

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁL MÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

211 831 A9

(21) A kérelem ügyszáma: P/P 00398
(22) A bejelentés napja: 1995. 06. 22.
(30) Elsőbbségi adatok:
871 723 1992. 04. 21. US

(51) Int. Cl.⁶

C 07 K 5/06
C 07 K 5/08
C 07 K 5/02
A 61 K 38/05
A 61 K 38/06

Az alapul szolgáló szabadalom
száma: 93/2728 országkódja: ZA
Az alapul szolgáló külföldi szabadalomnak
az oltalmi idő számítása szempontjából
figyelembe veendő kezdő napja: 1993. 04. 19.
Az oltalom e naptól számított 20 évig tartható fenn.

A hazai oltalom kezdete: 1994. 07. 01.

(72) Feltalálók:

Matsuo, Masaaki, Osaka (JP)
Hagiwara, Daijiro, Osaka (JP)
Miyake, Hiroshi, Kyoto (JP)

(73) Szabadalmaz:

Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd., Osaka (JP)

(74) Képvisező:

S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi
Iroda, Budapest

(54)

Peptidvegyületek

Az átmeneti oltalom az 1–3., 5., 7–9., 12. és 14. igénypontokra vonatkozik.

A jelen találmány tárgyát új peptid-vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói képezik.

Részletesebben, a találmány tárgyát olyan új peptid-ek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói képezik, amelyeknek bizonyos farmakológiai hatásai vannak, így tachikinin antagonizmust (tachikinin ellenes hatást), és különösen P-anyag (substance P) antagonizmust, neurokinin A antagonizmust, neurokinin B antagonizmust és más, hasonló hatásokat mutatnak. A találmány tárgyát képezik továbbá az ezen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények. Ezenkívül a találmány tárgya eljárás e vegyületek előállítására, valamint gyógyszerként való alkalmazásukra.

Így a jelen találmány tárgyát egyrészt olyan új és hasznos peptid-vegyületek; valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói képezik, amelyeknek bizonyos farmakológiai hatásai vannak, például tachikinin antagonizmust, és különösen P-anyag antagonizmust, neurokinin A antagonizmust, neurokinin B antagonizmust és más, hasonló hatásokat mutatnak.

A jelen találmány tárgya továbbá eljárás az említett peptid-vegyületek és ezek sói előállítására.

A jelen találmány tárgyát képezik továbbá az olyan gyógyászati készítmények, amelyek hatóanyagként valamely említett peptid-vegyületet vagy ennek gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazzák.

Továbbá, a jelen találmány tárgya eljárás az említett peptid-vegyületeknek és ezek gyógyászatilag elfogadható sóinak emberekre vagy állatokon a tachikinin antagonistáiként, és különösen a P-anyag antagonistáiként, neurokinin A antagonistáikként vagy neurokinin B antagonistáikként való alkalmazására, a tachikininnek által mediált (közvetített) betegségek, például légzőszervi megbetegedések, mint például asztma, hörghurut, nátha, köhögés, hurutképződés és más, hasonló; szembetegségek, mint például kötőhártyagyulladás, tavaszi kötőhártyagyulladás és más, hasonló; bőrbetegségek, mint például a fertőzőeses bőrgyulladás, másodlagos bőrgyulladás, csalánkiütés és más, ekcémászerű bőrgyulladások és más, hasonló; gyulladásoos betegségek, mint például a reumás ízületi gyulladás, csont- és ízületi gyulladás és más, hasonló; a fájdalom különféle fajtái (például migrén, fejfájás, fogfájás, rákos eredetű fájdalom, hátfájás és más, hasonló); és más, hasonló megelőzése vagy gyógyítása céljából.

A jelen találmány szerinti vegyületeket az (I) általános képlettel jellemezhetjük, ahol az (I) általános képletben

R¹ jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport,

R² jelentése rövidszénláncú alkilcsoport vagy halogénatom

R³ jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport vagy halogénatom,

R⁴ jelentése rövidszénláncú alkilcsoport,

R⁵ jelentése arilcsoporttal helyettesített rövidszénláncú alkilcsoport,

R⁶ jelentése aminocsoport vagy adott esetben helyettesített hidroxilcsoport, és

X jelentése oxigénatom, kénatom vagy N-R⁷ általános képletű csoport, ahol

R⁷ jelentése N,N-di(rövidszénláncú alkil)-aminocsoporttal helyettesített rövidszénláncú alkilcsoport.

5 A jelen találmány értelmében a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket az A) – D) reakcióvázlatokkal szemléltetett a) – d) eljárásváltozatokkal állíthatjuk elő, ahol az említett reakcióvázlatokban szereplő általános képletekben

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ és X jelentése a fenti,

R_a⁶ jelentése védett hidroxilcsoport,

L jelentése savmaradék-csoport, és

M jelentése alkálifém-atom.

10 15 A kiindulási (II), (III) és (IV) általános képletű vegyületek közül néhány vegyület új, ezeket az alábbi példákban leírt módon, vagy más, hasonló, önmagában ismert módszerrel állíthatjuk elő.

20 A jelen leírás teljes szövegében az aminosavakat, védőcsoportokat, kondenzálószerkeket és más, hasonlókat az IUPAC-IUB Biológiai Nevezéktani Bizottsága által megadott, olyan rövidítésekkel jelöljük, amelyeket ezen a szakterületen általánosan használnak.

25 Továbbá, ha nem adjuk meg másképp, ha ilyen rövidítésekkel jelöljük az aminosavakat és az ezekből le származtatható csoportokat, akkor ezek L-konfigurációjúak.

30 A találmány szerinti vegyületek és az előállításukhoz használt kiindulási vegyületek alkalmas, gyógyászatilag elfogadható sói a szokásos, önmagában ismert, nem-toxikus sók lehetnek. Ilyenek például a savaddíciós sók, mint például a szerves savakkal képzett sók (például az acetát, trifluor-acetát, maleát, tartarát, metán-szulfonát, benzol-szulfonát, formiát, toluol-szulfonát és más, hasonló), a szerves savakkal képzett sók (például a hidroklorid, hidrobromid, hidrojodid, szulfát, nitrát, foszfát és más, hasonló), valamint az aminosavakkal (például argininnel, aszparaginsavval, glutaminsavval és más, hasonlókkal) képzett sók; továbbá a fémsók, mint például az alkáli-fémsók (például a nátriumsó, káliumsó és más, hasonló), az alkáliföldfémsók (például a kalciumsó, magnéziumsó és más, hasonló), az ammóniumsó, valamint a szerves bázisokkal képzett sók (például a trimetil-amin-só, trietil-amin-só, piridinsó, pikolinó, dicitlohexil-amin-só, N,N'-dibenzil-etilén-diamin-só és más, hasonló), és más, hasonló.

40 45 A jelen leírás fenti és alábbi részeiben a jelen találmány oltalmi körét megszabó egyes meghatározásokat alkalmas példákkal szemléltetjük, és ezeket az alábbiakban részletesen ismertetjük.

50 A „rövidszénláncú” kifejezés 1–6 szénatomos, és előnyösen 1–4 szénatomos csoportot jelöl, ha nem adjuk meg másképp.

55 Egy alkalmas „rövidszénláncú alkilcsoport” lehet például egy egyenes vagy elágazó szénláncú ilyen csoport, mint például metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport, izopropilcsoport, butilcsoport, izobutilcsoport, tercier-butil-csoport, pentilcsoport, hexilcsoport és más, hasonló, amelyek közül legelőnyösebb a metilcsoport.

Egy alkalmas „alkalifém” lehet például nátrium, kálium és más, hasonlók.

Egy alkalmas „savmaradék-csoport” lehet például halogénatom (például fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom), aciloxicsoport (például toziloxicsoport, meziloxicsoport és más, hasonlók), és más, hasonlók.

Egy alkalmas „arilcsoporttal helyettesített rövidszénláncú alkilcsoport” lehet például valamely szokásos ilyen csoport, amelyet az aminosavak és peptidok kémiaiájában szokásosan alkalmaznak, mint például az egy, két vagy három fenilcsoporttal helyettesített rövidszénláncú alkilcsoportok (például tritilcsoport, benzilcsoport, benzilcsoport, fenil-etil-csoport és más, hasonlók), és más, hasonlók.

A „halogénatom” kifejezés fluoratomot, klóratomot, brómatomot vagy jódatomot jelent.

Az „adott esetben védett hidroxilcsoport” kifejezés azt jelenti, hogy a hidroxilcsoport valamely szokásos, önmagában ismert védőcsoporttal, például egy acilcsoporttal (például acetilcsoporttal, mezilcsoporttal és más, hasonlókkal) és más, hasonlókkal védett formában lehet.

Egy alkalmas „N,N-di(rövidszénláncú alkil)-amino-csoporttal helyettesített rövidszénláncú alkilcsoport” lehet például N,N-dimetil-amino-metil-csoport, N,N-dimetil-amino-etil-csoport és más, hasonlók.

Különösen, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ és X elsőnyös jelentése az alábbi:

R¹ jelentése hidrogénatom; vagy rövidszénláncú alkilcsoport (például metilcsoport és más, hasonlók),

R² jelentése rövidszénláncú alkilcsoport (például metilcsoport, terciér-butil-csoport és más, hasonlók); vagy halogénatom (például klóratom és más, hasonlók),

R³ jelentése hidrogénatom; rövidszénláncú alkilcsoport (például metilcsoport és más, hasonlók); vagy halogénatom (például klóratom és más, hasonlók),

R⁴ jelentése rövidszénláncú alkilcsoport (például metilcsoport és más, hasonlók),

R⁵ jelentése egy, két vagy három fenilcsoporttal helyettesített rövidszénláncú alkilcsoport (például benzilcsoport és más, hasonlók),

R⁶ jelentése aminocsoport; vagy hidroxilcsoport, és

X jelentése oxigénatom; kénatom; vagy N-R⁷ általános képletű csoport, ahol

R⁷ jelentése N,N-di(rövidszénláncú alkil)-amino-csoporttal helyettesített rövidszénláncú alkilcsoport (például N,N-dimetil-amino-etil-csoport és más, hasonlók).

A jelen találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárás egyes változatait az alábbiakban részletesen ismertetjük.

a) eljárásváltozat

(A reakcióvázlat)

Az (I) általános képletű vegyületeket és ezek sóit úgy állíthatjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet, ennek az aminocsoporton aktivált, reakcióképes származékát vagy sóját egy (III) általános képletű vegyülettel, ennek a karboxilcsoporton

aktivált, reakcióképes származékával vagy sójával reagáltatjuk.

Egy (II) általános képletű vegyületnek az aminocsoporton aktivált, alkalmas reakcióképes származéka lehet például egy Schiff-bázis típusú iminvegyület vagy ennek tautomerje, az enamín típusú izomerje, amelyet egy (II) általános képletű vegyület és egy karbonil-vegyület, például egy aldehid, keton vagy más, hasonlók reakciója útján állítunk elő; egy szilil-származék, amelyet úgy állítunk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet egy szilil-vegyülettel, például bis(trimetil-szilil)-acetamiddal, mono(trimetil-szilil)-acetamiddal, bis(trimetil-szilil)-karbamiddal vagy más, hasonlókkal reagáltatunk; továbbá egy olyan származék, amelyet a (II) általános képletű vegyület és foszfor-triklorid vagy foszgén reakciója útján állítunk elő, és más, hasonlók.

A (II) általános képletű vegyületeknek és ezek reakcióképes származékainak alkalmas sói ugyanolyanok lehetnek, mint amelyeket az (I) általános képletű vegyületek sóira példaképpen megadtunk.

Egy (III) általános képletű vegyületnek a karboxilcsoporton aktivált, alkalmas reakcióképes származéka lehet például egy savhalogenid, egy savanhidrid, egy aktivált amid, egy aktivált észter és más, hasonlók. Egy alkalmas, reakcióképes ilyen származék lehet például egy savklorid; egy savazid; valamely savval, mint például egy helyettesített foszforsavval (például dialkil-foszforsavval, fenil-foszforsavval, difenil-foszforsavval, dibenzil-foszforsavval, egy halogénezett foszforsavval és más, hasonlókkal), dialkil-foszforsavval, kénessavval, tiokénsavval, kénsavval, egy szulfonsavval (például metán-szulfonsavval és más, hasonlókkal), egy alifás karbonsavval (például ecetsavval, propionsavval, vajsavval, izovajsavval, pivalinsavval, pentánsavval, izopentánsavval, 2-etil-vajsavval, triklór-ecetsavval és más, hasonlókkal), vagy egy aromás karbon-savval (például benzoészter és más, hasonlókkal) képzett vegyes anhidrid; egy szimmetrikus savanhidrid; imidazollal, egy 4-helyettesített imidazollal, dimetil-pirazollal, triazolal vagy tetrazollal képzett aktivált amid; vagy egy aktivált észter (például ciano-metil-észter, metoxi-metil-észter, dimetil-imino-metil-[(CH₃)₂N=CH-]-észter, vinil-észter, propargil-észter, p-nitro-fenil-észter, 2,4-dinitro-fenil-észter, triklór-fenil-észter, pentaklór-fenil-észter, mezil-fenil-észter, fenilazo-fenil-észter, fenil-tioészter, p-nitro-fenil-tioészter, p-krezil-tioészter, karboxi-metil-tioészter, piranil-észter, piridil-észter, piperidil-észter, 8-kinolil-tioészter és más, hasonlók), vagy egy N-hidroxi-vegyülettel (például N,N-dimetil-hidroxi-aminnal, 1-hidroxi-2-(1H)-piridonnal, N-hidroxi-szukcinimiddal, N-hidroxi-ftálimiddal, 1-hidroxi-1H-benzotriazolal és más, hasonlókkal) képzett észter és más, hasonlók. E reakcióképes származékokat adott esetben az alkalmazni kívánt (III) általános képletű vegyület jellege szerint választjuk meg.

A (III) általános képletű vegyületeknek és ezek reakcióképes származékainak alkalmas sói lehetnek például bázisokkal képzett sók, mint például egy alká-

lifémsó (például nátriumsó, káliumsó és más, hasonló), alkáli-földfémsó (például kalciumsó, magnéziumsó és más, hasonló), ammóniumsó, egy szerves bázissal képzett só (például trimetil-amin-só, trietil-amin-só, piridinsó, pikolinsó, diciklohexil-amin-só, N,N'-dibenzil-etilén-diamin-só és más, hasonló), és más, hasonló, továbbá savaddíciós sók, mint amelyeket az (I) általános képletű vegyületek sóira példaképpen megadtunk.

A reakciót általában valamely szokásos oldószerben, például vízben, egy alkoholban (például metanolban, etanolban és más, hasonlóban), acetonban, dioxánban, acetonitrilben, kloroformban, diklór-metánban, 1,2-diklór-etánban, tetrahidrofuránban, etil-acetátban, N,N-dimetil-formamidban, piridinben vagy bármely más, olyan szerves oldószerben hajtjuk végre, amely nem gyakorol káros befolyást a reakcióra. E szokásos oldószereket vízzel készült elegyeik formájában is használhatjuk.

Ha e reakcióban a (III) általános képletű vegyületet szabad sav vagy sója formájában használjuk, akkor a reakciót előnyösen valamely szokásos, önmagában ismert kondenzálószer jelenlétében végezzük, ilyen kondenzálószer például az N,N'-diciklohexil-karbodiimid, N-ciklohexil-N'-morfolino-etil-karbodiimid; N-ciklohexil-N'-(4-dietyl-amino-ciklohexil)-karbodiimid; N,N'-dietyl-karbodiimid, N,N'-diizopropil-karbodiimid; N-etil-N'-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid; N,N'-karbonil-bisz(2-metil-imidazol); pentametilén-ketén-N-ciklohexil-imin; difenil-ketén-N-ciklohexil-imin; etoxi-acetilén; 1-alkoxi-1-klór-etilén; trialkilfoszfít; etil-polifoszfát; izopropil-polifoszfát; foszfor-oxiklorid (foszforil-klorid); foszfor-triklorid; difenilfoszforil-azid; tionil-klorid; oxalil-klorid; a klór-hangyasav egy rövidszénláncú alkil-észtere (például klór-hangyasav-etil-észter, klór-hangyasav-izopropil-észter és más, hasonló); trifenil-foszfin; 2-etil-7-hidroxi-benzizoxazólium-só; 2-etil-5-(m-szulfo-fenil)-izoxazólium-hidroxid belső só; benzotriazol-1-il-oxi-trisz(dimetil-amino)-foszfónium-hexafluoro-foszfát; 1-(p-klór-benzol-szulfonyloxi)-6-klór-1H-benzotriazol; az úgynevezett Vilsmeier-reagens, amelyet úgy állítunk elő, hogy N,N-dimetil-formamidot tionil-kloriddal, foszfénnel, klór-hangyasav-triklór-metil-észterrel, foszfor-oxikloriddal és más, hasonlókkal reagáltatunk; és más, hasonlók.

A reakciót egy szervetlen vagy szerves bázis, mint például egy alkálifém-hidrogén-karbonát, egy tri(rövidszénláncú alkil)-amin, piridin, egy N-(rövidszénláncú alkil)-morfolin, egy N,N-di(rövidszénláncú alkil)-benzil-amin és más, hasonlók jelenlétében is végrehajthatjuk.

A reakció hőmérséklete nem döntő jelentőségű, és a reakciót általában hűtés vagy melegítés mellett végezzük.

*b) eljárásváltozat
(B reakcióváltozat)*

Az (Ia) általános képletű vegyületeket és ezek sóit úgy állíthatjuk elő, hogy valamely (IV) általános képle-

tű vegyületet vagy ennek sóját egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk.

E reakciót általában valamely bázis, például egy alkil-lítium (például n-butil-lítium és más, hasonló), alkálifém-hidrid (például nátrium-hidrid, kálium-hidrid és más, hasonló), tri(rövidszénláncú alkil)-amin (például trimetil-amin, trietil-amin és más, hasonló), piridin vagy származékai (például pikolin, lutidin, 4-dimetil-amino-piridin és más, hasonló), és más, hasonlók jelenlétében hajtjuk végre.

A reakciót általában valamely oldószerben, például dioxánban, dimetil-szulfoxidban, dimetil-formamidban, dietyl-formamidban, dimetil-acetamidban, benzolban, tetrahidrofuránban vagy bármely más, olyan oldószerben hajtjuk végre, amely nem gyakorol káros befolyást a reakcióra. Abban az esetben, ha az alkalmazott bázis cseppfolyós halmazállapotú, akkor ezt oldószerként is használhatjuk.

Szükség esetén a reakcióhoz fázisztranszfer katalizátort (például cetil-trimetil-ammónium-kloridot és más, hasonlókat) is használhatunk.

A reakció hőmérséklete nem döntő jelentőségű, és a reakciót általában hűtés mellett, szobahőmérsékleten vagy melegítés mellett hajtjuk végre.

*c) eljárásváltozat
(C reakcióváltozat)*

Az (Ic) általános képletű vegyületeket és ezek sóit úgy állíthatjuk elő, hogy valamely (Ib) általános képletű vegyületbe, ennek a hidroxilcsoporton aktivált, reakcióképes származékába vagy sójába beviszünk egy hidroxil-védőcsoportot.

A reakciót lényegében ugyanolyan módon hajtjuk végre, mint az a) eljárásváltozatot, ezért e reakció kivételési módja és körülményei (például az oldószerek, a reakció hőmérséklete és más, hasonló) tekintetében itt csak utalunk az a) eljárásváltozat ismertetésénél leírtakra.

*d) eljárásváltozat, 1. lépés
(D reakcióváltozat)*

A (VII) általános képletű vegyületeket és ezek sóit úgy állíthatjuk elő, hogy valamely (Ic) általános képletű vegyületet vagy ennek sóját egy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk.

A reakciót általában valamely szokásos oldószerben, például dimetil-szulfoxidban vagy bármely más, olyan oldószerben hajtjuk végre, amely nem gyakorol káros befolyást a reakcióra.

A reakció hőmérséklete nem döntő jelentőségű, és a reakciót általában melegítés vagy hevítés mellett végezzük.

*d) eljárásváltozat, 2. lépés
(D reakcióváltozat)*

Az (Id) általános képletű vegyületeket és ezek sóit úgy állíthatjuk elő, hogy valamely (VII) általános képletű vegyületet vagy ennek sóját hidrogénezzük.

E reakciót általában trifenil-foszfin, csontszentes palládium vagy más, hasonlók jelenlétében végezzük.

A reakciót általában valamely szokásos oldószerben, például egy alkoholban (például metanolban, etanolban és más, hasonlóknban), vagy bármely más, olyan oldószerben végezzük, amely nem gyakorol káros befolyást a reakcióra.

A reakció hőmérséklete nem döntő jelentőségű, és a reakciót általában hűtés vagy melegítés mellett végezzük.

A fenti eljárásváltozatok bármelyikével előállított vegyületeket a szokásos, önmagában ismert módszerekkel, például eldörzsöléssel, átkristályosítással, oszlopkromatográfiával, oldással, majd kicsapással, és más, hasonló módszerekkel különíthetjük el, és tisztíthatjuk meg.

Meg kell jegyeznünk, hogy az (I) általános képletű vegyületek, valamint a jelen leírásban szereplő egyéb vegyületek is aszimmetriás szénatom(ok) jelenléte révén egy vagy több sztereoizomer formájában létezhetnek, és a jelen találmány oltalmi köre kiterjed valamennyi ilyen izomerre, és ezek keverékeire is.

A jelen találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeknek és ezek gyógyászatiilag elfogadható sóinak bizonyos farmakológiai hatásai vannak, így tachinik antagonizmust, és különösen P-anyag antagonizmust, neurokinin A antagonizmust vagy neurokinin B antagonizmust mutatnak, és ezáltal e vegyületeket a tachinikinek által mediált betegségek kezelésére vagy megelőzésére használhatjuk. Ilyen betegségek például egyes légzőszervi betegségek, mint például az asztma, hörghurut, nátha, köhögés, hurutképződés és más, hasonló; szembetegségek, mint például kötőhártyagyulladás, tavaszi kötőhártyagyulladás és más, hasonló; bőrbetegségek, mint például a fertőzőes bőrgyulladás, másodlagos bőrgyulladás, csalánkiütés és más, ekcémaszerű bőrgyulladások és más, hasonló; gyulladásoos betegségek, mint például a reumás ízületi gyulladás, csont- és ízületi gyulladás és más, hasonló; a fájdalom különféle fajtái (például migrén, fejfájás, fogfájás, rákos eredetű fájdalom, hátfájás és más, hasonló); és más, hasonló.

Várható továbbá, hogy a jelen találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket alkalmazni lehet majd olyan betegségek kezelésére vagy megelőzésére, mint például bizonyos szembetegségek, például a zöldhályog, üvegtest-gyulladás és más, hasonló; a gyomor- és bélrendszer betegségei, mint például a fekély, fekélyes vastagbél-gyulladás, bélülérzékenységi tünetegyüttes, élelmiszer allergia és más, hasonló; gyulladásoos betegségek, mint például a vesegyulladás és más, hasonló; a szív- és érrendszer betegségei, mint például a magas vérnyomás, angina pectoris, szívbaj, trombózis, és más, hasonló; epilepszia, görcsös bénulás; kórosan gyakori vizelési inger; elbutulás; Alzheimer-kór; tudathasadás; Huntington-féle chorea; rákszerű tünetegyüttes; és más, hasonló, továbbá várható, hogy e vegyületeket immun-suppresszív szerekként is lehet majd használni.

Gyógyászati célokra a jelen találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket és ezek gyógyászatiilag elfogadható sóit olyan gyógyászati készítmények formájában használhatjuk, amelyek hatóanyagként vala-

mely említett vegyületet tartalmaznak, gyógyászatiilag elfogadható, olyan szerves vagy szervetlen, szilárd vagy cseppfolyós halmazállapotú töltőanyagok kíséretében, amelyeket orálisan (szájon át), parenterálisan (a gyomor- és bélrendszer megkerülésével), külsőleg, a gyomor- és bélrendszeren keresztül, intravénásan (vénába), intramuszkulárisan (izomba), belelegzés útján, az orron át vagy az ízületekbe lehet adagolni. A gyógyászati készítmények formája lehet kapszula, tableta, draszté, granulátum, oldat, szuszpenzió, emulzió, kenőcs és más, hasonló. Kívánt esetben e készítmények tartalmazhatnak segédanyagokat, stabilizálószereket, nedvesítőszereket, emulgeálószereket, pufferanyagokat, és más, szokásosan alkalmazott adalékanyagokat.

Habár az (I) általános képletű vegyületek dózisa a beteg életkorától és állapotától függően változik, egy (I) általános képletű vegyületnek az asztma és más, hasonló betegségek hatékony kezeléséhez szükséges átlagos egyszeri dózisa körülbelül 0,1 mg, 1 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg vagy 1000 mg lehet. Általában naponta és egyedenként 0,1 mg és körülbelül 1000 mg közötti mennyiséget adagolunk.

A jelen találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek hasznosságának szemléltetése céljából az alábbiakban bemutatjuk egy jellemző (I) általános képletű vegyület farmakológiai vizsgálati adatait.

A vizsgált vegyület:

a) Benzofurán-3-il-CO-(2S,4R)-Pro(4OH)-Phe(3,4-diMe)-N(Me)-Bzl
30 1) Triciált P-anyag receptorkötési vizsgálat

A vizsgálati módszer:

a) *Nyers membrán-preparátum előállítása tüdőből*
35 Hartley-törzsbeli hím tengerimalacokat fejük levágásával leölünk, tüdejüket és légcsövüket kivesszük, és a szerveket puffer-oldatban (0,25 mól szacharóz, 50 mmól trisz(hidroxi-metil)-amino-metán-hidroklorid, pH = 7,5, 0,1 mmól etilén-diamin-tetraecetsav), Polytoron (Kinematica) készülék segítségével homogenizáljuk. A homogenátumot 10 percig 1000 × g gyorsulással centrifugáljuk, és így eltávolítjuk a szövetdarabokat. A felülúszót 20 percig 14 000 × g gyorsulással centrifugáljuk, a kiülepített anyagot puffer-oldatban (5 mmól trisz(hidroxi-metil)-amino-metán-hidroklorid, pH = 7,5) teflon homogenizátorban homogenizáljuk, majd 20 percig 14 000 × g gyorsulással centrifugáljuk. Az így kiülepített anyagot tekintjük nyers membrán frakciónak. Ezt az anyagot a felhasználásáig -70 °C hőmérsékleten tároljuk.
40
45
50

b) *Triciált P-anyag kötődése a membránhoz*

A lefagyasztott nyers membrán frakciókat hagyjuk felengedni, majd 1. számú közegben (50 mmól trisz(hidroxi-metil)-amino-metán-hidroklorid, pH = 7,5, 5 mmól mangán-klorid, 0,02% szarvasmarha szérum albumin, 2 µg/ml kimosztatin, 4 µg/ml leupeptin, 40 µg/ml bacitracin) újra felszuszpendáljuk. 1 nmól triciált P-anyagot 100 µl, 1. számú közeggel készült membrán-preparátummal 30 percig 4 °C hőmérsékleten inkubálunk, a minta
50

végző térfogata 500 µl. Az inkubálási idő lejárta után a reakcióelegyet gyorsan leszűrjük egy (a használat előtt 3 órával 0,1%-os polietilén-iminnel előkezelt) Whatman GF/B üvegszűrőn, a szűréshez szívatást alkalmazunk. Ezután a kiszűrt anyagokat négyszer 5 ml puffer-oldattal (50 mmól trisz(hidroxi-metil)-amino-metán-hidroklorid, pH = 7,5) kimossuk. A minták radioaktivitását 5 ml Aquazol-2 szcintillációs folyadékban, egy Packard gyártmányú szcintillációs számlálóval (Packard TRI-CARB 4530) mérjük.

izsgálati eredmény:

Vizsgált vegyület (0,1 µg/ml)	Százalékos gátlás
a)	96,3

A jelen találmány szerinti vegyületeket és ezek előállítását a továbbiakban – a találmány oltalmi körének szűkítése nélkül – példákval szemléltetjük.

A példákban az IUPAC-IUB Biológiai Nevezéktani

Bizottsága által elfogadott rövidítéseken kívül az alábbi rövidítéseket alkalmazzuk:

Ac:	acetil
Boc:	tercier-butoxi-karbonil
5 But:	tercier-butil
Bzl:	benzil
DMF:	dimetil-formamid
DMSO:	dimetil-szulfoxid
HOBT:	N-hidroxi-benzotriazol
10 Me:	metil
Ms:	mezil
HCl/DOX:	1,4-dioxános sósav-oldat
TEA:	triethyl-amin
TFA:	trifluor-ecetsav
15 THF:	tetrahydrofuran
WSC:	1-ethyl-3-(3'-dimetil-amino-propil)-karbodiimid.



Az alábbi példákban használt kiindulási vegyületeket és a kapott termékeket az alábbi táblázatban adjuk meg, mégpedig oly módon, hogy egy példán belül a kiindulási vegyület a felső sorban, míg az ugyanazon példában kapott termék az alsó sorban szerepel.









I. TÁBLÁZAT

Kiindulási példa száma	Képlet
1	H-Phe(3,4-diMe)-OH
	Boc-Phe(3,4-diMe)-OH
2	Boc-Phe(3,4-diMe)-OH
	Boc-Phe(3,4-diMe) -N $\begin{matrix} \diagup \text{Me} \\ \diagdown \text{Bzl} \end{matrix}$
3	Boc-Phe(3,4-diMe) -N $\begin{matrix} \diagup \text{Me} \\ \diagdown \text{Bzl} \end{matrix}$
	HCl·H-Phe(3,4-diMe) -N $\begin{matrix} \diagup \text{Me} \\ \diagdown \text{Bzl} \end{matrix}$
4	HCl·H-Phe(3,4-diMe) -N $\begin{matrix} \diagup \text{Me} \\ \diagdown \text{Bzl} \end{matrix}$
	Boc-(2S,4R)-Pro(4OH)-Phe(3,4-diMe) -N $\begin{matrix} \diagup \text{Me} \\ \diagdown \text{Bzl} \end{matrix}$
5	Boc-(2S,4R)-Pro(4OH)-Phe(3,4-diMe) -N $\begin{matrix} \diagup \text{Me} \\ \diagdown \text{Bzl} \end{matrix}$
	TFA·H-(2S,4R)-Pro(4OH)-Phe(3,4-diMe) -N $\begin{matrix} \diagup \text{Me} \\ \diagdown \text{Bzl} \end{matrix}$
6	Ac-Phe(3,4-diCl)-OH
	H-Phe(3,4-diCl)-OH
7	Boc-Phe(3,4-diMe)-OH
	Boc-MePhe(3,4-diMe)-OH

Kiindulási példa száma	Képlet
8	H-Phe(3,4-diCl)-OH
	Boc-Phe(3,4-diCl)-OH
9	Boc-Phe(3,4-diCl)
	Boc-Phe(3,4-diCl) $\begin{array}{l} \text{-N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{array} \end{array}$
10	Boc-MePhe(3,4-diMe)-OH
	Boc-MePhe(3,4-diMe) $\begin{array}{l} \text{-N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{array} \end{array}$
11	Boc-Phe(3,4-diCl)
	Boc-(2S,4R)-Pro(4OH)-Phe(3,4-diMe) $\begin{array}{l} \text{-N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{array} \end{array}$
12	Boc-MePhe(3,4-diMe) $\begin{array}{l} \text{-N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{array} \end{array}$
	HCl·H-MePhe(3,4-diMe) $\begin{array}{l} \text{-N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{array} \end{array}$
13	HCl·H-MePhe(3,4-diMe) $\begin{array}{l} \text{-N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{array} \end{array}$
	Boc-(2S,4R)-Pro(4OH)-Phe(3,4-diMe) $\begin{array}{l} \text{-N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{array} \end{array}$
14	Boc-(2S,4R)-Pro(4OH)-Phe(3,4-diCl) $\begin{array}{l} \text{-N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{array} \end{array}$
	HCl·H-(2S,4R)-Pro(4OH)-Phe(3,4-diCl) $\begin{array}{l} \text{-N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{array} \end{array}$
15-1)	H-Phe(p-Me)-OH
	Boc-Phe(p-Me)-OH
15-2)	H-Phe(p-Bu ^t)-OH
	Boc-Phe(p-Bu ^t)-OH
16-1)	Boc-Phe(p-Me)-OH
	Boc-Phe(p-Me) $\begin{array}{l} \text{-N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{array} \end{array}$
16-2)	Boc-Phe(p-Bu ^t)-OH
	Boc-Phe(p-Bu ^t) $\begin{array}{l} \text{-N} \begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{array} \end{array}$

Kiindulási példa száma	Képlet
17-1)	Boc-Phe(p-Me) $\begin{matrix} \text{Me} \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{Bzl} \end{matrix}$
	HCl·H-Phe(p-Me) $\begin{matrix} \text{Me} \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{Bzl} \end{matrix}$
17-2)	Boc-Phe(p-Bu ^t) $\begin{matrix} \text{Me} \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{Bzl} \end{matrix}$
	HCl·H-Phe(p-Bu ^t) $\begin{matrix} \text{Me} \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{Bzl} \end{matrix}$
18-1)	HCl·H-Phe(p-Me) $\begin{matrix} \text{Me} \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{Bzl} \end{matrix}$
	Boc-(2S,4R)-Pro(4OH)-Phe(p-Me) $\begin{matrix} \text{Me} \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{Bzl} \end{matrix}$
18-2)	HCl·H-Phe(p-Bu ^t) $\begin{matrix} \text{Me} \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{Bzl} \end{matrix}$
	Boc-(2S,4R)-Pro(4OH)-Phe(p-Bu ^t) $\begin{matrix} \text{Me} \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{Bzl} \end{matrix}$
19	Boc-(2S,4R)-Pro(4OH)-Phe(p-Me) $\begin{matrix} \text{Me} \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{Bzl} \end{matrix}$
	HCl·H-(2S,4R)-Pro(4OH)-Phe-(p-Me) $\begin{matrix} \text{Me} \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{Bzl} \end{matrix}$
20	Boc-(2S,4R)-Pro(4OH)-Phe(p-Bu ^t) $\begin{matrix} \text{Me} \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{Bzl} \end{matrix}$
	HCl·H-(2S,4R)-Pro(4OH)-Phe-(p-Bu ^t) $\begin{matrix} \text{Me} \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{Bzl} \end{matrix}$

Példa száma	Képlet
1	Boc-(2S,4R)-Pro(4OH)-MePhe(3,4-diMe) $\begin{matrix} \text{Me} \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{Bzl} \end{matrix}$
	 CO-(2S,4R)-Pro(4OH)-MePhe(3,4-diMe)·HCl $\begin{matrix} \text{Me} \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{Bzl} \end{matrix}$
2	HCl·H-(2S,4R)-Pro(4OH)-Phe(3,4-diCl) $\begin{matrix} \text{Me} \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{Bzl} \end{matrix}$
	 CO-(2S,4R)-Pro(4OH)-Phe(3,4-diCl)-N Me Bzl $\begin{matrix} \text{Me} \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{Bzl} \end{matrix}$

Példa száma	Képlet
3	TFA·H-(2S,4R)-Pro(40H)-Phe(3,4-diMe) -N $\begin{matrix} \text{Me} \\ \text{Bz1} \end{matrix}$
	 CO-(2S,4R)-Pro(40H)-Phe(3,4-diMe) -N $\begin{matrix} \text{Me} \\ \text{Bz1} \end{matrix}$
4-1)	HCl·H-(2S,4R)-Pro(40H)-Phe(p-Me) -N $\begin{matrix} \text{Me} \\ \text{Bz1} \end{matrix}$
	 CO-(2S,4R)-Pro(40H)-Phe(p-Me) -N $\begin{matrix} \text{Me} & \text{Me} \\ \text{Bz1} & \text{Bz1} \end{matrix}$
4-2)	HCl·H-(2S,4R)-Pro(40H)-Phe(p-Bu ¹) -N $\begin{matrix} \text{Me} \\ \text{Bz1} \end{matrix}$
	 CO-(2S,4R)-Pro(40H)-Phe(p-Bu ¹) -N $\begin{matrix} \text{Me} \\ \text{Bz1} \end{matrix}$
4-3)	TFA·H-(2S,4R)-Pro(40H)-Phe(3,4-diMe) -N $\begin{matrix} \text{Me} \\ \text{Bz1} \end{matrix}$
	 CO-(2S,4R)-Pro(40H)-Phe(3,4-diMe) -N $\begin{matrix} \text{Me} \\ \text{Bz1} \end{matrix}$
5	 CO-(2S,4R)-Pro(40H)-Phe(3,4-diMe) -N $\begin{matrix} \text{Me} \\ \text{Bz1} \end{matrix}$
	 CO-(2S,4R)-Pro(40Ms)-Phe(3,4-diMe) -N $\begin{matrix} \text{Me} \\ \text{Bz1} \end{matrix}$
6	 CO-(2S,4R)-Pro(40Ms)-Phe(3,4-diMe) -N $\begin{matrix} \text{Me} \\ \text{Bz1} \end{matrix}$
	 CO-(2S,4R)-Pro(4NH ₂)-Phe(3,4-diMe) -N $\begin{matrix} \text{Me} \\ \text{Bz1} \end{matrix}$

1. Kiindulási példa

20,0 g, a jelen példa szerinti kiindulási vegyület 200 ml víz és 50 ml aceton elegyével készült szuszpenziójához jeges hűtés mellett hozzáadunk 31,8 ml trietil-amint. A kapott oldathoz hozzáadjuk 27,9 g di-tercier-butil-dikarbonát 50 ml acetonnal készült oldatát, és az elegyet 2,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána az acetont ledesztilláljuk, a maradékhoz vizet adunk, és a kapott vizes oldatot dietil-éterrel egyszer mossuk. Utána a vizes részt 6 normál sósav hozzáadásával pH = 2-re savanyítjuk, és etil-acetáttal kirázzuk. A szerves részt vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot kiszűrjük, és megszáritjuk, így módon 23,4 g, a jelen példa szerinti terméket kapunk.

45 IR-spektrum (CHCl₃): 3470, 1725, 1715, 1500 cm⁻¹.
¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆), delta: 1,33 (9H, s), 2,17 (6H, s), 2,65–3,0 (2H, m), 3,95–4,1 (1H, m), 6,9–7,05 (4H, m), 12,46 (1H, br s).

50 2. Kiindulási példa

21,9 g, a jelen példa szerinti kiindulási vegyületet és 11,4 ml trietil-amint feloldunk 200 ml diklór-metánban. Az oldathoz jeges hűtés közben hozzácsépegtünk 9,88 g pivaloil-kloridot, és a kapott oldatot 30 percig ugyanezen a hőmérsékleten keverjük. Ezt követően az oldathoz 12 perc alatt, ugyanezen a hőmérsékleten hozzáadunk 9,6 ml N-metil-benzil-amint. A reakcióelegyet további 1 órán át ugyanezen a hőmérsékleten, majd újabb 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A kapott oldatot először vízzel, utána nátrium-hid-

rogén-karbonát-oldattal, ezután ismét vízzel, majd 1 normál sósavval, és végül telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves részt magnézium-szulfáton megszártjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Ily módon olaj formájában 30,7 g, a jelen példa szerinti terméket kapunk.

IR-spektrum (neat): 3450, 3320, 1710, 1540, 1365 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (DMSO-d_6), delta: 1,2–1,4 (9H, m), 2,1–2,2 (6H, m), 2,65–2,95 (5H, m), 4,3–4,7 (3H, m), 6,75–7,4 (9H, m).

3. Kiindulási példa

30,5 g, a jelen példa szerinti kiindulási vegyület 152 ml etil-acetáttal készült, jeges fürdőben lehűtött oldatához hozzáadunk 192 ml 4 normál etil-acetátos sósav-oldatot. A kapott oldatot 10 percig ugyanezen a hőmérsékleten, majd további 1,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána az oldatlan részeket kiszűrjük, és a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot jeges hűtés mellett, 100 ml dietil-éter és 6 ml etil-acetát elegyével kristályosítjuk. A kristályos anyagot kiszűrjük, és megszártjuk. Ily módon 19,5 g, a jelen példa szerinti terméket kapunk, op.: 96–104 °C.

IR-spektrum (nujol): 3440, 1650, 1610, 1490, 1450, 1280 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (DMSO-d_6), delta: 2,1–2,25 (6H, m), 2,62 (s) és 2,69 (3H, s), 2,85–3,2 (2H, m), 4,0–4,1 és 4,35–4,65 (3H, m), 6,9–7,4 (8H, m), 8,49 (3H, br s).

4. Kiindulási példa

12,1 g, a jelen példa szerinti kiindulási vegyület, 17,4 g Boc-(2S,4R)-Pro(4OH)-OH és 7,06 g 1-hidroxibenzotriazol 120 ml diklór-metánnal készült, jeges fürdőben lehűtött oldatához hozzáadunk 8,06 g 1-etil-3-(3'-dimetil-amino-propil)-karbodiimidet, és az oldatot 1 órán át ugyanezen a hőmérsékleten, majd éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot etil-acetáttal kivonatoljuk. A szerves részt először vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, utána vízzel, ezután 0,5 normál sósavval, majd ismét vízzel, és végül vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves részt magnézium-szulfáton megszártjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Ily módon amorf, szilárd anyag formájában 27,4 g, a jelen példa szerinti terméket kapunk.

IR-spektrum (CHCl_3): 3450–3300, 1690–1650, 1645–1625, 1450, 1155 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (DMSO-d_6), delta: 1,2–1,45 (9H, m), 1,6–1,85 (1H, m), 1,9–2,2 (7H, m), 2,7–3,0 (5H, m), 3,15–3,5 (2H, m), 4,1–5,1 (6H, m), 6,7–7,35 (8H, m), 8,25–8,35 (1H, m).

5. Kiindulási példa

27 g, a jelen példa szerinti kiindulási vegyület 54 ml diklór-metánnal készült, jeges fürdőben lehűtött oldatához hozzáadunk 136 ml trifluor-ecetsavat, és a kapott oldatot 10 percig ugyanezen a hőmérsékleten, majd további 40 percig szobahőmérsékleten kever-

jük. Ezt követően az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot dietil-éterből kristályosítjuk, a szilárd terméket kiszűrjük, és megszártjuk. Ily módon 0,90 g, a jelen példa szerinti terméket kapunk, op.: 164–167 °C.

5 IR-spektrum (CHCl_3): 3450–3200, 1680, 1640, 1565, 1455 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (DMSO-d_6), delta: 1,7–1,9 (1H, m), 2,1–2,4 (7H, m), 2,65–3,15 (5H, m), 3,25–3,5 (2H, m), 4,2–5,1 és 5,55–5,65 (6H, m), 6,8–7,4 (8H, m), 9,1–9,3 (1H, m), 8,65 (1H, br s), 10,0 (1H, br s).

6. Kiindulási példa

18,0 g, a jelen példa szerinti kiindulási vegyület 90 ml vízzel készült szuszpenziójához hozzáadunk 65,8 ml 1 normál, vizes nátrium-hidroxid-oldatot. Az így kapott oldatot 37 °C hőmérsékletre melegítjük, és pH-ját 1 normál sósav hozzáadásával 8,0-ra állítjuk. Ezután 90 mg kobalt(II)-klorid-hexahidrátot és 900 mg aciláz enzimet (védjegye: Acylase Amano 15 000) adunk az elegyhez. Ezután a reakcióelegyet éjszakán át 37 °C hőmérsékleten keverjük, és ezalatt pH-ját 1 normál, vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával 7,5-ön tartjuk. Utána a kivált csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk, és megszártjuk. Ily módon 4,75 g, a jelen példa szerinti terméket kapunk, op.: >192 °C.

IR-spektrum (nujol): 3400, 1605, 1584, 1512, 888, 840 cm^{-1} .

30 $^1\text{H-NMR}$ -spektrum ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaOD}$), delta: 2,65–3,15 (2H, m), 3,49 (1H, dd, $J = 7,38 \text{ Hz}, 5,72 \text{ Hz}$), 7,12 (1H, dd, $J = 8,24 \text{ Hz}, 1,70 \text{ Hz}$), 7,36 (1H, d, $J = 1,6 \text{ Hz}$), 7,42 (1H, d, $J = 8,22 \text{ Hz}$).

7. Kiindulási példa

35 4,58 g, a jelen példa szerinti kiindulási vegyület és 7,8 ml metil-jodid 40 ml tetrahidrofuránnal készült, jeges fürdőben lehűtött oldatához nitrogén atmoszférában hozzáadunk 1,87 g nátrium-hidridet. Ezután az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vizet adunk hozzá, és a tetrahidrofuránt ledesztilláljuk. A maradékhoz dietil-étert és vizet adunk, a vizes részt elválasztjuk. A szerves részt vízzel ismét kimossuk, majd a vizes részeket egyesítjük, és 6 normál sósavval pH = 2-re savanyítjuk. A kivált olajat etil-acetátba átrázzuk, a szerves részt vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszártjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Ily módon olaj formájában 4,20 g, a jelen példa szerinti terméket kapunk.

50 IR-spektrum (CHCl_3): 2600, 1700 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3), delta: 1,34 és 1,41 (9H, s), 2,22 (6H, s), 2,69 és 2,76 (3H, s), 2,9–3,3 (2H, m), 4,64 (dd, $J = 10,9 \text{ Hz}$ és $4,5 \text{ Hz}$) és 4,84 (dd, $J = 10,7 \text{ Hz}$ és $5,2 \text{ Hz}$) (összesen 1H); 6,9–7,1 (3H, m), 8,83 (1H, s).

8. Kiindulási példa

A jelen példa szerinti vegyületet az 1. példában leírtához hasonló módon eljárva állítjuk elő, op.: 119,0–121,5 °C.

IR-spektrum (nujol): 3370, 1718, 1690, 1526, 818 cm^{-1}
 $^1\text{H-NMR}$ -spektrum (DMSO- d_6), delta: 1,26, 1,31 (9H, s), 2,70–3,15 (2H, m), 4,00–4,10 (1H, m), 7,10–7,30, 7,45–7,60 (4H, m), 12,70 (1H, br s).

9. Kiindulási példa

5,00 g, a jelen példa szerinti kiindulási vegyület 50 ml diklór-metánnal készült, jeges fürdőben lehűtött oldatához hozzáadunk 2,29 ml trietil-amint és 2,03 ml pivaloil-kloridot. Az elegyet 35 percig ugyanezen a hőmérsékleten keverjük, majd hozzáadunk 1,81 g N-metil-benzil-amint. A kapott oldatot 25 percig jeges hűtés mellett, majd további másfél órán át hűtés nélkül keverjük. Ezután az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékhoz vizet és etil-acetátot adunk. A szerves részt elválasztjuk, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, utána vízzel, ezután 0,5 normál sósavval, és végül vizes nátrium-klorid-oldattal kimossuk. Ezután a szerves részt magnézium-szulfáton megszártjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A kristályos maradékot (7,10 g) diizopropil-éterrel mosuk, a szilárd részeket kiszűrjük, és megszártjuk. Ily módon 5,29 g, a jelen példa szerinti terméket kapunk, op.: 103,0–106 °C.

IR-spektrum (nujol): 3390, 1690, 1638, 814, 730, 710 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (DMSO- d_6), delta: 1,21, 1,32 (9H, s), 2,90, 2,94 (3H, s), 2,70–3,05 (2H, m), 4,40–4,75 (3H, m), 7,05–7,65 (9H, m).

10. Kiindulási példa

A jelen példa szerinti terméket a 2. példában leírt-hoz hasonló módon eljárva állítjuk elő, op.: 126–127 °C.

IR-spektrum (nujol): 1680, 1645 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl₃), delta: 1,05, 1,19, 1,22 és 1,37 (9H, s), 2,18, 2,20 és 2,22 (6H, s), 2,83, 2,85 és 2,89 (6H, s), 2,9–3,25 (2H, m), 4,36–4,75 (2H, m), 4,95–5,03 és 5,30–5,45 (1H, m), 6,85–7,3 (8H, m).

11. Kiindulási példa

2,00 g, a jelen példa szerinti kiindulási vegyület 7,5 ml etil-acetáttal készült, jeges fürdőben lehűtött oldatához hozzáadunk 15 ml 4 normál etil-acetátos sósav-oldatot, a kapott oldatot 35 percig ugyanezen a hőmérsékleten keverjük, majd az oldószert ledesztilláljuk. A maradékhoz diklór-metánt és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk. A szerves részt elválasztjuk, magnézium-szulfáton megszártjuk, és 5 ml térfogatra betöményítjük (1. számú oldat).

Egy másik reakcióedényben 1,06 g Boc-(2S,4R)-Pro(4OH)-OH 15 ml diklór-metánnal készült, jeges fürdőben lehűtött oldatához hozzáadunk 0,70 ml trietil-amint és 0,62 ml pivaloil-kloridot, és az elegyet 15 percig ugyanezen a hőmérsékleten keverjük. A kapott oldathoz hozzáadjuk a fent leírt módon előállított 1. számú oldatot, és az így kapott oldatot 1 órán át jeges fürdőben keverjük, majd éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Ezt követően az oldathoz hozzáadunk 0,23 ml N,N-dimetil-1,3-diamino-propánt, és a

reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékhoz etil-acetátot és vizet adunk. A szerves részt elválasztjuk, majd vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, utána vízzel, ezután 0,5 normál sósavval, majd ismét vízzel, és végül vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves részt magnézium-szulfáton megszártjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Ily módon amorf, szilárd anyag formájában 2,43 g, a jelen példa szerinti terméket kapunk.

IR-spektrum (CHCl₃): 3400–3260, 2960, 2930, 1625 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (DMSO- d_6), delta: 1,19, 1,38 (9H, s), 1,50–2,10 (2H, m), 2,70–3,10 (5H, m), 3,15–3,50 (2H, m), 4,05–5,05 (6H, m), 7,00–7,65 (8H, m), 8,25–8,40 (1H, m).

Tömegspektrum: M⁺: 550.

12. Kiindulási példa

A jelen példa szerinti terméket a 11. példa első felében leírt-hoz hasonló módon eljárva állítjuk elő, op.: 219–221 °C.

IR-spektrum (nujol): 2750, 1650, 1550 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (DMSO- d_6), delta: 2,15 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,5 (6H, m), 2,85–3,0 (1H, m), 3,17–3,35 (1H, m), 3,97 (J = 16,2 Hz) és 4,33 (J = 16,2 Hz), 4,39 (J = 14,7 Hz) és 4,51 (J = 14,7 Hz), (összesen 1H), 4,65 (1H, dd, J = 4,5 Hz, 9,3 Hz), 6,9–7,1 (5H, m), 7,3 (3H, m), 9,5 (2H, br).

13. Kiindulási példa

A jelen példa szerinti terméket a 11. példa második felében leírt-hoz hasonló módon eljárva állítjuk elő.

IR-spektrum (CHCl₃): 3450, 1690, 1660 (sh), 1640 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (DMSO- d_6), delta: 1,09, 1,21, 1,27, 1,28, 1,37 és 1,38 (9H, s), 1,2–1,4, 1,4–1,6, 2,0–2,2 (2H, m), 1,99 és 2,13 (6H, s), 2,6–2,8 (4H, m), 3,0 (3H, m), 3,2–3,45 (3H, m), 4,1–4,7 (4H, m), 5,0 (1H, m), 5,4–5,6 (1H, m), 6,8–7,3 (8H, m).

14. Kiindulási példa

2,20 g, a jelen példa szerinti kiindulási vegyület 7,5 ml etil-acetáttal készült, jeges fürdőben lehűtött oldatához hozzáadunk 15 ml 4 normál etil-acetátos sósav-oldatot, a kapott elegyet 2 órán át ugyanezen a hőmérsékleten keverjük, majd az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot dietil-éterből kristályosítva 1,59 g, a jelen példa szerinti terméket kapunk, op.: 168,0–175,0 °C.

IR-spektrum (nujol): 3270, 1640 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (DMSO- d_6), delta: 1,60–1,90, 2,10–2,40 (2H, m), 2,80, 2,93 (3H, s), 2,70–3,40 (4H, m), 4,05–4,75 (4H, m), 4,85–5,10 (1H, m), 5,50–5,60 (1H, m), 7,00–7,65 (8H, m), 8,30–8,80, 9,60–10,15 (2H, br s), 9,17 (1H, d, J = 8,08 Hz).

15. Kiindulási példa

A jelen példa szerinti terméket az 1. példában leírt-hoz hasonló módon eljárva állítjuk elő.

1)
IR-spektrum (nujol): 3350, 1720, 1690, 1530, 1415, 1240 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (DMSO-d_6), delta: 1,32 (9H, s), 2,25 (3H, s), 2,7–3,0 (2H, m), 3,95–4,1 (1H, m), 6,85–7,15 (4H, m), 12,57 (1H, br s).

Tömegspektrum: $M+1$: 280, M^+ : 279.

2)

IR-spektrum (CHCl_3): 2960, 1720, 1510 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (DMSO-d_6), delta: 1,25, 1,31 (18H, s), 2,65–3,05 (2H, m), 3,95–4,15 (1H, m), 7,00–7,35 (5H, m), 12,58 (1H, br s).

Tömegspektrum: M^+ : 321.

16. Kiindulási példa

A jelen példa szerinti termékeket a 2. példában leírthoz hasonló módon eljárva állítjuk elő.

1)

Op.: 74–77 °C.

IR-spektrum (nujol): 3390, 1691, 1642 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (DMSO-d_6), delta: 1,23, 1,28, 1,35 (9H, s), 2,24, 2,26 (3H, s), 2,65–2,95 (5H, m), 4,30–4,70 (3H, m), 6,90–7,40 (10H, m).

Tömegspektrum: M^+ : 382.

2)

IR-spektrum (CHCl_3): 3310, 2960, 1708, 1640 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (DMSO-d_6), delta: 1,25, 1,33 (18H, s), 2,70–2,90 (5H, m), 4,35–4,65 (3H, m), 6,95–7,40 (10H, m).

Tömegspektrum: M^+ : 424.

17. Kiindulási példa

A jelen példa szerinti termékeket a 3. példában leírthoz hasonló módon eljárva állítjuk elő.

1)

Op.: 135–138 °C.

IR-spektrum (nujol): 3450, 1651, 1610 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (DMSO-d_6), delta: 2,28, 2,31 (3H, s), 2,61, 2,68 (3H, s), 2,85–3,20 (2H, m), 3,90–4,05, 4,35–4,70 (3H, m), 7,05–7,40 (9H, m), 8,48 (3H, s).

2)

IR-spektrum (nujol): 1645, 1580 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (DMSO-d_6), delta: 1,23, 1,29 (9H, s), 2,54 (3H, s), 2,85–3,20 (2H, m), 4,25–4,65 (3H, m), 7,05–7,40 (9H, m), 8,47 (3H, br s).

18. Kiindulási példa

A jelen példa szerinti termékeket a 4. példában leírthoz hasonló módon eljárva állítjuk elő.

1)

IR-spektrum (CHCl_3): 3320, 2900, 1680, 1640 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (DMSO-d_6), delta: 1,25, 1,39 (9H, s), 1,55–2,10 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,77, 2,85 (3H, s), 2,65–3,10 (2H, m), 3,15–3,50 (2H, m), 4,05–5,05 (6H, m), 6,90–7,35 (9H, m), 8,25–8,40 (1H, m).

Tömegspektrum: M^+ : 495.

2)

IR-spektrum (CHCl_3): 3420, 3320, 2970, 1690–1630 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (DMSO-d_6), delta: 1,24, 1,39 (18H, s), 1,55–2,05 (2H, m), 2,65–3,05 (5H, m), 3,15–3,45 (2H, m), 4,05–5,00 (6H, m), 6,95–7,35 (9H, m), 8,25–8,35 (1H, m).

5 Tömegspektrum: M^+ : 537.

19. Kiindulási példa

3,00 g, a jelen példa szerinti kiindulási vegyület 12 ml diklór-metánnal készült, jeges fűrdőben lehűtött oldatához hozzáadunk 12 ml 4 normál etil-acetátos sósav-oldatot, és az elegyet másfél órán át ugyanezen a hőmérsékleten keverjük. Utána az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük. A csapadékot kiszűrjük, dietil-éterrel kimossuk, és csökkentett nyomáson megszártjuk. Ily módon 2,81 g, a jelen példa szerinti terméket kapunk.

IR-spektrum (nujol): 3350–3200, 1641, 1566, 1548 cm^{-1} .

20 $^1\text{H-NMR}$ -spektrum (DMSO-d_6), delta: 1,65–1,90, 2,20–2,40 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,76, 2,84 (3H, s), 2,70–3,45 (4H, m), 4,20–4,60 (4H, m), 4,80–5,05 (1H, m), 5,55 (1H, brs), 6,95–7,40 (9H, m), 8,59 (1H, br s), 9,15 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 10,04 (1H, brs).

25

20. Kiindulási példa

A jelen példa szerinti terméket a 19. példában leírthoz hasonló módon eljárva állítjuk elő.

30 IR-spektrum (nujol): 3350–3200, 1675, 1640, 1561, 1541 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (DMSO-d_6), delta: 1,25, 1,26 (9H, s), 1,70–1,95, 2,20–2,40 (2H, m), 2,75–2,80 (3H, s), 2,80–3,40 (4H, m), 4,20–4,65 (4H, m), 4,80–5,00 (1H, m), 5,57 (1H, br s), 7,00–7,40 (9H, m), 8,61 (1H, br s), 9,16 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 10,01 (1H, br s).

35

1. példa

2,42 g, a jelen példa szerinti kiindulási vegyületet feloldjuk 15 ml etil-acetátban, és az oldatot jeges fűrdőben lehűtjük. Utána hozzáadunk 30 ml 4 normál etil-acetátos sósav-oldatot, és az elegyet 40 percig ugyanezen a hőmérsékleten keverjük. Ezt követően az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot feloldjuk 50 ml diklór-metánban. Az oldatot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, és a szerves részt elválasztjuk. A vizes részt diklór-metánnal ismét kirázzuk, a szerves részeket egyesítjük, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, és magnézium-szulfáton megszártjuk. A szárítószer kiszűrése után a jelen példa szerinti kiindulási vegyületből leszármatott, védőcsoportot már nem tartalmazó amin oldatát kapjuk, amelynek koncentrációja 0,0826 mmól/g. Ennek az oldatnak egy 24 ml térfogatú részletét hozzáadjuk 537 mg 1-(N,N-dimetil-amino-etil)-indol-3-karbonsav és 270 mg 1-hidroxi-benzotriazol 15 ml dimetil-formammal készült oldatához, a kapott elegyet jeges fűrdőben lehűtjük, és 420 mg 1-etil-3-(3'-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidrokloridot adunk hozzá. A re-

60

akcióelegyet másfél órán át ugyanezen a hőmérsékleten, majd további 6 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően hozzáadunk 0,14 ml trietil-amint, és az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Másnap az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot 5 ml vízzel és nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal hígítjuk. Utána diklór-metánnal kétszer kirázzuk, az egyesített szerves részeket telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszártjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot egy 25 g szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként 2%-tól 5%-ig növekvő mennyiségű metanolt tartalmazó kloroformot használunk. A főterméket tartalmazó frakciókról az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot (0,25 g) feloldjuk 9 ml tetrahydrofuranban. Az oldatot jeges fürdőben lehűtjük, hozzáadunk 0,20 ml 4 normál etil-acetátos sósav-oldatot, majd az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük, a szilárd terméket kiszűrjük, és megszártjuk. Ily módon 0,23 g, a jelen példa szerinti terméket kapunk.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆), delta: 1,5–2,0 (2H, m), 2,14 (6H, s), 2,7–2,9 (9H, m), 3,12 és 3,16 (3H, s), 3,6–4,0 (4H, m), 4,3–4,6 (3H, m), 4,73 (2H, br, s), 5,1 (1H, m), 5,5 (1H, m), 6,87–7,3 (10H, m), 7,7 (1H, m), 8,05 (2H, m), 10,91 (1H, br s).

Tömegspektrum: M⁺: 517.

2. példa

0,15 g benzofuran-2-karbonsav, 0,45 g, a jelen példa szerinti kiindulási vegyület és 0,12 g 1-hidroxi-benzotriazol 9 ml diklór-metánnal készült, jeges fürdőben lehűtött elegyéhez hozzáadunk 0,17 ml 1-etil-3-(3'-dimetil-amino-propil)-karbodiimidet. A kapott oldatot félórán át ugyanezen a hőmérsékleten, majd éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Másnap hozzáadunk 0,05 ml N,N-dimetil-1,3-diamino-propánt, és az elegyet további 2 órán át keverjük. Utána az oldószert ledesztilláljuk; a maradékot vízzel hígítjuk, és etil-acetáttal kirázzuk. A szerves részt először telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, utána vízzel, ezután 0,5 normál sósavval, és végül telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszártjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A kapott nyersterméket egy 20 g szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként 1%-tól 2,5%-ig növekvő mennyiségű metanolt tartalmazó kloroformot használunk. A kívánt terméket tartalmazó frakciókról az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot diizopropil-éterrel eldörzsöljük. Ily módon 0,40 g, a jelen példa szerinti terméket kapunk.

IR-spektrum (nujol): 3300, 1630, 1565 cm⁻¹.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆), delta: 1,85–2,15 (2H, m), 2,15–3,10 (2H, m), 2,76, 2,77 és 2,89 (3H, s), 3,60–5,20 (8H, m), 6,85–7,80 (13H, m), 8,50–8,80 (1H, m).

Tömegspektrum: M⁺: 594.

3. példa

0,31 g benzofuran-2-karbonsav és 0,26 g 1-hidroxi-benzotriazol 10 ml diklór-metánnal készült szuszpenzióhoz szobahőmérsékleten hozzáadunk 0,37 g 1-etil-

3-(3'-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidrokloridot. A kapott oldatot 30 percig keverjük, és ezalatt egy másik reakcióedényben, jeges hűtés mellett elkészítjük 1,0 g, a jelen példa szerinti kiindulási vegyület és 0,29 ml trietil-amin 10 ml diklór-metánnal készült oldatát. E két elegyet szobahőmérsékleten összekeverjük, majd a kapott reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Másnap az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot vízzel hígítjuk, és etil-acetáttal kirázzuk. A szerves részt először nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, utána vízzel, ezután 1 normál sósavval, és végül telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszártjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A kapott nyersterméket egy 54 g szilikagéllal töltött oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 50:1-től 20:1-ig változó arányú elegyét használjuk. A tisztított terméket etil-acetát és diizopropil-éter elegyéből átkristályosítva 0,77 g, a jelen példa szerinti terméket kapunk, op.: 137–139 °C.

IR-spektrum (nujol): 3400, 3250, 3100, 1630, 1570, 1420 cm⁻¹.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆), delta: 1,7–1,9 (1H, m), négy szingulett: 2,05, 2,10, 2,11 és 2,17 (6H), 2,2–2,4 (1H, m), négy szingulett: 2,60, 2,64, 2,73 és 2,79 (3H), 2,8–3,5 (2H, m), 3,6–4,1 (2H, m), 4,3–5,2 (6H, m), 6,6–7,8 (14H, m), 8,54 és 8,73 (1H, d, J = 8 Hz).

Tömegspektrum: M⁺: 553.

4. példa

A jelen példa szerinti termékeket a 23. példában leírtához hasonló módon eljárva állítjuk elő.

1)

IR-spektrum (nujol): 3300, 1625, 1560 cm⁻¹.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆), delta: 1,70–2,20 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,20–3,10 (5H, m), 3,50–5,25 (8H, m), 6,70–7,90 (14H, m), 8,45–8,80 (1H, m).

Tömegspektrum: M⁺: 539.

2)

IR-spektrum (nujol): 3280, 1620, 1560, 1508 cm⁻¹.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆), delta: 1,21, 1,22, 1,24 (9H, s), 1,60–2,45 (2H, m), 2,58, 2,72, 2,77 (3H, s), 2,75–3,10 (2H, m), 3,60–3,70, 3,75–4,10, 4,20–5,25 (8H, m), 6,75–7,85 (14H, m), 8,45–8,80 (1H, m).

Tömegspektrum: M⁺: 581.

3)

Op.: 171–173 °C.

IR-spektrum (nujol): 3400, 3250, 1667, 1630, 1561 cm⁻¹.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆), delta: 1,70–2,35 (2H, m), 2,12, 2,17 (6H, s), 2,60, 2,73, 2,79 (3H, s), 2,65–3,10 (2H, m), 3,60–5,20 (8H, m), 6,50–8,10 (13H, m), 8,50–8,85 (1H, m).

Tömegspektrum: M⁺: 569.

5. példa

3,20 g, a jelen példa szerinti kiindulási vegyület 32 ml diklór-metánnal készült, jeges fürdőben lehűtött oldatához hozzáadunk 1,61 ml trietil-amint. A kapott

oldathoz hozzáadjuk 0,45 ml mezil-klorid 5 ml diklórmetánnal készült oldatát, és eközben az elegy hőmérsékletét 6 °C alatt tartjuk. A reakcióelegyet 3 órán át keverjük, majd hozzáadunk 1,6l ml trietil-amint, és hozzácsepegtetjük 0,45 ml mezil-klorid 5 ml diklórmetánnal készült oldatát. Ezt követően az elegyet további félórán át keverjük, majd vízzel mossuk, magnézium-szulfáton megszártjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Ily módon amorf, szilárd anyag formájában 3,6l g, a jelen példa szerinti terméket kapunk.

IR-spektrum (CHCl₃): 3300, 1680, 1630, 1175 cm⁻¹.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆), delta: 1,9–2,3 (2H, m), 2,10, 2,12 és 2,17 (6H, s), 2,64, 2,74, 2,78 (3H, 3s), 2,6–2,3 (2H, m), 3,26 és 3,30 (3H, s), 3,8–5,0 (5H, m), 5,1–5,4 (2H, m), 6,5–7,8 (13H, m), 8,67 és 8,81 (1H, 2d, J = 8 Hz).

6. példa

3,60 g, a jelen példa szerinti kiindulási vegyület 18 ml dimetil-szulfoxiddal készült oldatához hozzáadunk 0,74 g nátrium-azidot, és az oldatot 16,5 órán át 70 °C hőmérsékleten melegítjük. Utána lehűtjük, 100 ml etil-acetátot adunk hozzá, majd háromszor vízzel, és teltett, vizes nátrium-klorid-oldattal kimossuk. A szerves részt magnézium-szulfáton megszártjuk, és betöményítjük. Ily módon a közütermék körülbelül 50 ml térfogatú, betöményített oldatát kapjuk. Ehhez az oldathoz hozzáadunk 1,49 g trifenil-foszfint, és az elegyet 2 órán át 50 °C hőmérsékleten melegítjük. Ezt követően 0,31 ml vizet adunk hozzá, és az elegyet 4,5 órán át 65 °C hőmérsékleten melegítjük. A kivált csapadékot kiszűrjük, majd egy 150 g szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként kloroform és metanol 20:1-től 5:1-ig változó arányú elegyét használjuk. A főterméket tartalmazó frakciókról az oldószert ledesztilláljuk, így módon 1,97 g, a jelen példa szerinti terméket kapunk.

0,43 g, a jelen példa szerinti kiindulási vegyületet melegítés közben feloldunk etanolban. Utána jeges fűrdőben lehűtve hozzáadunk 0,21 ml 4 normál 1,4-dioxános sósav-oldatot, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot diizopropil-éterrel eldörzsöljük, a szilárd részeket kiszűrjük, és megszártjuk.

Ily módon 0,40 g, a jelen példa szerinti terméket kapunk, op.: 130 °C (bomlik).

IR-spektrum (nujol): 3450, 3250, 1625, 1565 cm⁻¹.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆), delta: 1,6–2,2 (2H, m), 2,10, 2,13 és 2,18 (6H, 3s), 2,66 és 2,76 (3H, 2s), 2,6–3,0 (2H, m), 3,7–5,3 (7H, m), 6,6–7,9 (13H, m), 8,39 (2H, m), (3H, s), 9,04 (1H, m).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű, ahol

R¹ jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport,

R² jelentése rövidszénláncú alkilcsoport vagy halogénatom,

R³ jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport vagy halogénatom,

R⁴ jelentése rövidszénláncú alkilcsoport,

R⁵ jelentése arilcsoporttal helyettesített rövidszénláncú alkilcsoport,

R⁶ jelentése aminocsoport vagy adott esetben helyettesített hidroxilcsoport, és

X jelentése oxigénatom, kénatom vagy N–R⁷ általános képletű csoport, ahol

R⁷ jelentése N,N-di(rövidszénláncú alkil)-aminocsoporttal helyettesített rövidszénláncú alkilcsoport,

10 vegyületek és ezek gyógyászatiilag elfogadható sói.

2. Az 1. igénypont szerinti, olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol

R⁵ jelentése egy, két vagy három fenilcsoporttal helyettesített rövidszénláncú alkilcsoport, és

R⁶ jelentése aminocsoport vagy hidroxilcsoport.

3. A 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, például az

1-(2-dimetil-amino-etil)-indol-3-il-CO-(2S,4R)-

20 Pro(4OH)-Me Phe(3,4-diMe)-N(Me)-Bzl·HCl,

benzofurán-2-il-CO-(2S,4R)-Pro(4OH)-Phe(3,4-diCl)-N(Me)-Bzl,

benzofurán-2-il-CO-(2S,4R)-Pro(4OH)-Phe(3,4-

diMe)-N(Me)-Bzl.

4. Eljárás az (I) általános képletű, ahol

R¹ jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport,

R² jelentése rövidszénláncú alkilcsoport vagy halogénatom,

30 R³ jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport vagy halogénatom,

R⁴ jelentése rövidszénláncú alkilcsoport,

R⁵ jelentése arilcsoporttal helyettesített rövidszénláncú alkilcsoport,

35 R⁶ jelentése aminocsoport vagy adott esetben helyettesített hidroxilcsoport, és

X jelentése oxigénatom, kénatom vagy N–R⁷ általános képletű csoport, ahol

R⁷ jelentése N,N-di(rövidszénláncú alkil)-aminocsoporttal helyettesített rövidszénláncú alkilcsoport,

vegyületek és ezek gyógyászatiilag elfogadható sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely (II) általános képletű, ahol

45 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ és R⁶ jelentése a fenti, vegyületet, ennek az aminocsoporton aktivált, reakcióképes származékát vagy sóját egy III) általános képletű, ahol

X jelentése a fenti,

50 vegyülettel, ennek a karboxilcsoporton aktivált, reakcióképes származékával vagy sójával reagáltatjuk.

5. Gyógyászati készítmény, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként valamely, az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmaz, egy gyógyászatiilag elfogadható vivőanyag vagy töltőanyag kíséretében.

6. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypontban meghatározott (I) általános képletű vegyületet egy gyógyászatiilag elfogadható vivőanyaggal vagy töltőanyag-

gal összekeverve valamely alkalmas gyógyszerformává alakítottunk.

7. Valamely, az 1. igénypont szerinti, (I) általános képletű, gyógyszerként használható vegyület.

8. Valamely, az 1. igénypont szerinti, (I) általános képletű, tachikinin antagonistaként használható vegyület.

9. Valamely, az 1. igénypont szerinti, (I) általános képletű, P-anyag antagonistaként használható vegyület.

10. Eljárás valamely, az 1. igénypont szerinti, (I) általános képletű vegyület azon alkalmazására, amelynek során a tachikininek által mediált betegségek kezelésére szolgáló gyógyszert készítettünk.

11. Valamely, az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmazó anyag vagy készítmény

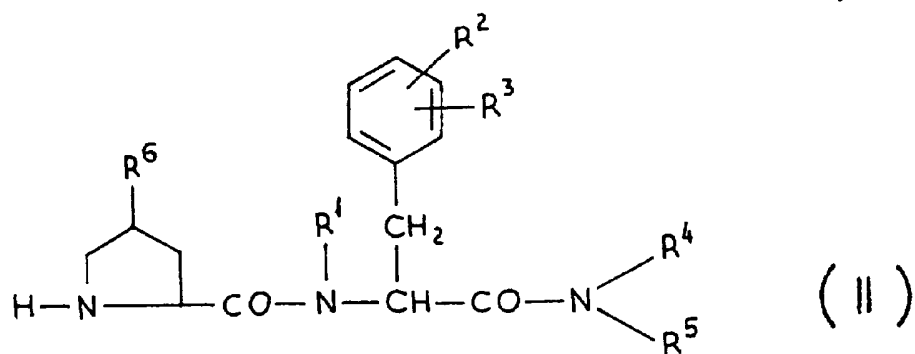
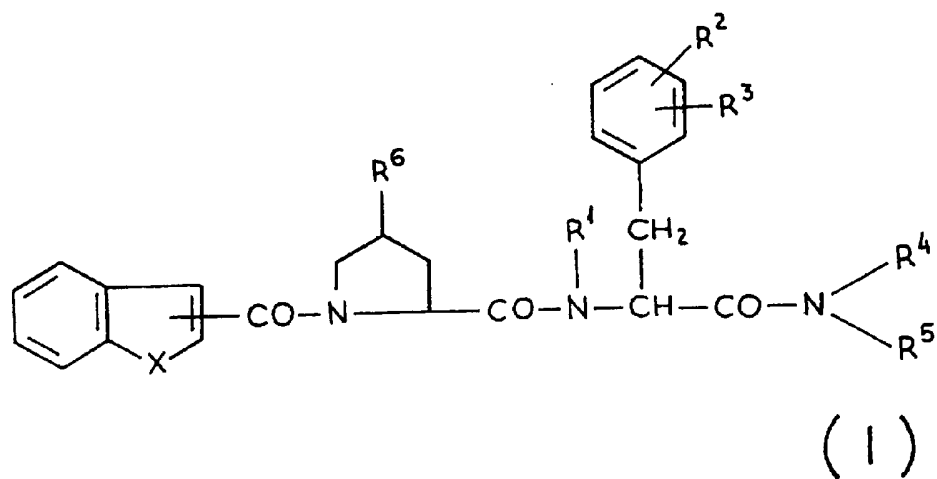
alkalmazása tachikininek által közvetített betegségek kezelésére szolgáló eljárásban, amelynek során az említett anyagot vagy készítményt embernek vagy állatnak adjuk be.

12. Valamely új vegyület, aminőt lényegében itt leírtunk.

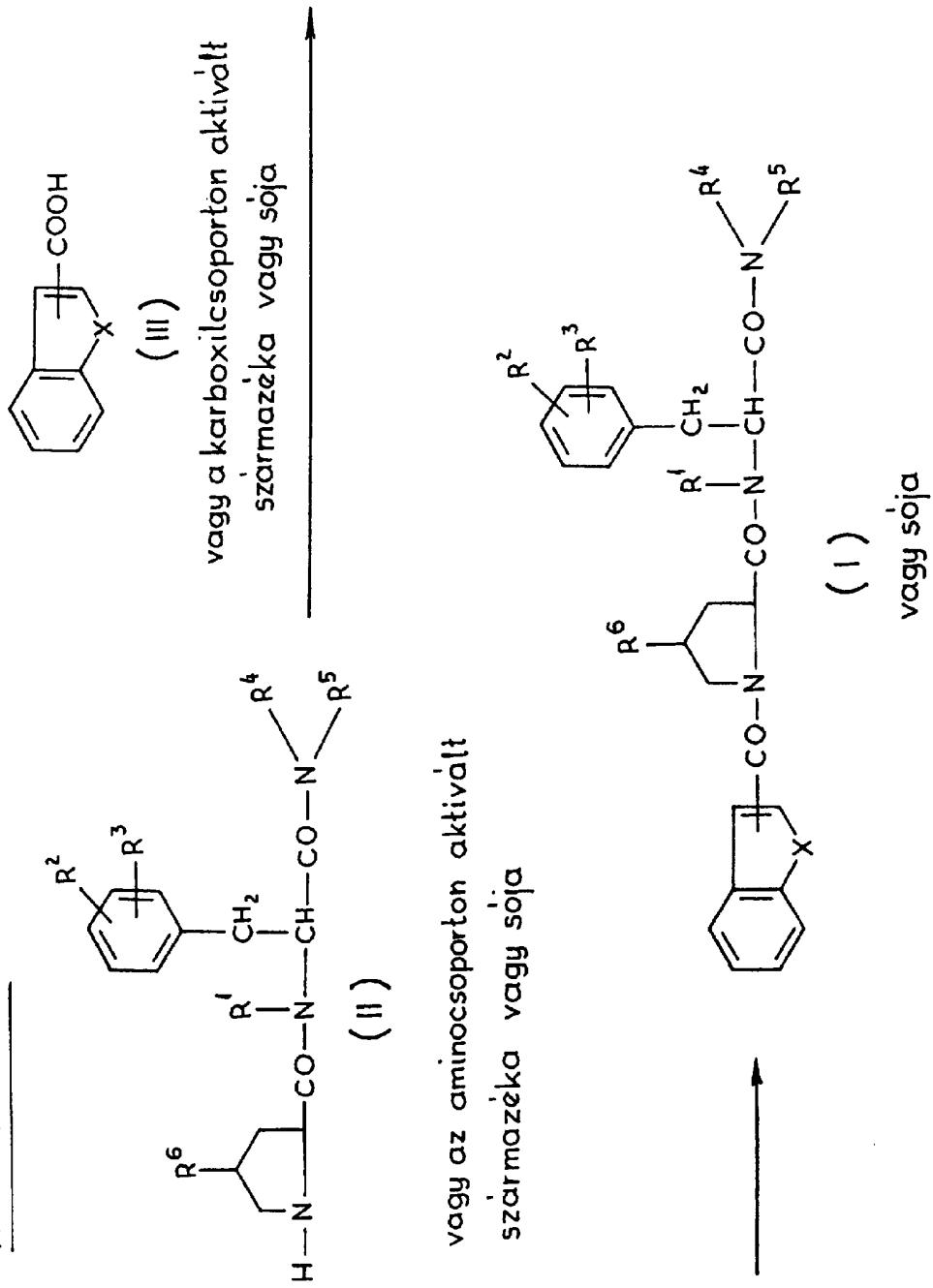
13. Valamely találmány szerinti vegyület előállítására szolgáló olyan új eljárás, aminőt itt lényegében leírtunk.

14. Új gyógyászati készítmény, aminőt itt lényegében leírtunk.

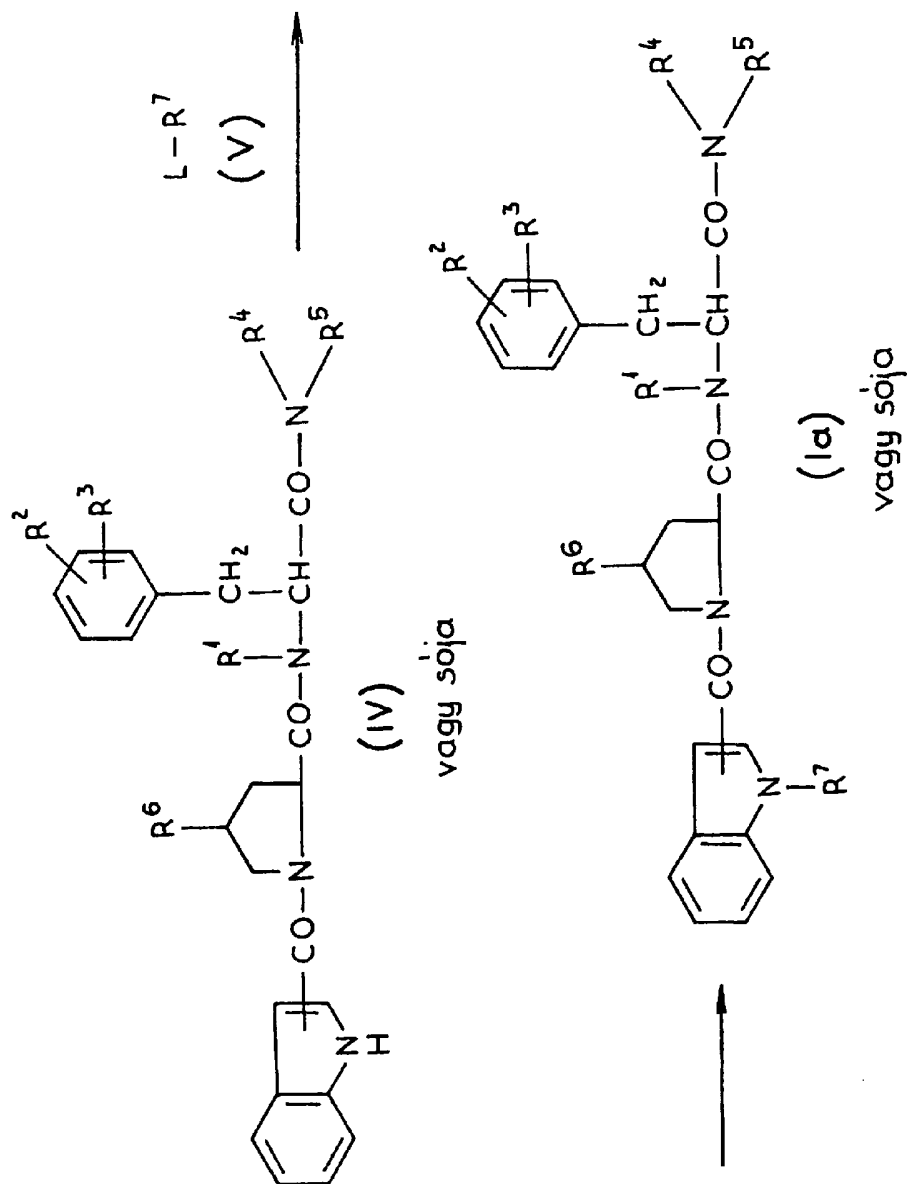
15. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek olyan új alkalmazása, aminőt itt lényegében leírtunk.



A-reakcióvázlat



B-reakcióvázlat



D-reakcióvázlat

