 2(R)-tributoxi-karbonil-amino-3-jód-benzil-propionát 7 ml vízmentes tetrahydrofurános oldatát adjuk hozzá a következő 1 perc alatt.

További 1,5 órát tartjuk szobahőmérsékleten, majd az elegyet 75 mg, 0,1 mmól bisz(trifenil-foszfín)-palládium(II)-kloriddal és 270 mg, 1,4 mmól 10. előállítási példa szerinti 4-bróm-2-ciano-piridinnel kezeljük, majd 18 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük mielőtt 10 ml etil-acetáttal és 5 ml telített vizes ammónium-klorid-oldattal kezelnénk, majd leszűrjük. A szerves fázist elválasztjuk, egymás után 1 mól vizes citromsavoldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, etil-acetát és toluol 0:100 - 25:75 arányú eluáló gradienssel eluáljuk. 250 mg cím szerinti vegyületet kapunk olaj formájában, melyet fehér hab formájában kapunk ezután.

Olvadáspont: 74-76 °C.

R_f 0,59 (SS 12).

$[\alpha]_D^{25} = -24^\circ$ (c = 0,1, CH₃OH).

Elemanalízis a C₂₁H₂₃N₃O₄ képlet alapján:

Számított: C % = 66,12; H % = 6,08; N % = 11,02;

Talált: C % = 66,14; H % = 5,91; N % = 10,75.

12. előállítási példa

N-terc-Butoxi-karbonil-3-(2-ciano-4-piridil)-(S)-alanin

10,8 ml, 10,8 mmól 1 mólos vizes nátrium-hidroxid-oldatot hozzácsepegtetünk 5 perc alatt 2,73 g, 7,1 mmól 12. előállítási példa szerinti (2-ciano-4-piridil)-(S)-alanin-benzil-észter 1,4-dioxánnal készített jéghideg kevert oldatához és a kapott oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. 1,5 óra múlva az oldat pH-ját 2 mól sósavval 9-re állítjuk, és a szerves oldószert

csökkentett nyomáson nagyrészt eltávolítjuk. A visszamaradó vizes oldatot etil-acetáttal mossuk, szilárd citromsavval megsavanyítjuk, etil-acetáttal extraháljuk, majd utóbbi extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk. 1,6 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában.

Rf 0,67 (SS 13).

Elemanalízis a $C_{14}H_{17}N_3O_4$ képlet alapján:

Számított: C % = 57,72; H % = 5,88; N % = 14,42;

Talált: C % = 57,86; H % = 5,99; N % = 13,52.

13. előállítási példa

3-(2-Ciano-4-piridil)-(S)-alanin

10 ml trifluor-ecetsavat hozzácsepegtetünk 1,6 g, 5,5 mmól 12. előállítási példa szerinti N-terc-butoxi-karbonil-3-(2-ciano-4-piridil)-(S)-alanin 10 ml diklór-metánnal készített jéghideg kevert oldatához, és a kapott oldatot ugyanezen a hőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük, majd csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot 5 ml vízben oldjuk, az oldat pH-ját 1 m vizes nátrium-hidroxid-oldattal 7-re állítjuk, majd ioncserélő kromatográfián Bio Rad AG50W X-8 (H^+ forma) gyantán tisztítjuk, piridin és víz 0:100 - 10:90 arányú eluáló gradiensevel eluáljuk. 1 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában.

Rf 0,17 (SS 13),

m/e 192.

14. előállítási példa

N-(2-Trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanin

2,85 g, 26,2 mmól trimetil-szilil-kloridot hozzáadunk 2 g, 10,5 mmól 8. előállítási példa szerinti 3-ciano-(S)-fenilalanin 4,1 g, 31,7 mmól N-etil-diizopropil-amin és 25 ml vízmentes diklór-metán kevert szuszpenziójához, és a kapott elegyet 2 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Hozzáadunk 3,8 g, 11,6 mmól 1. előállítási példa szerinti 2-trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil-kloridot, és még melegítjük visszafolyató hűtő alatt 2 óra hosszat, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot etil-acetáttal és vízzel kirázzuk, majd a szerves fázist egymás után vízzel, 1 mól vizes citromsav-oldattal és telített konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk. 5,5 g habot kapunk, melyhez 50 ml etil-acetátot adunk, visszafolyató hűtő alatt melegítjük, a hideg szuszpenziót leszűrjük, és így 1,6 g fehér szilárd cím szerinti vegyületet kapunk.

Rf 0,10 (SS 14).

$[\alpha]_D^{25} = -16,0^\circ$ (c = 0,1, CH₃OH).

Elemanalízis a C₂₁H₁₈F₃N₃O₅S képlet alapján:

Számított: C % = 52,38; H % = 3,77; N % = 8,73;

Talált: C % = 52,38; H % = 3,68; N % = 8,55.

1,4 g további terméket kapunk, ha az etil-acetátos anyalúghoz hexánt adunk, majd egy harmadik termelést is kapunk, 1,1 g-ot, ha a maradékot, amelyet az anyalúg csökkentett nyomáson történő lepárlásával kapunk, kromatográfiásan szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként 50:50 - 0:100 arányú hexán:diklór-

-metán gradienst használunk, majd ezt követően eluáljuk diklórmetán, metanol és jégecet 98:1:1 - 97:2:1 arányú gradiensevel.

15. előállítási példa

N-(2-Trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-(2-ciano-4-piridil)-(S)-alanin

Az 1. előállítási példa szerint kapott 2-trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil-klorid és a 13. előállítási példa szerinti 3-(2-ciano-4-piridil)-(S)-alanin alkalmazásával kapjuk a cím szerinti vegyületet a 14. példa szerinti eljárással hab formájában.

Rf 0,20 (SS 13). m/e 483.

16. előállítási példa

N-(2-Trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-6-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanin

A cím szerinti vegyületet a 2. előállítási példa szerinti 2-trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-6-szulfonil-kloridból és a 8. előállítási példa szerinti 3-ciano-(S)-fenilalaninból kapjuk a 14. előállítási példa szerinti módszerrel fehér hab formájában.

Rf 0,30 (SS 14).

m/e 499 (M + NH₄)⁺.

17. előállítási példa

N-(3-Trifluor-acetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanin

A cím szerinti vegyületet a 3. előállítási példa szerinti 3-trifluor-acetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-szulfonil-kloridból és a 8. előállítási példa szerinti 3-ciano-(S)-

-fenilalaninból kapjuk a 14. előállítási példa szerinti eljárással fehér hab formájában.

Rf 0,32 (SS 15).

18. előállítási példa

N-[1(R,S)-Metoxi-metil-2-trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil]-3-ciano-(S)-fenilalanin

A cím szerinti vegyületet 1(R,S)-metoxi-metil-2-trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil-kloridból (4. előállítási példa) és 3-ciano-(S)-fenilalaninból (8. előállítási példa) kapjuk a 14. előállítási példa szerinti módszerrel fehér szilárd anyag formájában.

Rf 0,43 (SS 3).

19. előállítási példa

N-[1(R,S)-N,N-Dimetil-karbamoil-metil)-2-trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil]-3-ciano-(S)-fenilalanin

A cím szerinti vegyületet az 5. előállítási példa szerinti 1(R,S)-(N,N-dimetil-karbamoil-metil)-2-trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil-kloridból, és a 8. előállítási példa szerinti 3-ciano-(S)-fenilalaninból kapjuk a 14. előállítási példa szerinti módszerrel fehér hab formájában.

Rf 0,35 (SS 16).

m/e 567 (M+H)⁺.

20. előállítási példa

N-(5-Metil-2-trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-8-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanin

A cím szerinti vegyületet a 6. előállítási példa szerinti 5-metil-2-trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-8-szulfonil-kloridból és a 8. előállítási példa szerinti 3-ciano-(S)-fenilalaninból kapjuk a 14. előállítási példa szerinti eljárással sárga hab formájában.

Rf 0,50 (SS 3).

Elemanalízis a $C_{22}H_{20}F_3N_3O_5S$ képlet alapján:

Számított: C % = 53,33; H % = 4,07; N % = 8,48;

Talált: C % = 53,56; H % = 4,45; N % = 8,11.

21. előállítási példa

N-(2-Trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanin-etil-észter

7,72 g, 23,6 mmól 1. előállítási példa szerinti 2-trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil-kloridot hozzáadunk 6 g, 23,6 mmól 9. előállítási példa szerinti 3-ciano-(S)-fenilalanin-etil-észter-hidroklorid és 5 g, 49,5 mmól N-metil-morfolin 130 ml diklór-metánnal készített kevert jéggel hűtött oldatához. Szobahőmérsékleten 18 óra múlva a reakcióelegyet egymást követően vízzel, 5 %-os vizes citromsavoldattal, vízzel és telített konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson lepároljuk. A kapott olajat minimális térfogatú diklór-metánban feloldjuk. Az oldatot diizopropil-éterrel kezelve 11,7 g gumyszerű cím szerinti vegyületet kapunk.

Rf 0,56 (SS 8).

m/e 510.

22. előállítási példa

N-(2-Trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(R,S)-fenilalanin-etil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1. előállítási példa szerinti 2-trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil-kloridból és a 7. előállítási példa szerinti 3-ciano-(R,S)-fenilalanin-etil-észterből kapjuk a 21. előállítási példa szerinti eljárással fehér, szilárd anyag formájában diizopropil-éter és etil-acetát elegyéből kristályosítva.

Olvadáspont: 114 °C.

Rf 0,50 (SS 8).

Elemanalízis a $C_{23}H_{22}F_3N_3O_5S$ képlet alapján:

Számított: C % = 54,22; H % = 4,35; N % = 8,25;

Talált: C % = 54,56; H % = 4,08; N % = 8,19.

23. előállítási példa

N-(1,2,3,4-Tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanin-etil-észter

11,5 g, 108,5 mmól nátrium-karbonát 115 ml vízzel készített oldatát hozzáadjuk 11,5 g, 22,6 mmól 21. előállítási példa szerinti N-(2-trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanin-etil-észter 115 ml etanollal készített kevert oldatához. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük, majd az etanolt csökkentett nyomáson lepároljuk, vizet adunk hozzá, és a kapott szuszpenziót diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumot telített konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot minimális térfogatú diklór-

-metánban feloldjuk. Ezt az oldatot etanollal hígítjuk, majd bepároljuk, és egész éjjel állni hagyjuk, majd fehér szilárd anyagot kapunk 6,4 g mennyiségben szűrés és éteres mosás után.

Rf 0,26 (SS 6).

m/e 414 (M+H)⁺.

24. előállítási példa

N-(1,2,3,4-Tetrahidro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(R,S)-fenilalanin-etil-észter

A cím szerinti vegyületet a 22. előállítási példa szerinti N-(2-trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(R,S)-fenilalanin-etil-észterből kapjuk a 23. előállítási példa szerinti eljárással fehér szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 170 °C.

Rf 0,25 (SS 6).

Elemanalízis a C₂₁H₂₃N₃O₄S képlet alapján:

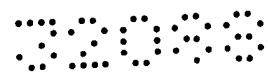
Számított: C % = 61,00; H % = 5,61; N % = 10,16;

Talált: C % = 60,86; H % = 5,49; N % = 9,98.

25. előállítási példa

N-[2-(2-Propil)-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-szulfonil]-3-ciano-(S)-fenilalanin-etil-észter

1,3 g, 3,14 mmól 23. előállítási példa szerinti N-(1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanin-etil-észter, 641 mg, 377 µl, 3,77 mmól 2-jód-propán, 650 mg, 4,7 mmól kálium-karbonát és 50 ml acetonitril kevert elegyét visszafolyató hűtő alatt 9 óra hosszat melegítjük, és hozzáadunk 30 µl további 2-jód-propánt. Visszafolyató hűtő alatt még 1 óra hosszat melegítjük, az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, a maradékot szilikagélen kromatografálással tisztítjuk. Metanol



és diklór-metán 0-5 %-os eluálási gradiensével és diizopropil-éterrel eldörzsölve kapjuk az 1,07 g cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag formájában, amely 110 °C-on olvad.

Rf 0,49 (SS 6).

Elemanalízis a $C_{24}H_{29}N_3O_4S$ képlet alapján:

Számított: C % = 63,27; H % = 6,41; N % = 9,22;

Talált: C % = 63,19; H % = 6,34; N % = 8,89.

26. előállítási példa

N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanin-etil-észter

3,15 ml, 42 mmól 37 tömeg/térfogat%-os vizes formaldehid oldatot hozzáadunk 3,5 g, 8,5 mmól, 23. előállítási példa szerinti N-(1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanin-etil-észter 100 ml diklór-metánnal készített kevert oldatához. 1 óra múlva hozzáadunk 566 mg, 2,67 mmól nátrium-triacetoxi-bórhidridet, és még 2 órát keverjük. Az elegyet ezután telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepárolva 3,6 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér hab formájában. Rf 0,83 (SS 3).

m/e 428 (M+H)⁺.

27. előállítási példa

N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(R,S)-fenilalanin-etil-észter

A cím szerinti vegyületet a 24. előállítási példa szerinti N-(1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(R,S)-fenilalanin-etil-észterből kapjuk a 26. előállítási példa szerint gumyszerű termék formájában.



Rf 0,30 (SS 6).

28. előállítási példa

**N-[2-(2-Propil)-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil]-
-3-ciano-(S)-fenilalanin**

6 ml, 6 mmól 1 moláros vizes nátrium-hidroxid-oldatot hozzáadunk 1 g, 2,19 mmól 25. előállítási példa szerinti N-[2-(2-propil)-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil]-3-ciano-(S)-fenilalanin-etil-észter 6 ml 1,4-dioxános kevert oldatához. 2,5 óra múlva szobahőmérsékleten az elegyet 6 ml 1 mólos sósavval semlegesítjük és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot egymás után diklór-metánnal és diklór-metán - 2-propanol (9:1) arányú elegyével egymás után extraháljuk, majd az egyesített extraktumokat csökkentett nyomáson bepárolva a kapott terméket éterrel eldörzsöljük és így 780 mg fehér por formájában kapjuk a cím szerinti vegyületet.

Rf 0,06 (SS 3).

m/e 428 (M+H)⁺.

29. előállítási példa

**N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-
-ciano-(S)-fenilalanin**

A cím szerinti vegyületet a 26. előállítási példa szerinti N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanin-etil-észterből kapjuk a 28. előállítási példa szerinti módszerrel fehér por formájában.

Rf 0,15 (SS 3).

m/e 400 (M+H)⁺.

30. előállítási példa

N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(R,S)-fenilalanin

A cím szerinti vegyületet a 27. előállítási példa szerinti N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(R,S)-fenilalanin-etil-észterből kapjuk a 28. előállítási példa szerinti módszerrel fehér szilárd anyag formájában, amely bomlás közben acetonitrilből átkristályosítva 143-145 °C-on olvad.

R_f 0,35 (SS 13).

Elemanalízis a C₂₀H₂₁N₃O₄S · 0,50 H₂O · 0,25 CH₃CN képlet alapján:

Számított: C % = 58,79; H % = 5,48; N % = 10,87;

Talált: C % = 58,77; H % = 5,29; N % = 10,73.

31. előállítási példa

4(R)-Metil-piperidin-2(R)-karbonsav-etil-észter

A cím szerinti vegyületet a Biochem. Biophys. Res. Comm. 1981, 101, 440 szakirodalmi helyen leírtak szerinti módszerrel állítjuk elő.

32. előállítási példa

4-Metil-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter-hidroklorid

(a) 4-Metil-1-[1(S)-fenil-etil]-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(IR)-karbonsav-etil-észter

Ezt az intermediert a Tetrahedron:Asymmetry, 1991, 2, 1263 szakirodalmi helyen leírtak szerinti módszerrel kapjuk.

(b)

13,56 g, 49,7 mmól fenti intermedier 150 ml toluollal készített kevert oldatát nitrogén áramban 2 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt Dean-Stark féle csapda alkalmazása mellett. Ezután hozzáadunk 1,08 g, 5,0 mmól 1,8-bisz(dimetil-amino)-naftalint, még 1 óra hosszat melegítjük, és a reakcióelegyet hagyjuk lehűlni, majd eltávolítjuk a Dean-Stark csapdát. 10,7 ml, 14,2 g, 99,5 mmól klór-hangyasav-1-klór-etil-észter hozzáadása után a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt 16 óra hosszat keverjük, hagyjuk lehűlni, majd 80 ml vízmentes etanollal kezeljük és 2 óra hosszat még melegítjük visszafolyató hűtő alatt, majd csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot 100 ml etil-acetáttal és 50 ml 1 mól sósavval kirázzuk, majd a vizes fázist elválasztjuk, szilárd nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük és 3 x 200 ml diklór-metánnal extraháljuk. Csökkentett nyomáson a magnézium felett szárított anyagot bepároljuk, az egyesített extraktumokból barna maradékot kapunk, melyet szilikagélen kromatografálással tisztítunk. 0-5 % metanolt tartalmazó diklór-metán eluáló gradienssel eluáljuk, majd a kívánt hidroklorid-sót alakítjuk ki éteres sósav felesleg alkalmazásával. A terméket feloldjuk 20 ml diklór-metánban, és a maradék szilikagél eltávolítására leszűrjük, a szűrletet 200 ml éterrel hígítjuk, leszűrjük, és a csapadékot éterrel mosva vákuumban szárítjuk. 5,77 g ily módon tisztított termék mintáját éter és etanol elegyből kristályosítva a cím szerinti vegyületet fehér kristályok formájában kapjuk.

Olvadáspont: 110-111 °C.

Rf 0,35 (SS 3).

$[\alpha]_D^{25} + 113,7^\circ$ ($c = 1,0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$).

Elemanalízis a $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ képlet alapján:

Számított: C % = 52,55; H % = 7,84; N % = 6,81;

Talált: C % = 52,79; H % = 7,94; N % = 6,68.

33. előállítási példa

4-Metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(R,S)-karbonsav-etil-észter-hidroklorid

(a) 1-Benzil-4-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(R,S)-karbonsav-etil-észter

Ezt az intermediert Tetrahedron Asymmetry, 1991, 2, 1263 szakirodalmi helyen leírt módszerrel állítjuk elő.

(b)

A cím szerinti vegyületet 82 %-os termeléssel kapjuk az (a) pont szerinti intermediérből a 32(b) előállítási példa módszerével fehér szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 130-130,5 °C.

Rf 0,35 (SS 3).

34. előállítási példa

4-Metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(S)-karbonsav-etil-észter-hidroklorid

(a) 1-Benzil-4-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(R,S)-karbonsav-hidroklorid

20,1 g, 77,5 mmól 1-benzil-4-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(R,S)-karbonsav-etil-észter-hidroklorid 200 ml 5 mólos sósavval készített kevert oldatát 100 °C-on melegítjük 4,5 óra hosszat, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradék vizet diklór-metán alkalmazásával azeotróp desztillációval,

majd toluolos azeotróp desztillációval eltávolítjuk, 24 g kívánt terméket nyerünk fehér hab formájában. Rf 0,40 (SS 13). A terméket a következő lépésében további tisztítás nélkül használjuk fel.

(b) 1-Benzil-4-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(R,S)-karbonsav-N-acetil-(1R,2S)-efedrin-észter

20,6 g, 0,1 mól 1,3-diciklohexil-karbodiimidet hozzáadunk 24 g, 89,6 mmól a) pont szerinti termék, és 18,47 g, 89,2 mmól J. Amer. Pharmaceut. Assoc., 1952, 41, 545 (lásd J. Med. Chem., 1965, 8, 466) szerint kapott N-acetil-(1R,2S)-efedrin, 12,9 g, 0,1 mmól N-etil-diizopropil-amin és 9,51 g, 77,5 mmól 4-dimetil-amino-piridin 250 ml diklór-metánnal készített kevert oldatához. Szobahőmérsékleten 3 nap múlva a reakcióelegyet leszűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, a maradékot etil-acetáttal és vízzel kirázzuk, majd a szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepárolva a nyersterméket kapjuk, amelyet szilikagélen kromatografálással tisztítunk. Eluálószerként étert alkalmazva 25,5 g tiszta terméket kapunk olaj formájában.

Rf 0,35 (SS 2).

Elemanalízis a $C_{26}H_{32}N_2O_3 \cdot 0,30 (C_2H_5)_2O$ képlet alapján:

Számított: C % = 73,78; H % = 7,91; N % = 6,33;

Talált: C % = 73,34; H % = 7,71; N % = 5,73.



(c) 4-Metil-1-(2,2,2-triklór-etoxi-karbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(R,S)-karbonsav-N-acetil-(1R,2S)-efedrin-észter

11,21 g, 133 mmól nátrium-hidrogén-karbonátot, majd 11,7 ml, 17,97 g, 84,8 mmól klór-hangyasav-2,2,2-triklór-etil-észtert hozzáadunk 25,48 g, 60,6 mmól b) pont szerinti termék 200 ml vízmentes diklór-metánnal készített kevert oldatához, majd a kapott elegyet visszafolyató hűtő alatt 22 óra hosszat melegítjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a maradékot etil-acetáttal és vízzel kirázzuk. Az elválasztott szerves fázist telített konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fellett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot szilikagélen kromatografálással tisztítjuk. Éterrel eluálva 28,1 g gumyszerű kívánt terméket kapunk.

Rf 0,40 (SS 2).

Elemanalízis a $C_{22}H_{27}Cl_3N_2O_5$ képlet alapján:

Számított: C % = 52,24; H % = 5,38; N % = 5,54;

Talált: C % = 52,10; H % = 5,38; N % = 5,24.

(d) 4-Metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(R)-karbonsav-N-acetil-(1R,2S)-efedrin-észter és 4-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(S)-karbonsav-N-acetil-(1R,2S)-efedrin-észter

40 ml, 40 mmól 1 mólos vizes kálium-dihidrogén-foszfát-oldatot, majd 40 g, 610 mmól cinkport hozzáadunk 32,9 g, 65 mmól c) pont szerinti termék 200 ml tetrahidrofuránnal készített, gyorsan kevert oldatához. 1 óra múlva szobahőmérsékleten a reakcióelegyet leszűrjük, a szerves oldószer nagy tömegét csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a maradékot telített vi-



zes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal meglúgosítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot telített konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk. 21,46 g olajat kapunk, melyet szilikagélen kromatografálással tisztítunk, etanol és etil-acetát 1:4 - 3:7 gradiensével eluáljuk. Először 2,75 g 2(R)-diasztereoizomer-észtert, R_f 0,30 (SS 14), m/e 331 (M+H)⁺, majd 2,91 g 2(S)-diasztereoizomer-észtert, R_f 0,22 (SS 14), m/e 331 (M+H)⁺ kapunk, mindegyik halványsárga olaj.

(e) N-terc-Butoxi-karbonil-4-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(S)-karbonsav-N-acetil-(1R,2S)-efedrin-észter

4,4 g, 20,2 mmól di-terc-butyl-dikarbonátot hozzáadunk 5,13 g, 15,5 mmól b) pont szerinti 2(S)-észter és 2,04 g, 20,2 mmól N-metil-morfolin 40 ml diklór-metánnal készített kevert oldatához. 5 óra múlva szobahőmérsékleten hozzáadunk még 1,35 g, 6,2 mmól di-terc-butyl-dikarbonátot, és a reakcióelegyet további 15 óra hosszat keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó elegyet etil-acetáttal és vízzel kirázzuk, majd a szerves fázist egymás után 1 mól vizes citromsavoldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk. Gumyszerű terméket kapunk, melyet szilikagélen kromatografálással tisztítunk. Éterrel eluálva 6,02 g gumyszerű terméket kapunk.

R_f 0,45 (SS 2).

Elemanalízis a $C_{24}H_{34}N_2O_5$ képlet alapján:

Számított: C % = 66,95; H % = 7,96; N % = 6,51;

Talált: C % = 66,84; H % = 7,97; N % = 6,50.



(f) N-terc-Butoxi-karbonil-4-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(S)-karbonsav

69 ml, 69 mmól 1 mól vizes nátrium-hidroxid-oldatot hozzáadunk 5,97 g, 13,9 mmól e) pont szerinti termék 60 ml 1,4-dioxánnal készített kevert oldatához. 3 óra múlva szobahőmérsékleten hozzáadunk 5,53 g, 26 mmól szilárd citromsavat, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó szuszpenziót 1 mól vizes nátrium-hidroxid-oldattal pH 10-re lúgosítjuk, diklór-metánnal mossuk, szilárd citromsavval pH 3-ra savanyítjuk, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumot telített konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk. 3,47 g gumyszerű kívánt terméket kapunk.

Rf 0,60 (SS 17).

(g) N-terc-Butoxi-karbonil-4-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(S)-karbonsav-etil-észter

4,3 g, 20,8 mmól 1,3-diciklohexil-karbodiimidet hozzáadunk 3,35 g, 13,9 mmól f) pont szerinti termék, 4,1 ml, 69,4 mmól etanol, 1,7 g, 13,9 mmól 4-dimetil-amino-piridin 40 ml diklór-metánnal készített kevert oldatához. 18 óra múlva szobahőmérsékleten 0,4 ml jégecetet adunk hozzá, és a reakcióelegyet még fél óra hosszat keverjük, majd leszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot éterrel és vízzel kizrázzuk. A szerves fázist egymás után 1 mól vizes citromsavoldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk. 5,15 g olajat kapunk, melyet szilikagélen kromatografálással tisztítunk. Hexán és éter



4:1 arányú elegyével eluálva 3,4 g kívánt terméket nyerünk tiszta olaj formájában.

Rf 0,30 (SS 4).

m/e 270 (M+H)⁺.

(h)

3,13 g, 11,62 mmól (g) pont szerinti termék 30 ml etil-acetáttal készített kevert, jéggel hűtött oldatát fél óra hosszát sósavval telítjük, és ezután 2 óra hosszát szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, a maradékot éter és etanol elegyből kristályosítjuk. 2,20 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér kristályok formájában.

Olvadáspont: 108-109 °C.

Rf 0,35 (SS 3).

$[\alpha]^{25} -106,5^\circ$ (c = 1,0, CH₃CH₂OH).

Elemanalízis a C₉H₁₅NO₂ · HCl képlet alapján:

Számított: C % = 52,55; H % = 7,84; N % = 6,81;

Talált: C % = 52,49; H % = 7,90; N % = 6,70.

A (d) lépés szerinti 2(R)-észterrel végrehajtjuk az (e), (f), (g) és (h) lépéseket, és a kapott vegyület azonos a 32. előállítási példa szerinti cím szerinti vegyülettel.

35. előállítási példa

4-Etil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(R,S)-karbonsav-etil- -észter-hidroklorid

(a) 2-Ciano-4-etil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin- -hidroklorid

74,7 ml, 170,33 g, 1,22 mól metil-jodidot óvatosan részletekben hozzáadunk 107,2 g, 1 mól 4-etil-piridin 500 ml acetonnal készített kevert oldatához, és a kapott elegyet visszafolyató hűtő alatt 2 óra hosszat melegítjük, majd lehűtjük. Ezután körülbelül 100 ml oldószert eltávolítunk csökkentett nyomáson. 1 liter éter hozzáadása után izolálás, és a csapadékból az éter kimosása után vákuumban szárítjuk, és 245 g kívánt kvaterner jodidot kapunk igen higroszkópikus szilárd anyag formájában. Lassan hozzáadunk 130 ml 6 mól sósavat 130 g, 2,5 mól kálium-cianid 260 ml vízzel készített kevert oldatához, amelyet 400 ml éter réteg fed. Ezzel biztosítjuk, hogy a hőmérsékletet 15 °C alatt tartjuk. Ezt követően részletekben hozzáadjuk a fenti 139,49 g, 0,56 mól kvaterner sót, 27 g, 0,71 mól nátrium-bórhidridet 15 perc alatt, majd tejszerű elegyet kapunk, melyet körülbelül 10 °C-on fél óra hosszat keverünk, majd szobahőmérsékleten még 4 óra hosszat. Az éteres fázist leszívátjuk, egyesítjük a vizes fázis éteres extraktumával, majd telített konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az éteres oldatot jéggel hűtjük keverés közben, hozzáadunk 6 ml metil-jodidot, ezzel a nemkívánt 4-etil-1-metil-piperidint kvaterner-jodid származékként kicsapjuk. Szűrjük, a szűrletet 1 mól éteres sósav-felesleggel kezeljük, 43,77 g kívánt terméket nyerünk olaj for-

májában, Rf 0,20 (SS 18), melyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben.

(b) 4-Etil-1-(2,2,2-triklór-etoxi-karbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(R,S)-karbonsav-etil-észter

43,5 g, 0,23 mól (a) pont szerinti termék 100 ml etanolos kevert oldatát sósavval telítjük, visszafolyató hűtő alatt 6,5 órát melegítjük, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot vizes nátrium-karbonát-oldattal meglúgosítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot telített konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott nyers etil-észtert részlegesen szilikagélen kromatografálással tisztítjuk, hexán, etil-acetát, dietil-amin 90:5:2 arányú elegyével eluálva 8 g olajat kapunk.

10,0 g, 94 mmól nátrium-karbonátot, és 13 g, 61 mmól klór-hangyasav 2,2,2-triklór-etil-észtert egymás után hozzáadunk 8 g, 40 mmól fenti nyers észter 200 ml diklór-metánnal készített kevert oldatához. A kapott elegyet visszafolyató hűtő alatt 20 óra hosszat melegítjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot etil-acetáttal és vízzel kirázzuk, majd a szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott olajat szilikagélen kromatografálással tisztítjuk, hexán és etil-acetát 50:1 arányú elegyével eluálva 4,8 g kívánt terméket nyerünk színtelen olaj formájában.

Rf 0,25 (SS 19).

(c)

70 ml, 70 mmól 1 mól vizes kálium-dihidrogén-foszfát-oldatot, majd 46 g, 700 mmól cinkport hozzáadunk 4,76 g, 13,3 mmól (b) pont szerinti termék 220 ml tetrahidrofuránnal készített

gyorsan kevert oldatához, szobahőmérsékleten 2 óra múlva 5 g, 76 mmól további cinkport adunk hozzá, és a reakcióelegyet még 1 órát keverjük, majd leszűrjük. A szűrési lepenyt vízzel és tetrahidrofuránnal mossuk, majd a szerves oldószer tömegét az egyesített szűrletből és a mosófolyadékából eltávolítjuk. A kapott elegyet 30 ml 2 mól sósavval megsavanyítjuk, etil-acetáttal mossuk, eltávolítjuk a kiindulási anyagot (2,32 g-ot nyerünk vissza), majd szilárd kálium-karbonáttal semlegesítjük, diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, éteres sósav felesleggel kezeljük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként diklór-metán és metanol 95:5 arányú elegyét használjuk. 330 mg cím szerinti vegyületet kapunk szintelen viasszerű szilárd anyag formájában.

m/e 184 (M+H)⁺.

36. előállítási példa

4-Metil-1-[N-(2-trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenil-alanil]-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter

3,10 g, 24,4 mmól oxalil-kloridot hozzácsepegtetünk 2,93 g, 6,08 mmól 14. előállítási példa szerinti N-(2-trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanin 20 ml diklór-metánnal készített kevert jéghideg szuszpenziójához, majd hozzáadunk még 1 csepp dimetil-formamidot. 2 óra múlva szobahőmérsékleten az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, a visszamaradó oxalil-kloridot azeotróp eltávolítjuk, kétszer diklór-metánt, majd egyszer toluolt alkalmazva. A kapott

nyers acil-klorid-hidrokloridot olaj formájában feloldjuk 50 ml diklór-metánban.

Ehhez a kevert, jéghideg oldathoz egymás után hozzáadunk 1,37 g, 6,67 mmól 32. előállítási példa szerinti 4-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter-hidrokloridot, és 1,72 g, 13,3 mmól N-etil-diizopropil-amint. A kapott oldatot 18 óra hosszat 0 °C körüli hőmérsékleten tartjuk, majd csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot etil-acetátban feloldjuk, majd hozzáadunk egymás után vizet, 1 mól sósavat, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot és telített konyhasó-oldatot, magnézium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, a kapott nyersterméket szilikagélen kromatografálással tisztítjuk. Eluálószerként etil-acetátot tartalmazó hexán gradienst használunk. 3,43 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér hab formájában.

Rf 0,42 (SS 20).

$[\alpha]_D^{25} = +23^\circ$ (c = 0,1, CH₃OH).

Elemanalízis a C₃₀H₃₁F₃N₄O₆S képlet alapján:

Számított: C % = 56,95; H % = 4,94; N % = 8,85;

Talált: C % = 56,70; H % = 4,75; N % = 8,68.

A 37-44. előállítási példák szerinti vegyületeket a 36. előállítási példa analógiájára állítjuk elő a megfelelő aminosav és amin prekursorok kondenzálásával.

37. előállítási példa

**4-Metil-1-[N-(2-trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-
-izokinolin-7-szulfonil)-3-(2-ciano-4-piridil)-(S)-alanil]-
-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter**

A 15. és 32. előállítási példa szerint hab formájában kapjuk.

Rf 0,21 (SS 12).

Elemanalízis a $C_{29}H_{30}F_3N_5O_6S$ képlet alapján:

Számított: C % = 54,96; H % = 4,77; N % = 11,05;

Talált: C % = 54,65; H % = 4,89; N % = 10,69.

38. példa

**4-Metil-1-[N-(2-trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-
-izokinolin-6-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-
-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter**

A 16. és 32. előállítási példák szerint kapjuk.

Rf 0,35 (SS 6).

Elemanalízis a $C_{30}H_{31}F_3N_4O_6S$ képlet alapján:

Számított: C % = 56,95; H % = 4,94; N % = 8,86;

Talált: C % = 56,58; H % = 5,10; N % = 8,84.

39. előállítási példa

**4-Metil-1-[N-(3-trifluor-acetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-
-benzazepin-7-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-
-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter**

A 17. és 32. előállítási példák szerint kapjuk fehér hab formájában.

Rf 0,25 (SS 21).

m/e 647 (M+H)⁺.

40. előállítási példa

1-[N-(1(RS)-Metoxi-metil-2-trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanil]-4-metil-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter

A 18. és 32. előállítási példák szerint kapjuk fehér hab formájában.

Rf 0,35 (SS 8).

Elemanalízis a $C_{32}H_{35}F_3N_4O_7S$ képlet alapján:

Számított: C % = 56,30; H % = 5,21; N % = 8,28;

Talált: C % = 56,60; H % = 5,03; N % = 8,13.

41. előállítási példa

1-{N-[1(R,S)-(N,N-Dimetil-karbamoil-metil)-2-trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil]-3-ciano-(S)-fenilalanil}-4-metil-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter

A 19. és 32. előállítási példák szerint kapjuk fehér hab formájában.

Rf 0,40 (SS 22).

Elemanalízis a $C_{34}H_{38}F_3N_5O_7S$ képlet alapján:

Számított: C % = 56,90; H % = 5,34; N % = 9,76;

Talált: C % = 56,53; H % = 5,22; N % = 9,54.

42. előállítási példa

**4-Metil-1-[N-(5-metil-2-trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-
-izokinolin-8-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-
-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter**

A 20. és 32. előállítási példa szerint sárga hab formájában kapjuk a cím szerinti vegyületet.

Rf 0,60 (SS 8).

Elemanalízis a $C_{31}H_{33}F_3N_4O_6S \cdot 0,50 CH_3CO_2CH_2CH_3$ képlet alapján:

Számított: C % = 57,38; H % = 5,40; N % = 8,11;

Talált: C % = 57,32; H % = 5,28; N % = 8,16.

43. előállítási példa

**4-Metil-1-[N-(2-trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-
-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-
-tetrahydro-piridin-2(R,S)-karbonsav-etil-észter**

A 14. és 33. előállítási példák szerint kapjuk a cím szerinti terméket.

Rf 0,42 (SS 20).

Elemanalízis a $C_{30}H_{31}F_3N_4O_6S$ képlet alapján:

Számított: C % = 56,95; H % = 4,94; N % = 8,85;

Talált: C % = 56,72; H % = 4,77; N % = 8,71.

44. előállítási példa

**4-Etil-1-[N-(2-trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-
-7-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-tetrahydro-
-piridin-2(R,S)-karbonsav-etil-észter**

A 14. és 35. előállítási példák szerint kapjuk színtelen hab formájában.

Rf 0,53 (SS 8).

m/e 664,6 (M+NH₄)⁺.

45. előállítási példa

4-Metil-1-[N-(1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter

2,83 g, 26,7 mmól nátrium-karbonát 20 ml vízzel készített oldatát hozzáadjuk 3,38 g, 5,34 mmól 36. előállítási példa szerinti 4-metil-1-[N-(2-trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter 20 ml etanollal készített kevert oldathoz, és a kapott szuszpenziót 20 óra hosszat keverjük. Az etanol tömegét csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó elegyet vízzel hígítjuk, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumot vízzel mossuk, majd telített konyhasó-oldattal mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Csökkentett nyomáson bepárolva 2,29 g cím szerinti vegyületet kapunk hab formájában.

Rf 0,42 (SS 9).

$[\alpha]_D^{25} = +14^\circ$ (c = 0,1, CH₃OH).

Elemanalízis a C₂₈H₃₂N₄O₅S · 0,50 H₂O képlet alapján:

Számított: C % = 61,63; H % = 6,09; N % = 10,26;

Talált: C % = 61,60; H % = 6,06; N % = 10,10.

A 42-52. előállítási példák szerinti vegyületeket trifluor-acetil prekursoraikból kapjuk a 37-42. és 44. előállítási példák alapján, a 36. előállítási példa szerinti módszerrel.

46. előállítási példa

4-Metil-1-[N-(1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-(2-ciano-4-piridil)-(S)-alanil]-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter

A 37. előállítási példa szerint kapjuk hab formájában.

Rf 0,41 (SS 13).

m/e 538 (M+H)⁺.

Elemanalízis a C₂₇H₃₁N₅O₅S képlet alapján:

Számított: C % = 60,31; H % = 5,81; N % = 13,02;

Talált: C % = 59,45; H % = 5,95; N % = 12,47.

47. előállítási példa

4-Metil-1-[N-(1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-6-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter

A 38. előállítási példa szerinti vegyületből fehér hab formájában kapjuk.

Rf 0,50 (SS 9).

m/e 537 (M+H)⁺.

48. előállítási példa

4-Metil-1-[N-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter

A 39. előállítási példa szerinti vegyületből kapjuk fehér hab formájában.

Rf 0,28 (SS 3).

m/e 551 (M+H)⁺.

49. előállítási példa

1-[N-(1(R,S)-Metoxi-metil-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanil]-4-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter

A 40. előállítási példa szerint kapjuk fehér hab formájában.

Rf 0,18 (SS 6).

m/e 581 (M+H)⁺.

50. előállítási példa

1-{N-[1(R,S)-(N,N-Dimetil-karbamoil-metil)-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-szulfonil]-3-ciano-(S)-fenilalanil]-4-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-1(R)-karbonsav-etil-észter

A 41. előállítási példa szerint kapjuk fehér hab formájában.

Rf 0,15 (SS 6).

m/e 622 (M+H)⁺.

51. előállítási példa

4-Metil-1-[N-(-5metil-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-8-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter

A 42. előállítási példa szerinti vegyületből kapjuk fehér hab formájában.

Rf 0,40 (SS 3).

m/e 551 (M+H)⁺.

52. előállítási példa

**4-Etiol-1-[N-(1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R,S)-
-karbonsav-etil-észter**

A 44. előállítási példa szerinti vegyületből kapjuk szintelen hab formájában.

Rf 0,13 (SS 23).

m/e 551,3 (M+H)⁺.

53. előállítási példa

4-Metil-1-[N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter

1,4 ml, 17,3 mmól 37 tömeg/térfogat%-os vizes formaldehid oldatot hozzáadunk 2,26 g, 4,2 mmól 45. előállítási példa szerinti 4-metil-1-[N-(1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter 30 ml diklór-metánnal készített kevert oldatához. 3/4 óra múlva hozzáadunk 1,34 g, 6,32 mmól nátrium-triacetoxibórhidridet, és még 4 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet ezután egymást követően telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografálással tisztítjuk. Etil-acetát és dietil-amin 98:2 arányú elegyével eluálva 2,15 g cím szerinti vegyületet kapunk hab formájában.

$[\alpha]_D^{25} = +9^\circ$ (c = 0,1, CH₃OH).

Elemanalízis a C₂₉H₃₄N₄O₅S · 0,30 H₂O képlet alapján:

Számított: C % = 62,63; H % = 6,27; N % = 10,07;

Talált: C % = 62,81; H % = 6,28; N % = 9,53.

Az 54-60. előállítási példák szerinti cím szerinti vegyületeket a megfelelő prekursorokból kapjuk a 46-52. példák alapján az 53. előállítási példában leírt módszerrel.

54. előállítási példa

4-Metil-1-[N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-(2-ciano-4-piridil)-(S)-alanil]-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter

A 46. előállítási példa szerinti vegyületből kapjuk hab formájában.

Rf 0,36 (SS 13).

m/e 552 (M+H)⁺.

Elemanalízis a C₂₈H₃₃N₅O₅S képlet alapján:

Számított: C % = 60,96; H % = 6,03; N % = 12,69;

Talált: C % = 61,52; H % = 5,94; N % = 11,78.

55. előállítási példa

4-Metil-1-[N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-6-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter

A 47. előállítási példa szerint kapjuk fehér szilárd anyag formájában.

Rf 0,30 (SS 6).

Elemanalízis a C₂₉H₃₄N₄O₅S₂ képlet alapján:

Számított: C % = 63,25; H % = 6,09; N % = 10,12;

Talált: C % = 63,31; H % = 6,22; N % = 10,17.



56. előállítási példa

4-Metil-1-[N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter

A 48. előállítási példa szerint kapjuk fehér hab formájában.

Rf 0,30 (SS 3).

m/e 565 (M+H)⁺.

57. előállítási példa

1-[N-(1(R,S)-Metoxi-metil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanil]-4-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter

A 49. előállítási példa szerinti vegyületből fehér hab formájában kapjuk.

Rf 0,22 (SS 6).

m/e 595 (M+H)⁺.

58. előállítási példa

1-{N-[1(R,S)-(N,N-Dimetil-karbamoil-metil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanil]-4-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter

Az 50. előállítási példa szerint kapjuk fehér hab formájában.

Rf 0,23 (SS 6).

m/e 636 (M+H)⁺.

59. előállítási példa

4-Metil-1-[N-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-8-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter

Az 51. előállítási példa szerinti vegyületből kapjuk gumi-szerű termék formájában.

Rf 0,51 (SS 3).

m/e 565 (M+H)⁺.

60. előállítási példa

4-Etil-1-[N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(R,S)-karbonsav-etil-észter

Az 52. előállítási példa szerint kapjuk színtelen hab formájában.

Rf 0,25 (SS 23).

Elemanalízis a C₃₀H₃₆N₄O₅S képlet alapján:

Számított: C % = 63,83; H % = 6,38; N % = 9,33;

Talált: C % = 63,77; H % = 6,51; N % = 9,85.

61. előállítási példa

4-Metil-1-[N-[3-(2-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-szulfonil]-3-ciano-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter

550 mg, 1 mmól 48. előállítási példa szerinti 4-metil-1-[N-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-szulfonil-3-ciano-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter, 204 mg, 120 µl, 1,2 mmól 2-jód-propán, 207 mg, 1,5 mmól vízmentes kálium-karbonát és 20 ml acetonitril kevert elegyét 6 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt, majd

hozzáadunk még 60 μ l, 0,6 mmól 2-jód-propánt, és még 3,5 óra hosszat melegítjük. A lehűtött reakcióelegyet leszűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk diklór-metán, metanol és 0,880 vizes ammónia oldat 95:5:0,5 arányú elegyével eluálva 400 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér hab formájában.

Rf 0,29 (SS 6).

m/e 593 (M+H)⁺.

A 62. és 63. előállítási példák cím szerinti vegyületeit a 61. előállítási példa analógiájára a megfelelő amin-prekursorokból és alkilezőszerből állítjuk elő.

62. előállítási példa

1-{N-[3-(3-Dimetil-amino-1-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-szulfonil]-3-ciano-(S)-fenilalanil]-4-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter

A 48. előállítási példa szerinti vegyületből és 3-imetil-amino-1-propil-klorid-hidrokloridból kapjuk fehér hab formájában.

Rf 0,33 (SS 9).

m/e 636 (M+H)⁺.

63. előállítási példa

1-[N-(2-Benzil-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanil]-4-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter

A 45. előállítási példa szerinti vegyületből és benzil-bromidból kapjuk fehér hab formájában.

Rf 0,78 (SS 6).

m/e 627 (M+H)⁺.

A 64-66. előállítási példák szerinti cím szerinti vegyületeket a 36. előállítási példa analógiájára kapjuk a megfelelő aminosav és amin prekursor kondenzálásával.

64. előállítási példa

4-Metil-1-[N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2(S)-karbonsav-etil-észter

A 29. és 34. előállítási példák szerinti vegyületekből kapjuk fehér hab formájában.

Rf 0,50 (SS 6).

m/e 551 (M+H)⁺.

65. előállítási példa

4-Metil-1-{N-[2-(2-propil)-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil]-3-ciano-(S)-fenilalanil}-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2(R)-karbonsav-etil-észter

A 28. és 32. előállítási példák szerinti vegyületekből kapjuk fehér hab formájában.

Rf 0,30 (SS 6).

m/e 579 (M+H)⁺.

66. előállítási példa

4(R)-Metil-1-[N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(R,S)-fenilalanil]-piperidin-2(R)-karbonsav-etil-észter

A 30. és 31. előállítási példák szerinti vegyületekből kapjuk fehér hab formájában.

Rf 0,34 és 0,42 (SS 6).

67. előállítási példa

4-Metil-1-[N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-amidino-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter-hidroklorid

2,12 g, 3,85 mmól 53. előállítási példa szerinti 4-metil-1-[N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter 25 ml vízmentes etanollal készített kevert, jéggel hűtött oldatát sósavval telítjük és 68 óra hosszat hűtjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot diklór-metánban oldjuk, az oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk, a visszamaradó maradékot 25 ml vízmentes etanolban oldjuk. Ezt az oldatot jég és sófürdőn hűtve, keverve ammóniával telítjük, és 2 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot vízben feloldjuk, és az oldatot éterrel telített nátrium-kloriddal mossuk és diklór-metánnal extraháljuk. Csökkentett nyomáson bepároljuk a magnézium-szulfát felett szárított extraktumot, és 2,05 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában.

$[\alpha]_D^{25} = +30^\circ$ (c = 0,1, CH₃OH).

Elemanalízis a C₂₉H₃₇N₅O₅S · HCl · 0,50 CH₂Cl₂ képlet alapján:

Számított: C % = 54,79; H % = 6,07; N % = 10,83;

Talált: C % = 54,98; H % = 6,49; N % = 10,94.

A 73. előállítási példa szerinti vegyületet a megfelelő 60. előállítási példa szerinti nitril prekursorból kapjuk a 67. előállítási példa szerinti eljárással. A 68-72. és 74-79. előállítási példa szerinti eljárással.

dák szerinti vegyületeket a megfelelő 55-59. és 61-66. előállítási példák szerinti nitril prekursorokból kapjuk a 67. előállítási példa szerinti módszerrel, de a következő módosított feldolgozást alkalmazzuk.

Közvetlenül az aminálási lépésből kapott nyers amidin hidrokloridot vízben oldjuk, és ezt az oldatot 1 m sósavval pH 2-re savanyítjuk, éterrel mossuk, 1 m nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, nátrium-kloriddal telítjük és etil-acetáttal extraháljuk. A magnézium-szulfát felett szárított extraktumot csökkentett nyomáson bepárolva a kívánt amidint karbonát vagy hidrogén-karbonát-só formájában kapjuk.

68. előállítási példa

4-Metil-1-[N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-6-szulfonil)-3-amidino-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter-hidrogén-karbonát

Az 55. előállítási példa szerinti vegyületből kapjuk fehér hab formájában.

Rf 0,50 (SS 24).

m/e 568 (M+H)⁺.

69. előállítási példa

4-Metil-1-[N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-szulfonil)-3-amidino-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter-hidrogén-karbonát

Az 56. előállítási példa szerint kapjuk fehér szilárd anyag formájában.

Rf 0,15 (SS 24).

Elemanalízis a C₃₀H₃₉N₅O₃S · H₂CO₃ képlet alapján:

Számított: C % = 57,84; H % = 6,42; N % = 10,88;



Talált: C % = 57,68; H % = 6,78; N % = 10,85.

70. előállítási példa

**1-[N-(1(R,S)-Metoxi-metil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-
-izokinolin-7-szulfonil)-3-amidino-(S)-fenilalanil]-4-metil-
-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter-
-hidrogén-karbonát**

Az 57. előállítási példa szerinti vegyületből kapjuk fehér
hab formájában.

Rf 0,40 (SS 24).

Elemanalízis a $C_{31}H_{41}N_5O_6S \cdot H_2CO_3 \cdot 0,50 H_2O$ képlet alapján:

Számított: C % = 56,29; H % = 6,49; N % = 10,26;

Talált: C % = 56,29; H % = 6,51; N % = 10,13.

71. előállítási példa

**1-{N-[1(R,S)-(N,N-Dimetil-karbamoil-metil)-2-metil-
-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-szulfonil]-3-amidino(S)-
-fenilalanil]-4-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(R)-
-karbonsav-etil-észter-hidrogén-karbonát**

Az 58. előállítási példa szerinti vegyületből kapjuk fehér
amorf por formájában.

Rf 0,32 (SS 24).

Elemanalízis a $C_{33}H_{44}N_6O_6S \cdot H_2CO_3 \cdot 0,30 CH_3CO_2CH_2CH_3$ képlet
alapján:

Számított: C % = 57,03; H % = 6,58; N % = 11,34;

Talált: C % = 56,64; H % = 6,71; N % = 11,54.



72. előállítási példa

4-Metil-1-[N-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-8-szulfonil)-3-amidino-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter-hidrogén-karbonát

Az 59. előállítási példa szerinti vegyületből kapjuk fehér amorf por formájában.

Rf 0,68 (SS 24).

Elemanalízis a $C_{31}H_{41}N_5O_8S \cdot H_2CO_3 \cdot H_2O$ képlet alapján:

Számított: C % = 56,26; H % = 6,55; N % = 10,58;

Talált: C % = 56,23; H % = 6,63; N % = 10,72.

73. előállítási példa

4-Etil-1-[N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-amidino-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R,S)-karbonsav-etil-észter-hidroklorid

A 60. előállítási példa szerint kapjuk színtelen szilárd anyag formájában.

Rf 0,21 (SS 25).

Elemanalízis a $C_{30}H_{39}N_5O_5S \cdot HCl \cdot 0,50 CH_2Cl_2$ képlet alapján:

Számított: C % = 55,21; H % = 6,19; N % = 10,55;

Talált: C % = 55,44; H % = 6,54; N % = 10,45.

74. előállítási példa

4-Metil-1-{N-[3-(2-propil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-szulfonil]-3-amidino-(S)-fenilalanil}-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter-hidrogén-karbonát

A 61. előállítási példa szerinti vegyületből kapjuk fehér hab formájában.

Rf 0,34 (SS 24).

m/e 610 (M+H)⁺.

75. előállítási példa

1-{N-[3-Dimetil-amino-1-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-szulfonil]-3-amidino-(S)-fenilalanil}-4-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter-hidrogén-karbonát

A 62. előállítási példa szerinti vegyületből kapjuk fehér hab formájában.

Rf 0,30 (SS 24).

m/e 653 (M+H)⁺.

76. előállítási példa

1-[N-(2-Benzil-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-szulfonil)-3-amidino-(S)-fenilalanil]-4-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter-hidrogén-karbonát

A 63. előállítási példa szerinti vegyületből kapjuk fehér hab formájában.

Rf 0,49 (SS 24).

m/e 644 (M+H)⁺.

77. előállítási példa

4-Metil-1-[N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-szulfonil)-3-amidino-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(S)-karbonsav-etil-észter-hidrogén-karbonát

A 64. előállítási példa szerinti vegyületből kapjuk fehér szilárd anyag formájában.

Rf 0,13 (SS 9).

m/e 568 (M+H)⁺.



78. előállítási példa

4-Metil-1-{N-[2-(2-propil)-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil]-3-amidino-(S)-fenilalanil}-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter-hidrogén-karbonát

A 65. előállítási példa szerinti vegyületből kapjuk hab formájában.

Rf 0,10 (SS 9).

m/e 596 (M+H)⁺.

79. előállítási példa

4(R)-Metil-1-[N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-amidino-(R,S)-fenilalanil]-piperidin-2(R)-karbonsav-etil-észter-karbonát

A 66. előállítási példa szerinti vegyületből kapjuk fehér amorf szilárd anyag formájában éter alkalmazásával acetonitrilből történő kicsapással.

Rf 0,10 (SS 3).

Elemanalízis a $C_{29}H_{39}N_5O_5 \cdot 0,50 H_2CO_3 \cdot 0,5 H_2O$ képlet alapján:

Számított: C % = 58,11; H % = 6,78; N % = 11,48;

Talált: C % = 58,05; H % = 6,59; N % = 11,35.

80. előállítási példa

4-Metil-1-[N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-(2-amidino-4-piridil)-(S)-alanil]-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter-hidroklorid

30 mg, 1,3 mmól nátrium-fémet hozzáadunk 243 mg, 0,44 mmól 54. előállítási példa szerinti 4-metil-1-[N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-(2-ciano-4-piridil)-(S)-alanil]-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-2(R)-karbonsav-etil-észter 4 ml etanollal készített kevert oldatához szobahőmérsékleten. 1 óra

múlva hozzáadunk 140 mg, 2,6 mmól ammónium-kloridot, és a kapott elegyet 18 óra hosszat keverjük, majd leszűrjük. Csökkentett nyomáson a szűrletet bepárolva a maradékot kromatográfiásan szilikagélen tisztítjuk, diklór-metán:metanol:0,88 vizes ammónia oldat 90:10:1 arányú elegyét eluálószerként alkalmazva. 176 mg cím szerinti vegyületet kapunk hab formájában.

Rf 0,21 (SS 13).

Elemanalízis a $C_{28}H_{36}N_6O_5S \cdot HCl$ képlet alapján:

Számított: C % = 55,56; H % = 6,16; N % = 13,88;

Talált: C % = 55,64; H % = 6,31; N % = 13,47.

81. előállítási példa

4-Metil-1-[N-(1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-amidino-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2(R,S)-karbonsav-etil-észter-hidrogén-karbonát

504 mg, 0,8 mmól 43. előállítási példa szerint előállított 4-metil-1-[N-(2-trifluor-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-szulfonil)-3-ciano-(S)-fenilalanil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2(R,S)-karbonsav-etil-észter 6 ml vízmentes etanollal készített kevert jéggel hűtött oldatát sósavval telítjük, 20 óra hosszat hűtjük, majd csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot 10 ml vízmentes etanolban oldjuk, az oldatot csökkentett nyomáson lepároljuk és a kapott fehér habot 25 ml vízmentes etanolban oldjuk. Ezt az oldatot visszafolyató hűtő alatt keverjük, miközben ammóniával telítjük és 4 órát melegítjük visszafolyató hűtő alatt, majd csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot vízben oldjuk, és az oldatot éterrel mossuk, 1 m vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk és diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot telített konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-

-szulfát felett szárítjuk. Csökkentett nyomáson bepárolva 435 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában.

Rf 0,15 (SS 13).

Elemanalízis a $C_{28}H_{35}N_5O_5S \cdot H_2CO_3 \cdot H_2O$ képlet alapján:

Számított: C % = 54,96; H % = 6,20; N % = 11,05;

Talált: C % = 54,73; H % = 6,07; N % = 11,04.

Biológiai hatás

Az alábbi táblázat a vegyületek in vitro gátló hatását illusztrálja trombin, tripszin és plazmin ellen a találmány szerinti vegyületek egyes reprezentánsainál.

Táblázat

Példaszám	Ki (M)		
	Trombin	Tripszin	Plazmin
2.	$3,9 \times 10^{-9}$	$5,7 \times 10^{-8}$	$6,1 \times 10^{-6}$
5.	$2,2 \times 10^{-9}$	$5,4 \times 10^{-8}$	$6,0 \times 10^{-6}$
8.	$6,4 \times 10^{-9}$	$4,0 \times 10^{-8}$	$1,8 \times 10^{-6}$
10.	$1,0 \times 10^{-9}$	$4,8 \times 10^{-8}$	$1,8 \times 10^{-8}$
13.	$4,0 \times 10^{-9}$	$4,9 \times 10^{-8}$	$1,2 \times 10^{-5}$
15.	$7,8 \times 10^{-8}$	$3,2 \times 10^{-7}$	$1,4 \times 10^{-5}$

Biztonsági profil

A találmány szerinti több vegyületet vizsgáltuk legfeljebb 30 mg/kg intravénás többszörös dózis esetében egéren, és legfeljebb 20 mg/kg intravénás dózis esetében patkányon anélkül, hogy káros toxicitás jelét tapasztalnánk.



Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy egy egységének gyógyászatilag elfogadható szolvátja - ahol

X jelentése CH vagy N;

Y jelentése adott esetben 3-5 szénatomos egyszeresen telítetlen alkilénecsoport, amely adott esetben 1 - 4 szénatomos alkil- vagy metilénecsoporttal lehet szubsztituálva,

R¹ jelentése hidrogénatom, vagy adott esetben 1 - 4 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, NR⁵R⁶, CONR⁵R⁶, 3 - 6 szénatomos cikloalkil- vagy arilcsoporttal szubsztituált 1 - 4 szénatomos alkilcsoport, vagy 3 - 6 szénatomos alkenilcsoport;

R² jelentése hidrogénatom, adott esetben 1 - 4 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, NR⁵R⁶, CONR⁵R⁶, 3 - 6 szénatomos cikloalkil- vagy arilcsoporttal szubsztituált 1 - 4 szénatomos alkilcsoport vagy CONR⁵R⁶ képletű csoport;

R³ és R⁴ egymástól függetlenül lehet hidrogénatom vagy adott esetben NR⁵R⁶ csoporttal szubsztituált 1 - 4 szénatomos alkilcsoport, 1 - 4 szénatomos alkoxicsoport, halogénatom, CONR⁵R⁶ vagy arilcsoport;

R⁵ és R⁶ egymástól függetlenül lehet hidrogénatom vagy 1 - 4 szénatomos alkilcsoport és

m és n egymástól függetlenül 1, 2 vagy 3.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület - ahol az előnyös sztereoizomer (IA) képletű.

3. A 2. igénypont szerinti vegyület - ahol

Y jelentése metil- vagy etilcsoporttal szubsztituált, egyszeresen telítetlen 3 - 5 szénatomos alkiléncsoport,

R¹ jelentése hidrogénatom vagy adott esetben NR⁵R⁶ képletű csoporttal, vagy fenilcsoporttal szubsztituált 1 - 4 szénatomos alkilcsoport;

R² jelentése hidrogénatom, 1 - 4 szénatomos alkoxi-, NR⁵R⁶ vagy CONR⁵R⁶ képletű csoporttal szubsztituált 1 - 2 szénatomos alkilcsoport, vagy CONR⁵R⁶, és

R³ és R⁴ egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, metil-, CH₂NR⁵R⁶, metoxi-, CONR⁵R⁶ vagy fenilcsoport;

R⁵ és R⁶ egymástól függetlenül lehet hidrogénatom vagy metilcsoport,

X, m és n jelentése a fenti.

4. A 3. igénypont szerinti (Ib) általános képletű vegyület - ahol

R¹ jelentése metil-, etil-, 2-propil-, 3-dimetil-amino-1-propil- vagy benzilcsoport;

R² jelentése hidrogénatom, CH₂OCH₃ vagy CH₂CON(CH₃)₂;

R⁷ jelentése metil- vagy etilcsoport,

m értéke 1 vagy 2;

n értéke 1 vagy 2; és

X jelentése az előzőekben megadott.

5. A 4. igénypont szerinti (IB) általános képletű vegyületek:
4-metil-1-[N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-szulfonil)-3-amidino-(S)-fenil-alanil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(R)-
-karbonsav;

4-metil-1-[N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-szulfonil)-3-amidino-(S)-fenil-alanil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(R)-karbonsav; és
 1-{N-[3-dimeitl-amino-1-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-szulfonil]-3-amidino-(S)-fenil-alanil}-4-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2(R)-karbonsav;
 és gyógyászatilag elfogadható sói, és bármelyik egység gyógyászatilag elfogadható szolvátja.

6. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként valamely 1-5. igénypontok szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját vagy bármelyik egységének gyógyászatilag elfogadható szolvátját tartalmazza gyógyászatilag elfogadható hígítóval vagy hordozóval összekeverve.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy bármelyik egységének gyógyászatilag elfogadható szolvátja vagy ezen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmény alkalmazása gyógyszerként.

8. Egy (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy bármely egységének gyógyászatilag elfogadható szolvátja vagy az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmazó gyógyászati készítmény alkalmazása gyógyszer előállítására mélyvénás trombózis gyógyítására vagy megelőzésére sebészeti beavatkozás után, továbbá a "major gyógyászati betegségnél" paralízis, rosszindulatú daganat, elhúzódó rögzítési trauma kezelésére és megelőzésére, valamint alsó végtagi gipszkötés alkalmazásánál vagy alsó végtagi vagy



medence töréseknél visszatérő mélyvénás trombózisnál, terhesség alatti mélyvénás trombózisnál, melynek előtörténete van, trombolitikus terápiát követő újraelzáródásnál, krónikus artériális elzáródásnál, perifériális érbetegségnél, akut miokardiális infarktusnál, instabil anginánál, pitvari fibrillációnál, trombotikus szélütésnél, átmeneti ischémiás rohamoknál, szétszórt éren belüli alvadásnál, mesterséges vérkeringés során bekövetkező alvadásnál, artériás vénás elterelés elzáródásnál, véredény átültetésnél, beleértve a koronária artéria bypass beültetéseket, resztenózisnál és angioplasztikát követő elzáródásnál, továbbá neurodegeneratív rendellenességeknél, gyulladásos betegségeknél vagy hegesedésnél.

9. (II) általános képletű vegyület, ahol R^8 jelentése 1 - 3 szénatomos alkilcsoport, X, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m és n jelentése az 1. igénypont szerinti.

10. A 9. igénypont szerinti vegyület, ahol R^8 jelentése metil- vagy etilcsoport.

A meghatalmazott:

**Danubia Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft.**

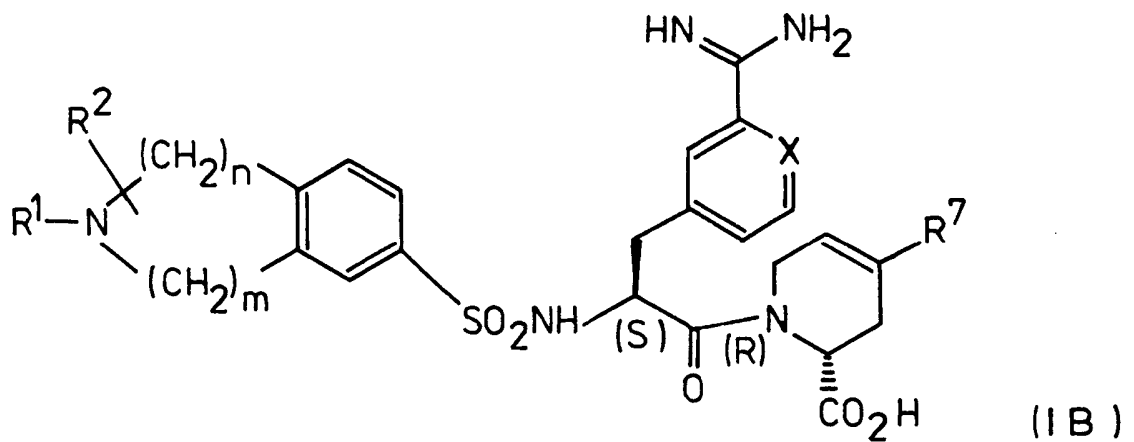
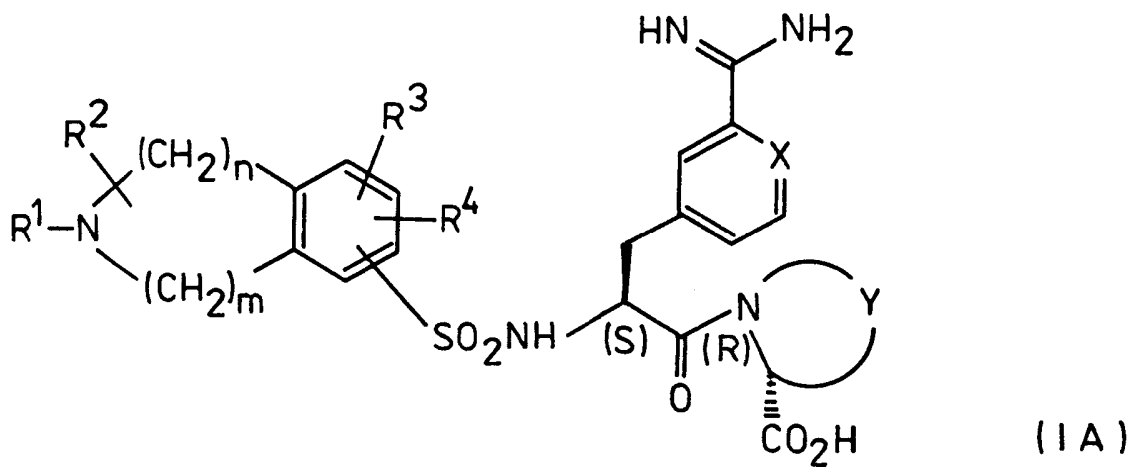
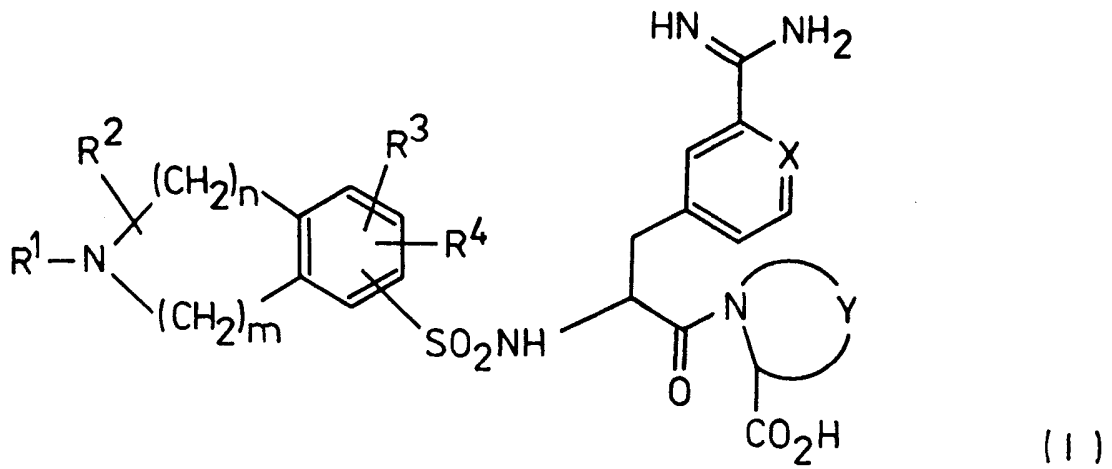
Kerény Judit

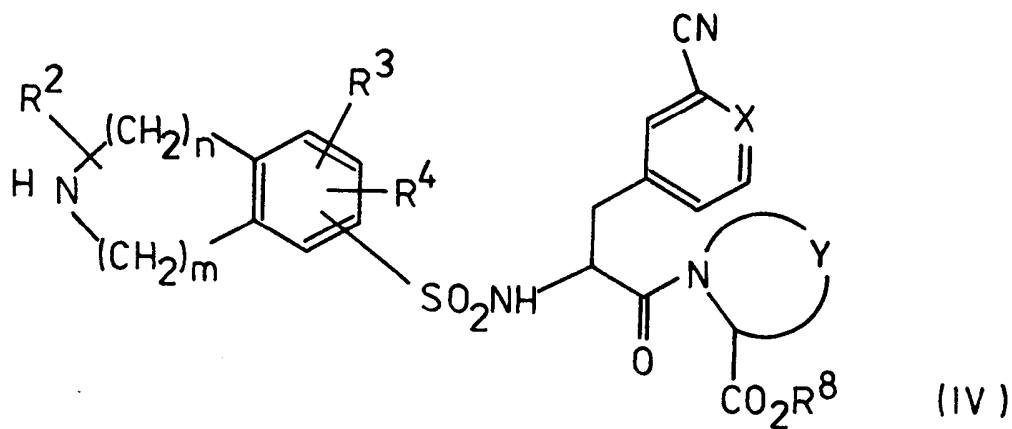
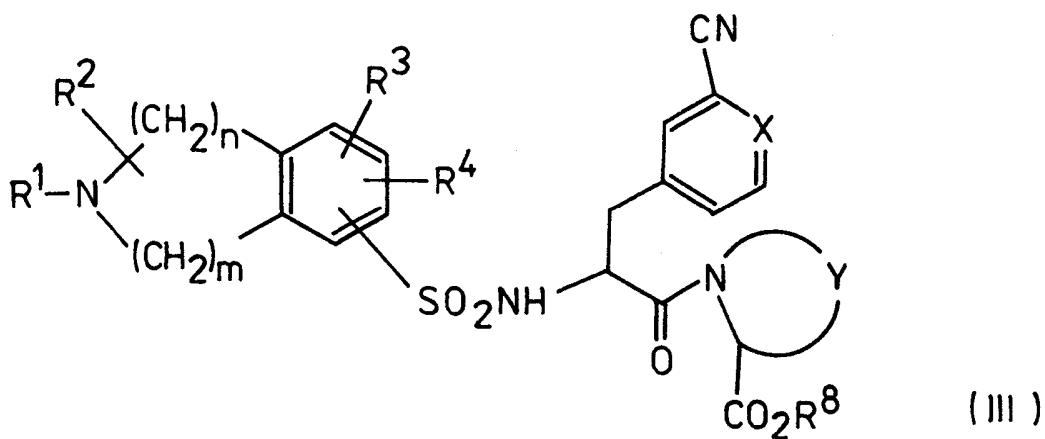
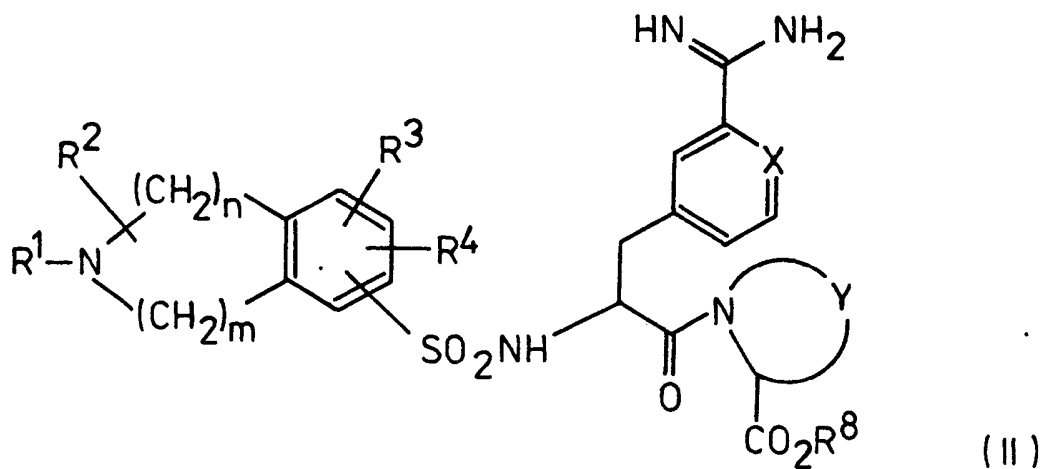
szabadalmi ügyvivő

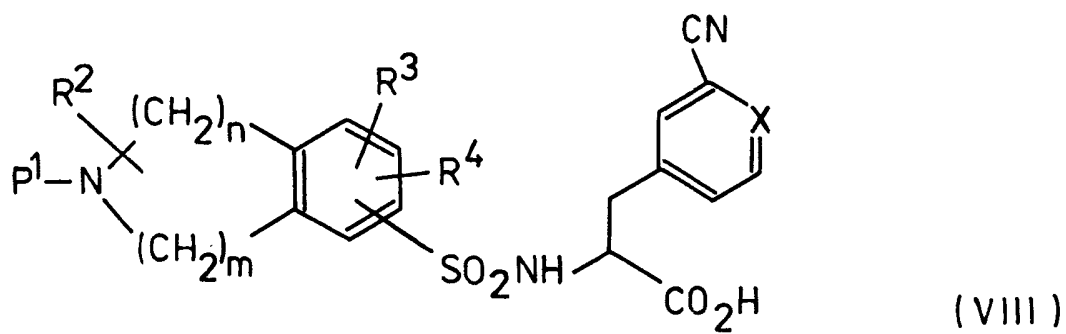
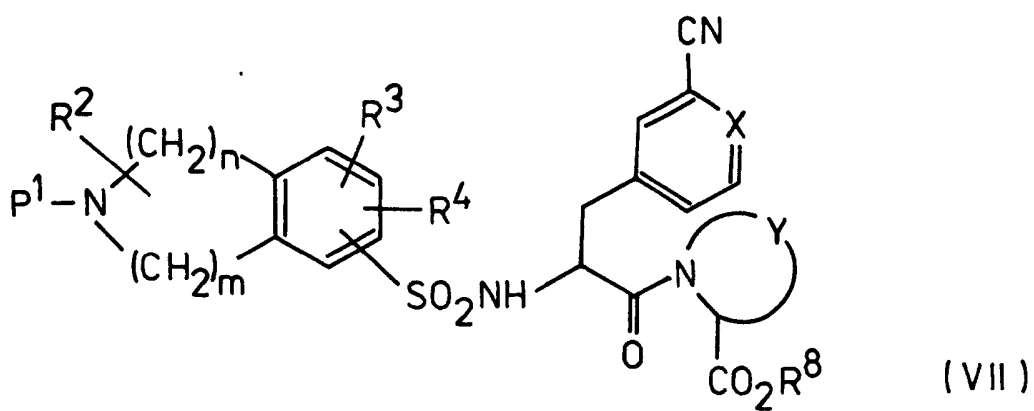
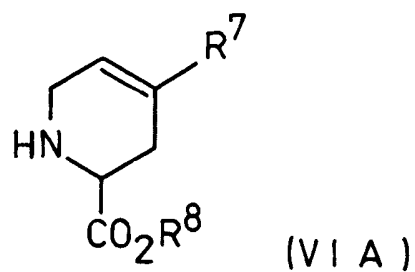
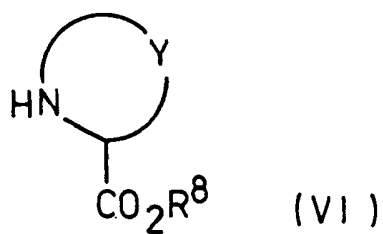
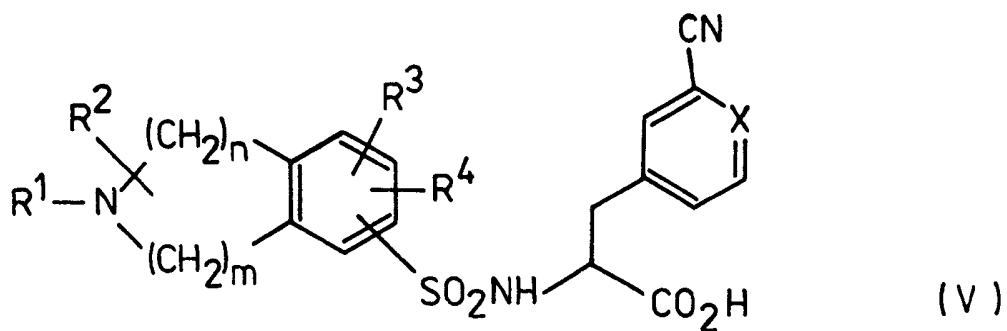
h

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

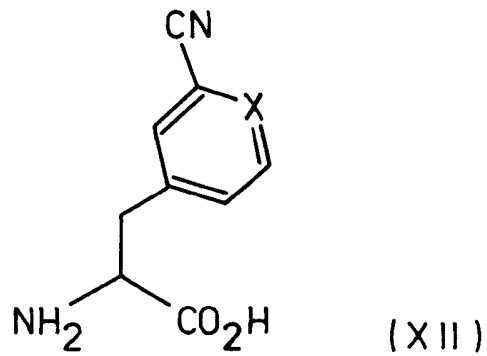
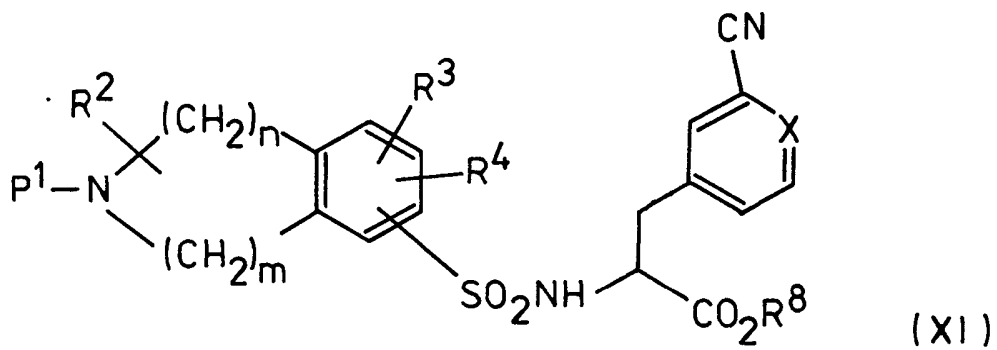
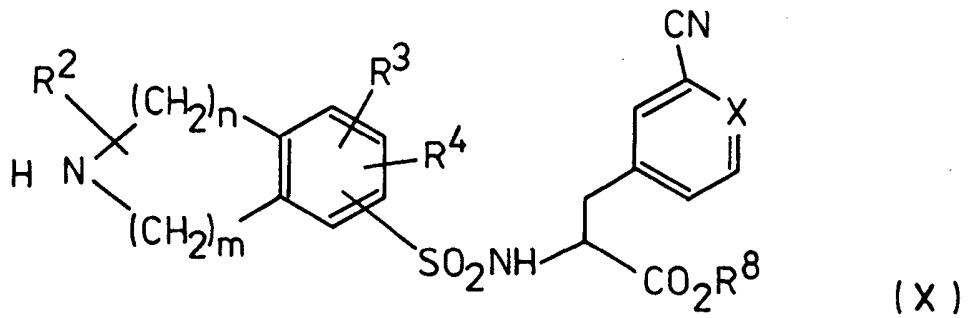
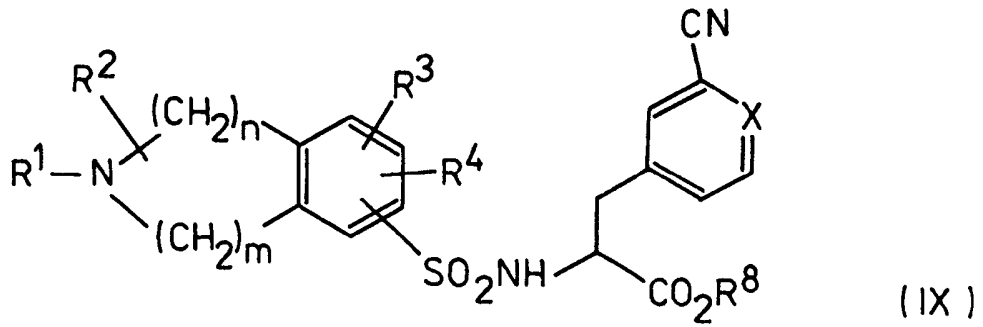
1/6

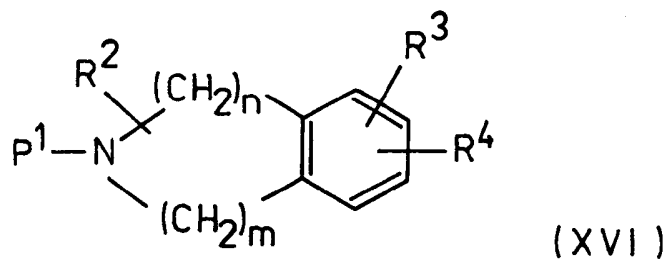
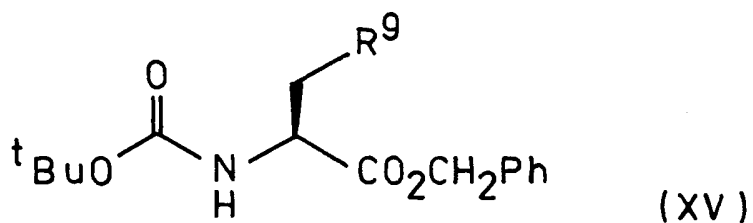
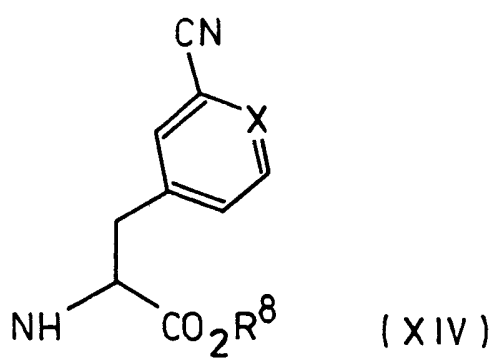
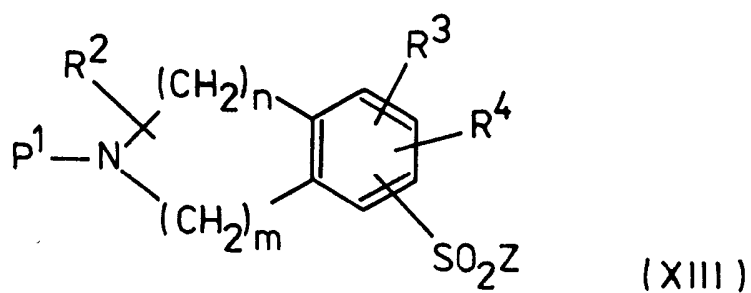






1229/96





1229/96



6/6

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

