

1041/95

30194
71617

Peptid-boronsavszármazékok, eljárás előállításukra és
gyógyászati alkalmazásuk

SYNTHELABO, Le Plessis-Robinson, FR

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

A bejelentés napja: 1995. 04. 11.

Elsőbbsége: 1994. 04. 12. (94-04288) FR

K I V O N A T

- (I) általános képletű vegyületek, ahol
- R jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú
1-4 szénatomos alkilcsoport, egyenes vagy elágazó szén-
láncú -CO(1-4 szénatomos)-alkil-csoport vagy egyenes vagy
elágazó szénláncú -CO₂(1-4 szénatomos)-alkil-csoport,
- R¹ jelentése fenilcsoport vagy ciklohexilcsoport,
- R² jelentése egy (1) általános képletű vagy egy (2) általá-
nos képletű csoport, ahol
- R⁵ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-
csoport, és
- R³ és R⁴ jelentése külön-külön hidrogénatom vagy együttesen
egy dihidroxilezett vegyületből származó maradék,
valamint gyógyászatilag alkalmazható savakkal és bázisokkal
alkotott addíciós sóik.

A találmány vonatkozik a vegyületek előállítására szol-
gáló eljárásra és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmé-
nyekre is.

SN-

Jell. ábr.: (I), (1), (2)

1041/95

30134

Képviselő:

DANUBIA Kft.

Peptid-boronsavszármazékok, eljárás előállításukra és
gyógyászati alkalmazásuk

SYNTHELABO, Le Plessis-Robinson, FR

Feltalálók:

MALLART Sergio, Orsay, FR,

LASSALLE Gilbert, Clamart, FR,

PURCELL Thomas Andrew, Montfort L'Amaury,

MULLER Jean Claude, Morsang Sur Orge, FR

A bejelentés napja: 1995. 04. 11.

Elsőbbsége: 1994. 04. 12. (94-04288) FR

81195-3708 BÉ/Pk

A találmány tárgya peptid-boronsavszármazékok, eljárás előállításukra és gyógyászati alkalmazásuk.

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

R jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú
1-4 szénatomos alkilcsoport, egyenes vagy elágazó szén-
láncú -CO(1-4 szénatomos)-alkil-csoport vagy egyenes vagy
elágazó szénláncú -CO₂(1-4 szénatomos)-alkil-csoport,

R¹ jelentése fenilcsoport vagy ciklohexilcsoport,

R² jelentése egy (1) általános képletű vagy egy (2) általá-
nos képletű csoport, ahol

R⁵ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-
csoport, és

R³ és R⁴ jelentése külön-külön hidrogénatom vagy együttesen
egy dihidroxilezett vegyületből származó maradék, például
bután-2,3-diol, 2,3-dimetil-bután-2,3-diol vagy
(1 α ,3 α ,5 α)-2,6,6-trimetil-biciklo[3.1.1]heptán-2,3-diol
[(+)- α -pinándiol].

Az R³ és R⁴ szubsztituens definíciójától függően a talál-
mány szerinti vegyületek három vagy hét aszimmetriacentrumot
tartalmaznak. A találmány szerinti vegyületek előfordulhatnak
tiszta optikai vagy geometriai izomer alakban vagy ezek keve-
réke formájában. Az említett formák ugyancsak a találmány
körébe tartoznak.

A találmány szerint a három aszimmetriacentrumot tartal-
mazó vegyületek közül előnyösek a [2(R)] konfigurációjú D-
-alanil-L-prolin-amid származékok, a hét aszimmetriacentrumot
tartalmazó vegyületek közül pedig a [3aS, [2(R), 3a α , 4B,

7aα]] konfigurációjú D-alanil-N-[(4,6-metán-1,3,2-benzodioxaborol-2-il)-metil]-L-prolin-amid-származékok.

A találmány szerinti vegyületek előfordulhatnak szabad bázis vagy gyógyászatilag alkalmazható savakkal és bázisokkal képzett addíciós só formájában. Ez utóbbiak ugyancsak a találmány körébe tartoznak.

A találmány szerinti vegyületek közül előnyösek azok, amelyek képletében R^2 jelentése (2) általános képletű csoport, amelyben R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

Ezek közül is különösen előnyösek azok, ahol R jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoport, R^1 jelentése fenilcsoport, és R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom.

Végül a legelőnyösebb vegyület a (R)-[1-[(D-fenil-alanil-L-prolil)-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-butil-boronsav és gyógyászatilag alkalmazható savakkal és bázisokkal alkotott addíciós sói.

Azokat a találmány szerinti vegyületeket, amelyek képletében R^2 jelentése (1) általános képletű csoport, az 1. reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő.

Úgy járunk el, hogy egy (II) általános képletű tripeptid-boronsav-származékot - ahol R^1 jelentése a fenti, R^3 és R^4 együttesen egy dihidroxilezett vegyületből képlett maradványt alkot, amelyek jelentése a fenti, R^6 jelentése hidrogénatom, amikor R^7 egyenes vagy elágazó szénláncú -CO(1-4 szénatomos)-alkil-csoportot jelent, vagy R^6 jelentése egyenes vagy elágazó

szénláncú -CO_2 (1-4 szénatomos)-alkil-csoport, amikor R^7 hidrogénatomot vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent -, egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, (ahol R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport), oldószerben, például dioxánban, és így az (Ia) általános képletű vegyületet állítjuk elő. Ezután ha egy (Ib) általános képletű vegyületet kívánunk előállítani, ahol R , R^1 és R^5 jelentése a fenti, a kapott (Ia) általános képletű vegyületet sósavval vagy bór-trikloriddal reagáltatjuk.

Azokat a találmány szerinti vegyületeket, ahol R^2 jelentése (2) általános képletű csoport, amelyben R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, a 2. reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő. Úgy járunk el, hogy a (IV) képletű $[\text{3aS}-(\text{3a}\alpha, \text{4}\beta, \text{6}\beta, \text{7a}\alpha)]\text{-2-(3-bróm-propil)-3a,5,5-trimetil-hexahidro-4,6-metán-1,3,2-benzodioxaborolt nátrium-jodiddal}$ reagáltatjuk oldószerben, például acetonban, majd a kapott (V) képletű $[\text{3aS}-(\text{3a}\alpha, \text{4}\beta, \text{6}\beta, \text{7a}\alpha)]\text{-2-(3-jód-propil)-3a,5,5-trimetil-hexahidro-4,6-metán-1,3,2-benzodioxaborolt}$ egy (VI) általános képletű vegyülettel kondenzációs reakcióban reagáltatjuk - a képletben R^5 jelentése a fenti -, és így a (VII) általános képletű vegyületet állítjuk elő. A reakciót oldószerben, például tetrahydrofuranban végezzük -78 és $+20$ °C közötti hőmérsékleten. Ezután a Mattheson, Organometallics, (1984), 3, 614 irodalmi helyen ismertetett eljárással analóg módon a (VII) általános képletű vegyületet diklór-metil-lítiummal reagáltatjuk cink-klorid jelenlétében oldószerben, például tetrahydrofuranban -100 és $+20$ °C közötti hőmérsékle-

ten, majd a kapott (VIII) általános képletű vegyületet lítium-bisz(trimetil-szilil)-amiddel reagáltatjuk. A reakciót oldószerben, például tetrahidrofuránban végezzük -78 és $+20$ °C közötti hőmérsékleten. A kapott vegyületet sósavval reagáltatjuk oldószerben, például dioxánban, és így a (IX) általános képletű hidrokloridot kapjuk, ezt hidrolizálva a (X) általános képletű (R)- α -amino-bután-boronsav-dihidrokloridhoz jutunk, amelyet egy (XI) általános képletű diollal reagáltatunk, ahol R^3 és R^4 együttesen egy az előzőekben definiált dihidroxil-származékból képzett maradékot jelent, és így a (XII) általános képletű hidrokloridhoz jutunk. Ezután egy (XII) általános képletű vegyületet egy (XIII) általános képletű dipeptid aktívált formájában reagáltatunk - ahol R^1 jelentése a fenti, R^6 jelentése hidrogénatom, amikor R^7 egyenes vagy elágazó szénláncú $-\text{CO}(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkil-csoportot jelent, vagy R^6 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú $-\text{CO}_2(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkil-csoport, amikor R^7 hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportot jelent, és X jelentése pirrolidin-1-il-2,5-dion-, vagy 2-metil-propil-oxikarbonil-csoport, majd a kapott vegyületet sósavval reagáltatjuk, majd amennyiben egy (Id) általános képletű vegyületet kívánunk előállítani, ahol R, R^1 és R^5 jelentése a fenti, a kapott (Ic) általános képletű vegyületet sósavval vagy bórtrikloriddal reagáltatjuk.

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

Így például a (II) általános képletű tripeptidek a

0293881. számú közzétett európai szabadalmi bejelentésből ismertek.

Az N-acetil-D-fenil-alanil-L-prolin, a [3aS, [2(R), 3a α , 4 β , 6 β , 7a α]]-N-acetil-D-fenil-alanil-N-[(4-bróm-1-(3a,5,5-trimetil-hexahidro-4,6-metán-1,3,2-benzodioxaborol-2-il)-butil]-L-prolin-amid és az 1-[N-[(1,1-dimetil-etoxi]-D-fenil-alanil]-L-prolin a Kettner és munkatársai, J. Biol. Chem. (1990), 265, 18289 irodalmi helyről ismert.

A [3aS, 3a α , 4 β , 6 β , 7a α]]-2-(3-bróm-propil)-3a,5,5-trimetil-hexahidro-4,6-metán-1,3,2-benzodioxaborol ugyancsak a 0293881. számú európai szabadalmi leírásból ismert.

A 2-[(1,1-dimetil-etil)-dimetil-szilil]-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-szulfonamid a Ngochindo, J. Chem. Soc. Perkin Trans. (1990), 1, 1645 irodalmi helyről ismert.

A (II) általános képletű vegyületek előállítását az FR 94-04287. számú francia szabadalmi bejelentésben ismertették.

Az olyan (XIII) általános képletű vegyületeket, ahol R⁶ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú -CO₂(1-4 szénatomos)-alkil-csoport és R⁷ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoport, a megfelelő olyan (XIII) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő, ahol R⁷ jelentése hidrogénatom, a Bajusz J., Med. Chem., (1990), 33, 1729-1735 irodalmi helyen ismertetett eljárással analóg módon.

A következőkben néhány találmány szerinti vegyület előállítását példákkal illusztráljuk.

Az elemanalízis, az IR és NMR spektrum igazolja a kapott vegyületek szerkezetét.

A vegyületek száma megfelel a későbbi táblázatban kapott

számnak.

A zárójelben lévő arány a sav:bázis mólarány.

1. példa (1. számú vegyület)

[3aS-[2(R), 3a α , 4 β , 6 β , 7a α]]-N-acetil-D-fenil-alanin-N-[4-(1H-imidazol-1-il)-1-(3a,5,5-trimetil-hexahidro-4,6-metán-1,3,2-benzodioxaborol-2-il)-butil]-L-prolin-amid-hidroklorid
(1:1)

1.1. [3aS-[2(R), 3a α , 4 β , 6 β , 7a α]]-N-acetil-D-fenil-alanin-N-[4-(1H-imidazol-1-il)-1-(3a,5,5-trimetil-hexahidro-4,6-metán-1,3,2-benzodioxaborol-2-il)-butil]-L-prolin-amid

3 g (4,8 mól) [3aS-[2(R), 3a α , 4 β , 6 β , 7a α]]-N-acetil-D-fenil-alanin-N-[4-(1H-imidazol-1-il)-1-(3a,5,5-trimetil-hexahidro-4,6-metán-1,3,2-benzodioxaborol-2-il)-butil]-L-prolin-amidot és 0,902 g (9,6 mmól) 1H-imidazolt feloldunk 10 ml dioxánban. Az elegyet 80 °C-on 6 órán keresztül melegítjük, majd az oldószert vákuumban lepároljuk. A maradékot 50 ml diklórmetánnal felvesszük, a szerves fázist 5 %-os vizes nátriumhidrogén-karbonáttal, majd telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként metanol/diklór-metán 5:95 térfogatarányú elegyét használjuk. 1,2 g terméket kapunk olaj formájában. Kitermelés: 41 %. $[\alpha]_D^{20} = -77,5^\circ$ (c=1,5; kloroform).

1.2. [3aS-[2(R), 3a α , 4 β , 6 β , 7a α]]-N-acetil-D-fenil-alanin-N-[4-(1H-imidazol-1-il)-1-(3a,5,5-trimetil-hexahidro-4,6-metán-1,3,2-benzodioxaborol-2-il)-butil]-L-prolin-amid-hidroklorid (1:1)

3 ml kloroformban feloldunk 1,2 g (1,97 mmól) [3aS-[2(R), 3a α , 4 β , 6 β , 7a α]]-N-acetil-D-fenil-alanin-N-[4-(1H-imidazol-1-il)-1-(3a,5,5-trimetil-hexahidro-4,6-metán-1,3,2-benzodioxaborol-2-il)-butil]-L-prolin-amidot és az oldatot 0 °C-ra lehűtjük. Hozzáadunk 20 ml 0,1 n izopropanollal készített só-savoldatot, majd az elegyet 0 °C-on 15 percig keverjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot foszfor-pentoxid felett szárítjuk és dietil-éterrel eldörzsöljük. 1 g terméket kapunk amorf szilárd anyag formájában. O.p.: 99 °C. Kitermelés: 78 %. $[\alpha]_D^{20} = -90,4^\circ$ (c=1,1; kloroform).

2. példa (2. számú vegyület)

(R)-N-acetil-D-fenilalanil-N-[1-bór-4-(1H-imidazol-1-il)-butil]-L-prolin-amid-hidroklorid (1:1)

6 ml vízmentes diklór-metánban feloldunk 700 mg (1,2 mmól) [3aS-[2(R), 3a α , 4 β , 6 β , 7a α]]-N-acetil-D-fenil-alanin-N-[4-(1H-imidazol-1-il)-1-(3a,5,5-trimetil-hexahidro-4,6-metán-1,3,2-benzodioxaborol-2-il)-butil]-L-prolin-amid-hidrokloridot. Az oldatot -78 °C-ra lehűtjük, majd cseppenként 15 perc alatt hozzáadunk 5 ml (5 mmól) 1 mólos diklór-metánnal készített bór-triklorid oldatot. Az elegyet 15 percig -78 °C-on, majd 45 percig 0 °C-on keverjük, majd lassan hozzáadunk 15

ml vizet. Az oldatot 30 percig 0 °C-on keverjük, majd 10 %-os ecetsavoldatot adunk hozzá. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist háromszor 10 ml dietil-éterrel extraháljuk, majd szárazra pároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással Biogel P2-n tisztítjuk. Eluensként 10 %-os ecetsavat használunk. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, bepároljuk és a maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük. Fehér port kapunk, amelyet 2 ml vízzel hígítunk. A kapott oldatot oszlopkromatográfiás eljárással Biorad AG 1W8 (OH⁻ alak)-on tisztítjuk, eluensként vizet és 1 n sósavoldatot használunk. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, bepároljuk és a maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük. 50 mg kívánt terméket kapunk.

O.p.: 168-175 °C (bomlik). Kitermelés: 10 %.

$[\alpha]_D^{20} = -118,5^\circ$ (c = 0,6, víz).

3. példa (3. számú vegyület)

[3aS-[2(R), 3aα, 4β, 6β, 7aα]]-N-acetil-D-fenil-alanin-N-[4-(1H-imidazol-4(5)-il)-1-(3a,5,5-trimetil-hexahidro-4,6-metán-1,3,2-benzodioxaborol-2-il)-butil]-L-prolin-amid-hidroklorid (1:1)

3.1. [3aS-[2(R), 3aα, 4β, 6β, 7aα]]-α-(3a,5,5-trimetil-hexahidro-4,6-metán-1,3,2-benzodioxaborol-2-il)-1H-imidazol-4(5)-bután-amid-hidroklorid (2:1)

3.1.1. [3aS-[2(R), 3aα, 4β, 6β, 7aα]]-2-(3-jód-propil)-
-(3a,5,5-trimetil-hexahidro-4,6-metán-1,3,2-benzodioxaborol

37 g (122 mmól) [3aS-(3a α , 4 β , 6 β , 7a α)]-2-(3-bróm-propil)-3a,5,5-trimetil-hexahidro-4,6-metán-1,3,2-benzodioxaborol és 72,7 g (488 mmól) nátrium-jodid 500 ml acetonnal készített oldatát visszafolyató hűtő alatt 24 órán keresztül melegítjük. Az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot 500 ml dietil-éter és 100 ml víz elegyével, amely 1 g nátrium-szulfátot is tartalmaz, felvesszük. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett megszáritjuk, leszűrjük és bepároljuk. 40 g terméket kapunk, amelyet a következő lépéshez tisztítás nélkül használunk fel. Kitermelés: 95 %.

3.1.2. [3aS-(3a α , 4 β , 6 β , 7a α)]-2-[(1,1-dimetil-etil)-dimetil-szilil]-N,N-dimetil-4(5)-[3-(3a,5,5-trimetil-hexahidro-4,6-metán-1,3,2-benzodioxaborol-2-il)-propil]-1H-imidazol-1-szulfonamid

70,5 g (244 mmól) 2-[(1,1-dimetil-etil)-dimetil-szilil]-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-szulfonamidot 250 ml tetrahidrofuránban feloldunk. A reakcióelegyet -78 °C-ra lehűtjük, hozzáadunk 157 ml (244 mmól) 1,6 mólos hexánnal készített n-butil-lítium oldatot. Az elegyet egy órán keresztül -78 °C-on keverjük, majd hozzáadjuk 40 g (115 mmól) [3aS-[2(R), 3a α , 4 β , 6 β , 7a α]]-2-(3-jód-propil)-(3a,5,5-trimetil-hexahidro-4,6-metán-1,3,2-benzodioxaborol 100 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. A reakcióelegyet -78 és +20 °C közötti hőmérsékleten egy órán keresztül, majd 20 °C-on 2 órán keresztül keverjük. Az elegyet ezután 350 ml jeges vízre öntjük, amely 14,5 g (121 mmól) nátrium-hidrogén-szulfátot is tartalmaz. A vizes fázist háromszor 100 ml dietil-éterrel extraháljuk, az

éteres fázisokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. 45 g kívánt vegyületet kapunk. Kitermelés: 73 %. $[\alpha]_D^{20} = +1,25^\circ$ (c=1,9; kloroform).

3.1.3. [3aS-[2(S), 3a α , 4 β , 6 β , 7a α]]-4(5)-[4-klór-4-(3a,5,5-trimetil-hexahidro-4,6-metán-1,3,2-benzodioxaborol-2-il)-butil]-2-[(1,1-dimetil-etil)-dimetil-szilil]-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-szulfonamid

8,3 g (98 mmól) diklór-metánt 100 ml tetrahidrofuránban feloldunk és az oldatot -100 °C-ra lehűtjük. Hozzáadunk 39,1 ml (98 mmól) 2,5 mólos hexánnal készített n-butil-lítium oldatot. Az elegyet 15 percig az előző hőmérsékleten hagyjuk, majd hozzáadjuk 45 g (89 mmól) [3aS-(3a α , 4 β , 6 β , 7a α)]-2-[(1,1-dimetil-etil)-dimetil-szilil]-N,N-dimetil-4(5)-[3-(3a,5,5-trimetil-hexahidro-4,6-metán-1,3,2-benzodioxaborol-2-il)-propil]-1H-imidazol-1-szulfonamid 50 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. Az elegyet 15 percig -100 °C-on állni hagyjuk, majd hozzáadjuk 9,8 g (70 mmól) cink-klorid 50 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. A reakcióelegyet 16 óra alatt hagyjuk 20 °C-ra felmelegedni. Az elegyet ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot 200 ml diklór-metán és 50 ml víz elegyével felvesszük. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist 100 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A kapott színes maradékot oszlopkromatográ-

fiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként etil-acetát/hexán 20:80 térfogatarányú elegyét használjuk. 40 g terméket kapunk szintelen olaj formájában. Kitermelés: 80 %. $[\alpha]_D^{20} = +15,9^\circ$ ($c=2,65$; kloroform).

3.1.4. [3aS-[2(R), 3a α , 4 β , 6 β , 7a α]]-4(5)-[4-amino-4-(3a,5,5-trimetil-hexahidro-4,6-metán-1,3,2-benzodioxaborol-2-il)-butil]-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-szulfonamid-hidroklorid (1:1)

12,6 g (78 mmól) 1,1,1,3,3,3-hexametil-diszilazánt feloldunk 80 ml tetrahidrofuránban, majd hozzáadunk 31 ml (78 mmól) 2,5 mólos hexánnal készített n-butil-lítium oldatot. Az elegyet egy órán keresztül -78°C -on állni hagyjuk, majd hozzáadunk 40 g (71 mmól) [3aS-[2(S), 3a α , 4 β , 6 β , 7a α]]-4(5)-[4-klór-4-(3a,5,5-trimetil-hexahidro-4,6-metán-1,3,2-benzodioxaborol-2-il)-butil]-2-[(1,1-dimetil-etil)-dimetil-szilil]-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-szulfonamidot 80 ml tetrahidrofuránban oldva. Az elegyet egy órán keresztül -78°C -on, majd 16 órán keresztül 20°C -on keverjük. A reakcióelegyet -78°C -ra lehűtjük, hozzáadunk 78 ml (312 mmól) 4 n dioxánnal készített sósavoldatot és tovább keverjük egy órán keresztül -78°C -on, majd 2 órán keresztül $+20^\circ\text{C}$ -on. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot 200 ml kloroformmal felvesszük, leszűrjük és bepároljuk. 32 g terméket kapunk olaj formájában, amelyet dietil-éterrel eldörzsölünk. A kívánt vegyületet szilárd anyag formájában kapjuk meg. Kitermelés: 89 %. O.p.: $90-92^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} = +11^\circ$ ($c=1$; metanol).

3.1.5. [3aS-[2(R), 3a α , 4 β , 6 β , 7a α]]- α -(3a,5,5-trimetil-hexahidro-4,6-metán-1,3,2-benzodioxaborol-2-il)-imidazol-4(5)-bután-amin-hidroklorid (2:1)

32 g (70 mmól) [3aS-[2(R), 3a α , 4 β , 6 β , 7a α]]-4(5)-[4-amino-4-(3a,5,5-trimetil-hexahidro-4,6-metán-1,3,2-benzodioxaborol-2-il)-butil]-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-szulfonamid-hidroklorid 200 ml 4 n sósavval készített oldatát 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldatot négyszer 100 ml dietil-éterrel extraháljuk, majd szárazra pároljuk. A maradékot 100 ml metanollal felvesszük és hozzáadunk 11,9 g (70 mmól) [1R-(1 α , 2 α , 3 α , 5 α)]-2,6,6-trimetil-biciklo[3.1.1]heptán-2,3-diol. A reakcióelegyet 16 órán keresztül 20 °C-on keverjük, majd szárazra pároljuk. 27 g terméket kapunk olaj formájában, amelyet dietil-éterrel eldörzsölünk. A kívánt vegyületet szilárd anyag formájában kapjuk meg. O.p.: 75-80°C.

3.2. N-acetil-D-fenil-alanil-L-prolin 1-hidroxi-pirrolidin-2,5-dionnal alkotott észtere

6 g (20 mmól) N-acetil-D-fenil-alanil-L-prolint 100 ml etil-acetát és 5 ml dimetil-formamid elegyében szuszpendálunk. Hozzáadunk 2,53 g (22 mmól) 1-hidroxil-pirrolidin-2,5-diont, és az elegyet 0 °C-ra lehűtjük. Ezután kis részletekben 4,53 g (22 mmól) szilárd 1,3-diciklohexil-karbodiimidet adunk az elegyhez. A reakcióelegyet 20 órán keresztül 20 °C-on keverjük, majd a szuszpenziót leszűrjük. A szűrletet 20 ml 5 %-os nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfát felett megszáritjuk. Az oldatot bepároljuk, a maradékot di-

etil-éterrel eldörzsöljük. 8 g üvegszerű terméket kapunk, amelyet a következő lépésben tisztítás nélkül használunk fel.

3.3. [3aS-[2(R), 3a α , 4 β , 6 β , 7a α]]-N-acetil-D-fenil-alanil-N-[4-(1H-imidazol-4(5)-il)-1-((3a,5,5-trimetil-hexahidro-4,6-metán-1,3,2-benzodioxaborol-2-il)-butil]-L-prolin-amid-hidroklorid (1:1)

2,4 g (6,4 mmól) [3aS-[2(R), 3a α , 4 β , 6 β , 7a α]]- α -(3a,5,5-trimetil-hexahidro-4,6-metán-1,3,2-benzodioxaborol-2-il)-imidazol-4(5)-bután-amin-hidrokloridot 20 ml diklór-metánban feloldunk, hozzáadjuk 2,5 g (6,4 mmól) N-acetil-D-fenil-alanil-L-prolin 1-hidroxi-pirrolidin-2,5-dionnal alkotott észterét, és az elegyet -30 °C-ra lehűtjük. Ezután csepenként hozzáadunk 3,6 ml 25,6 mmól) trietil-amint, és az elegyet 2 órán keresztül -30 és +20 °C közötti hőmérsékleten, majd újabb 2 órán keresztül 20 °C-on keverjük. Az elegyhez ezután hozzáadunk 20 ml 5 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot, és a vizes fázist kétszer 20 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot 10 ml izopropanollal felvesszük és 0 °C-on hozzáadunk 64 ml 0,1 n izopropanollal készített sósavoldatot. Bepárlás után a maradékot csontszénnel etil-acetátban szintelenítjük, majd Sephadex LH-20 oszlopon metanollal eluálva tisztítjuk. Az oldatot bepároljuk és a maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük. 2 g terméket kapunk szintelen szilárd anyag formájában. O.p.: 130-135 °C. Kitermelés: 51 %. $[\alpha]_D^{20} = -112,1^\circ$ (c=1; kloroform).

4. példa (4. számú vegyület)

(R)-N-acetil-D-fenil-alanil-N-[1-boron-4-(1H-imidazol-4(5)-il)-butil]-L-prolin-amid-hidroklorid (1:1)

2 g (3 mmól) [3aS-[2(R), 3a α , 4 β , 6 β , 7a α]]-N-acetil-D-fenil-alanil-N-[4-(1H-imidazol-4(5)-il)-1-((3a,5,5-trimethyl-hexahidro-4,6-metán-1,3,2-benzodioxaborol-2-il)-butil]-L-prolin-amid-hidrokloridot feloldunk 30 ml diklór-metánban. Az oldatot -78 °C-ra lehűtjük és cseppenként hozzáadunk 12 ml 1 mólos diklór-metánnal készített bór-triklorid oldatot. Az elegyet 15 percig -78 °C-on állni hagyjuk, majd jeges fürdőre helyezzük és 45 percig 0 °C-on keverjük. Hozzáadunk 30 ml vizet és a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist kétszer 25 ml 10 %-os ecetsav oldattal, a vizes fázist pedig háromszor 25 ml dietil-éterrel extraháljuk. A vizes fázisokat egyesítjük, besűrítjük, a maradékot 10 ml metanollal hígítjuk és bepároljuk. A maradékot Biogel P2 oszlopon kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Eluensként 10 %-os ecetsav oldatot használunk, majd Biogel P2 oszlopon ismét kromatografáljuk eluensként 1 mmól-os sósavat használva. 800 mg terméket kapunk, o.p.: 155-160 °C. Kitermelés: 52 %. $[\alpha]_D^{20} = -98,5^\circ$ (c=0,65; víz).

5. példa (5. számú vegyület)

1,1-dimetil-etil-[3aS-[2[R[S(R)]]], 3a α , 4 β , 6 β , 7a α]]-[2-[metán-1,3,2-benzodioxaborol-2-il)-butil]-amino]-karbonil]-pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-(fenil-metil)-etil]-karbamát-hidroklorid (1:1)

7,2 g (7,2 mmól) N-[(1,1-dietil-etoxi)-karbonil]-D-fenil-alanil-L-prolin 30 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához

szobahőmérsékleten hozzáadunk 2,3 ml (21 mmól) N-metil-morfolint. A reakcióelegyet -20 °C-ra lehűtjük, majd hozzáadunk 2,72 ml klór-hangyasav-izobutil-észtert. A reakcióelegyet 15 percig -20 °C-on keverjük, hozzáadunk 7,5 g (20 mmól) [3aS-[2(R), 3aα, 4β, 6β, 7aα]]-α-(3a,5,5-trimetil-hexahidro-4,6-metán-1,3,2-benzodioxaborol-2-il)-imidazol-4(5)-bután-amin-hidroklorid 10 ml kloroformmal készített oldatát és 5,6 ml (40 mmól) trietil-amint. Az elegyet 30 percig -20 °C-on, majd 24 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet ezután 300 ml etil-acetáttal hígítjuk, 200 ml vízzel, majd 200 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett megszárítjuk, az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot 50 ml diklór-metánnal felvesszük.

A hidrokloridot úgy állítjuk elő, hogy 20 ml 0,1 n izopropanolos sósavoldatot adunk hozzá, majd Lichroprep RP 18 oszlopon tisztítjuk. Eluensként grádiens elúciót alkalmazva 20-100 % acetonitrilt tartalmazó 0,02 n sósavat használunk. 5 g terméket kapunk hidroklorid formájában. O.p.: 115-120 °C. Kitermelés: 45 %. $[\alpha]_D^{20} = -106^\circ$ (c = 1; kloroform).

6. példa (6. számú vegyület)

(R)-[1-[(D-fenil-alanil-L-prolil)-amino]-4-(1H-imidazol-4-il)-butil]-boronsav-hidroklorid (3:1)

698 mg (1 mmól) 1,1-dimetil-etil-[3aS-[2[R[S(R)]], 3aα, 4β, 6β, 7aα]]-[2-[2-[[[4-1H-imidazol-4-il)-1-(3a,5,5-trimetil-hexahidro-4,6-metán-1,3,2-benzodioxaborol-2-il)-butil]-

-amino]-karbonil]-pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-(fenil-metil)-
 -etil]-karbamát-hidrokloridból kiindulva a 4. példa szerinti
 eljárással Lichroprep RP 18 oszlopon való tisztítás után, elu-
 ensként acetonitril tartalmú 0,02 n sósavat és grádien elúciót
 alkalmazva 300 mg kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 194 °C.
 $[\alpha]_D^{20} = -131^\circ$ (c=1,3; víz).

7. példa (7. számú vegyület)

1,1-dimetil-etil-[3aS-[2[R[S(R)]]], 3a α , 4 β , 6 β , 7a α]]-[2-[2-
 -[[[4-(5-metil-1H-imidazol-4-il)-(3a,5,5-trimetil-hexahidro-
 -4,6-metán-1,3,2-benzodioxaborol-2-il)-butil]-amino]-
 -karbonil]-pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-(fenil-metil)-etil]-
 -karbamát-hidroklorid (1:1)

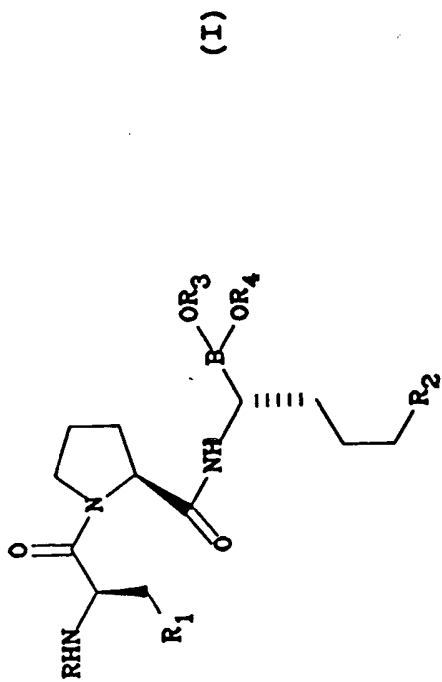
Az 5. példában leírtak szerint járunk el [3aS-[2(R), 3a α ,
 4 β , 6 β , 7a α]]-5-metil- α -(3a,5,5-trimetil-hexahidro-4,6-metán-
 -1,3,2-benzodioxaborol-2-il)-1H-imidazol-4-bután-amin-hidro-
 kloridból kiindulva 600 mg kívánt vegyületet állítunk elő.
 O.p.: 85-90 °C. $[\alpha]_D^{20} = -53,2^\circ$ (c=0,86; metanol).

Az 1. táblázatban néhány találmány szerinti vegyület
 kémiai szerkezetét és tulajdonságait tüntetjük fel. Az R¹
 oszlopban -C₆H₅ fenilcsoportot jelent, -C₆H₁₁ pedig ciklo-
 hexilcsoportot.

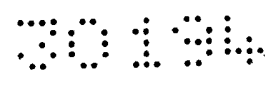
A "só" oszlopban "HCl" hidrokloridot jelent, a zárójelben
 megadott arány a sav:bázis mólarány.

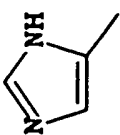
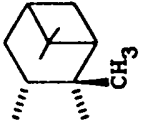
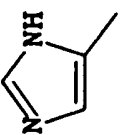
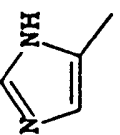
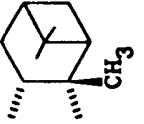
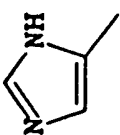
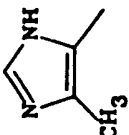
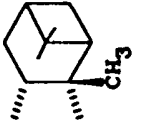
Az "O.p. °C" oszlopban a (d) azt jelenti, hogy a vegyület
 olvadás közben bomlik.

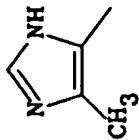
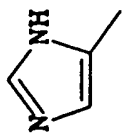
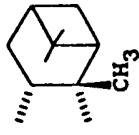
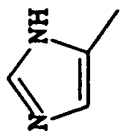
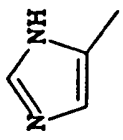
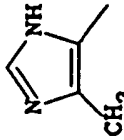
1. táblázat



Vegyület- szám	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Só	[α] _D ²⁰ (°) (c; oldószer)	O.p. (°C)
1.	-COCH ₃	-C ₆ H ₅			-H	HCl (1:1)	-90,4 (1,1; kloroform)	99
2.	-COCH ₃	-C ₆ H ₅		-H	-H	HCl (1:1)	-118,5 (0,6; víz)	168-175 (d)



Vegyület- szám	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Só	[α] _D ²⁰ (°) (c; oldószer)	O.p. (°C)
3.	-COCH ₃	-C ₆ H ₅			-H	HCl (1:1)	-112,1 (1; kloroform)	130-135
4.	-COCH ₃	-C ₆ H ₅		-H	-H	HCl (1:1)	-98,5 (0,65; víz)	155-160
5.	-COOC(CH ₃) ₃	-C ₆ H ₅			-H	HCl (1:1)	-106 (1; kloroform)	115-120
6.	-H	-C ₆ H ₅		-H	-H	HCl (3:1)	-131 (1,3; víz)	194
7.	-COOC(CH ₃) ₃	-C ₆ H ₅			-H	HCl (1:1)	-53,2 (0,86 ; metanol)	85-90

Vegyület- szám	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Só	$[\alpha]_D^{20}$ (°) (c; oldószer)	O.p. (°C)
8.	-H	-C ₆ H ₅		-H	-H	HCl (2:1)	-129 (0,4 ; víz)	195-197
9.	-COOC(CH ₃) ₃	-C ₆ H ₁₁				HCl (1:1)	-31,2 (0,8 ; metanol)	105-110
10.	-H	-C ₆ H ₁₁		-H	-H	HCl (2:1)	-84,5 (0,46 ; víz)	199-201
11.	-CH ₃	-C ₆ H ₅		-H	-H	HCl (2:1)	-131 (1,3 ; víz)	212-215
12.	-CH ₃	-C ₆ H ₅		-H	-H	HCl (2:1)	-104 (0,55 ; víz)	190-195

Megvizsgáltuk a találmány szerinti vegyületek trombin és tripszin ellenes hatását in vitro a következő vizsgálatokban.

1. Humán fibrinogén kicsapatása szarvasmarha trombinnal

A vizsgálandó vegyületet vagy vivőanyagát (10 μ l) 2 percig 37 °C-on inkubáljuk humán fibrinogén oldatban (200 μ l, 2 mg/ml fiziológias szérumban).

Ezután hozzáadunk 200 μ l szarvasmarha trombint desztillált vízben oldva. A trombin végső koncentrációja 0,5 NIH egység/ml. Az elegyet keverjük, majd feljegyezzük másodpercben kifejezve azt az időt, amely alatt látható fibrinháló képződik. A fibrinképződés gátlását úgy fejezzük ki, hogy kiszámítjuk a vegyületnek azt a koncentrációját, amely a kicsapódási időt 100 %-kal megnöveli (CA₁₀₀).

2. Humán fibrinogén kicsapatása emberi trombinnal

A vizsgálandó vegyületet vagy vivőanyagát (10 μ l) 2 percig 37 °C-on inkubáljuk humán fibrinogén oldatban (200 μ l, 2 mg/ml fiziológias szérumban).

Ezután hozzáadunk 200 μ l emberi trombint desztillált vízben oldva. A trombin végső koncentrációja 2 NIH egység/ml. Az elegyet keverjük, majd feljegyezzük másodpercben kifejezve azt az időt, amely alatt látható fibrinháló képződik. A fibrinképződés gátlását úgy fejezzük ki, hogy kiszámítjuk a vegyületnek azt a koncentrációját, amely a kicsapódási időt 100 %-kal megnöveli (CA₁₀₀).

3. Patkány plazma koagulációja szarvasmarha trombinnal

150-200 grammos CD hímnemű patkányokat nembutállal (60 mg/kg, 0,1 ml/kg) elaltatjuk. A hátsó szemüregből 3,8 %-os trinátrium-citrátra vért veszünk (1 térfogatrészt 9 térfogatrész vérhez). A plazmát centrifugálással állítjuk elő szobahőmérsékleten, 15 percig 3600 g-vel. A vizsgálandó vegyületet vagy vivőanyagát (10 μ l) 200 μ l plazmával inkubáljuk 37 °C-on 2 percig, majd hozzáadunk 200 μ l szarvasmarha trombin oldatot. A trombin végső koncentrációja 0,75 NIH egység/ml. Feljegyezzük a koagulációig eltelt időt másodpercben kifejezve.

A trombin gátlását úgy fejezzük ki, hogy kiszámítjuk azt a koncentrációt, amely a koagulációhoz szükséges időtartamot 100 %-kal megnöveli (ez a CA₁₀₀).

4. Emberi trombin által kiváltott nyúl vérlemezke aggregáció

Szív-punkcióval vért veszünk 3,8 %-os trinátrium-citrátra (1 térfogatrész / 9 térfogatrész vér). Az elegyet 10 percig 250 g-vel centrifugáljuk. Az így kapott vérlemezkékben gazdag plazmát (P₃P) kivesszük és megszámloljuk a vérlemezkéket.

A P₃P-hez hozzáadunk 2 ng/ml prosztaciklint jeges pH=9,0 Trisz pufferben oldva. Az elegyet 110 g-vel 10 percig centrifugáljuk, majd dekantáljuk. Újból prosztaciklint adunk hozzá, pH=12-es 50 mmólos nátrium-hidroxidban oldva, oly módon, hogy a végső koncentráció 200 ng/ml legyen. A P₃P-t újra centrifugáljuk 10 percig 800 g-vel. A vérlemezkékben szegény plazmát eltávolítjuk és az üledéket 200 ng/ml prosztaciklint tartalmazó tiródban szuszpendáljuk, amelynek térfogata megegyezik a P₃P kezdeti térfogatával. Ezt a szuszpenziót 800 g-vel 10 per-

cig centrifugáljuk. Az üledék szuszpendálását és a centrifugálását azonos körülmények között még egyszer megismételjük. A végső üledéket tiródban szuszpendáljuk prosztaciklin nélkül, majd az elegyet 2 órán keresztül pihentetjük, hogy a prosztaciklin teljesen eltávozzon. A kapott lemezkék aggregációját emberi trombinnal váltjuk ki 0,3 NIH egység/ml végső koncentrációval. Feljegyezzük az optikai sűrűség változását négycsatornás aggregométer segítségével. A vizsgálandó vegyületet vagy annak vivőanyagát hozzáadjuk a vérlemezke szuszpenziójához (maximális hozzáadott térfogat 3 μ l), 2 perccel a trombin adagolás előtt. Meghatározzuk azt a koncentrációt, amely az aggregációt 50 %-osan gátolja (CI₅₀).

5. Aktivitás szarvasmarha tripszinnel szemben

A vizsgálandó vegyületet vagy annak vivőanyagát (50 μ l) 5 percig szobahőmérsékleten inkubáljuk 50 μ l szarvasmarha tripszinben, amelyet 8,0 pH-jú Trisz-HCl pufferban oldottunk fel. A tripszin végső koncentrációja 229 egység/ml. A reakciót a szubsztrátum adagolásával indítjuk meg, amely szubsztrátum az N- α -benzoil-L-arginil-4-nitro-anilin (50 μ l, végső koncentráció 50 μ mól). Az elegyet 20 percig szobahőmérsékleten inkubáljuk, majd 405 nm-nél megmérjük a felszabaduló 4-nitro-anilin optikai sűrűségét. A 4-nitro-anilin koncentrációt kalibráló görbe segítségével számoljuk, miután levontuk az ún. "semleges anyagok" (100 μ l puffer + 50 μ l szubsztrátum) optikai sűrűségét. Meghatározzuk azt a koncentrációt, amely az enzimaktivitást 50 %-ban gátolja (CI₅₀ érték).

Párhuzamosan ex vivo megvizsgáltuk a találmány szerinti

vegyületek hatását a patkány plazma koagulációjára.

Az állatokat a vizsgálandó vegyülettel vagy vivőanyagával kezeljük intravénásan, orálisan vagy szubkután, a vérvétel előtt. Megmérjük a trombin időt a 3. pontban leírtak szerint.

A találmány szerinti vegyületek a trombin inhibitorai, a vegyületek CA_{100} és CI_{50} értéke 10^{-8} és 10^{-6} mól közötti. A szarvasmarha tripszinnel szemben nincs vagy csak igen csekély aktivitásuk van, ez a specifikus hatásra utal.

A patkány plazma koagulálását 1 mg/kg-nál kisebb dózisban (intravénásan) gátolják és ugyancsak hatékonyak orálisan vagy szubkután úton adagolva.

A találmány szerinti vegyületek tehát minden olyan klinikai indikációnál használhatók, amelyek a trombózissal kapcsolatosak vagy amelyeknél trombotikus komplikációk léphetnek fel.

Ebből a célból bármely orális, parenterális vagy intravénás adagolásra alkalmas formában előfordulhatnak, lehetnek például tabletták, drázsék, lágy és kemény kapszulák, iható vagy injektálható szuszpenziók vagy oldatok, vagy hasonlók, megfelelő vivőanyagokkal együtt. A vegyületeket úgy kell adagolni, hogy betegenként naponta egy vagy több dózissra elosztva 1-1000 mg legyen a dózis.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek, ahol
- R jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoport, egyenes vagy elágazó szénláncú -CO(1-4 szénatomos)-alkil-csoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú -CO₂(1-4 szénatomos)-alkil-csoport,
- R¹ jelentése fenilcsoport vagy ciklohexilcsoport,
- R² jelentése egy (1) általános képletű vagy egy (2) általános képletű csoport, ahol
- R⁵ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, és
- R³ és R⁴ jelentése külön-külön hidrogénatom vagy együttesen egy dihidroxilezett vegyületből származó maradék, valamint gyógyászatilag alkalmazható savakkal és bázisokkal alkotott addíciós sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek tiszta optikai vagy geometriai izomer vagy ezek keveréke formájában, valamint gyógyászatilag alkalmazható savakkal és bázisokkal alkotott sóik, **azzal jellemezve, hogy** a dihidroxil-származék bután-2,3-diol, 2,3-dimetil-bután-2,3-diol vagy (1 α ,3 α ,5 α)-2,6,6-trimetil-biciklo[3.1.1]heptán-2,3-diol [(+)- α -pinándiol].

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, **azzal jellemezve, hogy** a konfigurációjuk R³ és R⁴ definíciója szerint [2(R)] vagy [3 α S, [2(R), 3 $\alpha\alpha$, 4 β , 6 β , 7 $\alpha\alpha$]].

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, **azzal jellemezve, hogy** R² jelentése (2) általános képletű cso-

port, amelyben R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

5. A 4. igénypont szerinti vegyületek, **azzal jellemezve, hogy**

R jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R^1 jelentése fenilcsoport, és

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom.

6. (R)-[1-[(D-fenil-alanil-L-prolil)-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-butil-boronsav és gyógyászatilag alkalmazható savakkal és bázisokkal alkotott addíciós sói.

7. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^2 jelentése (1) általános képletű csoport, amelyben R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, **azzal jellemezve, hogy** egy (II) általános képletű tripeptid-boronsav-származékot -ahol R^1 jelentése az 1. igénypont szerinti, R^3 és R^4 együttesen egy dihidroxilezett vegyületből képlett maradványt alkot, amelyek jelentése az 1. igénypont szerinti, R^6 jelentése hidrogénatom, amikor R^7 egyenes vagy elágazó szénláncú -CO(1-4 szénatomos)-alkil-csoportot jelent, vagy R^6 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú -CO₂(1-4 szénatomos)-alkil-csoport, amikor R^7 hidrogénatomot vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent -, egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R^5 jelentése az 1. igénypont szerinti, majd a kapott (Ia) általános képletű vegyületet, amennyiben egy (Ib) általános képletű vegyületet kívánunk előállítani, ahol R , R^1 és R^5 jelentése az 1. igénypont szerinti, sósavval

vagy bór-trikloriddal reagáltatjuk.

8. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^2 jelentése (2) általános képletű csoport, ahol R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, **azzal jellemezve, hogy egy (XII) általános képletű vegyületet egy (XIII) általános képletű dipeptid aktívált formájában reagáltatunk** - ahol R^1 jelentése az 1. igénypont szerinti, R^6 jelentése hidrogénatom, amikor R^7 egyenes vagy elágazó szénláncú $-CO(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkil-csoportot jelent, vagy R^6 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú $-CO_2(1-4 \text{ szénatomos})$ -alkil-csoport, amikor R^7 hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportot jelent, és X jelentése pirrolidin-1-il-2,5-dion-, vagy 2-metil-propil-oxi-karbonil-csoport, majd a kapott vegyületet sósavval reagáltatjuk, majd amennyiben egy (Id) általános képletű vegyületet kívánunk előállítani, ahol R, R^1 és R^5 jelentése az 1. igénypont szerinti, a kapott (Ic) általános képletű vegyületet sósavval vagy bór-trikloriddal reagáltatjuk.

9. Gyógyszer, **azzal jellemezve, hogy egy 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz.**

10. Gyógyszerkészítmény, **azzal jellemezve, hogy egy 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és valamely szokásos vivőanyagot tartalmaz.**

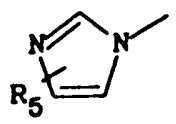
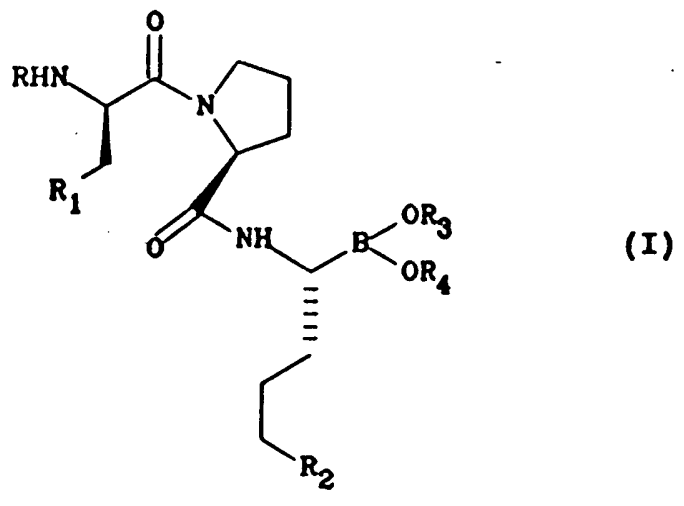
A meghatalmazott:

Szabadalmi Hivatal Kft.

1042/91

30194

5/1.

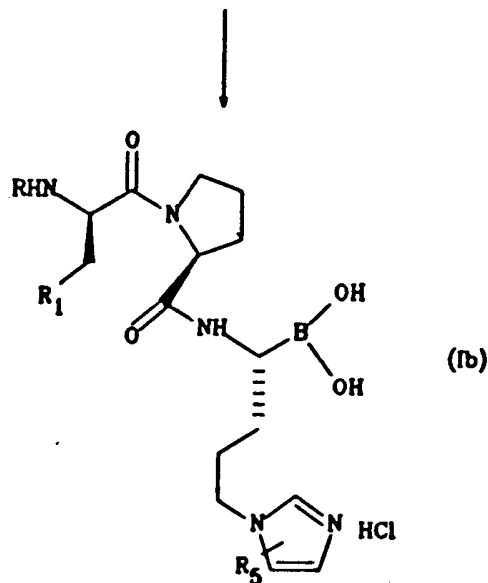
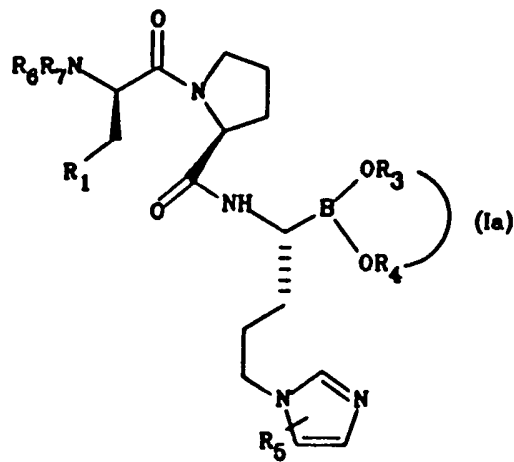
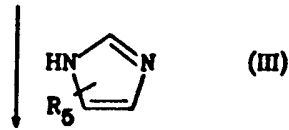
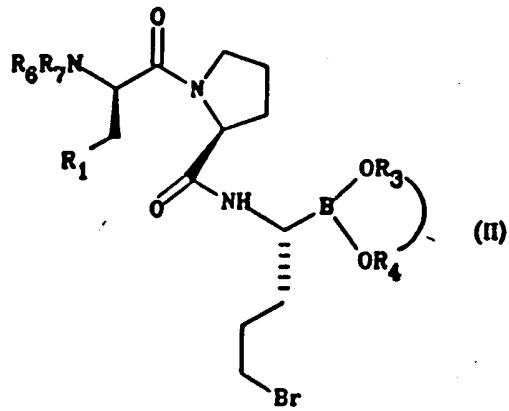


10h1/41

00104

5/2.

1. reakcióvázlat

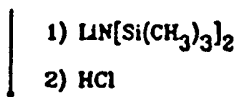
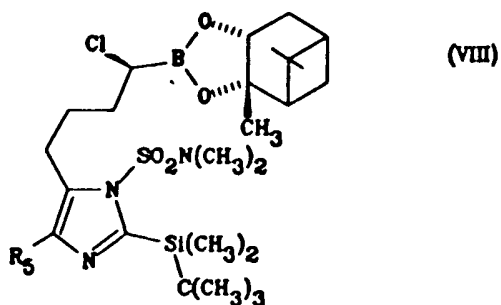
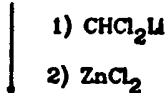
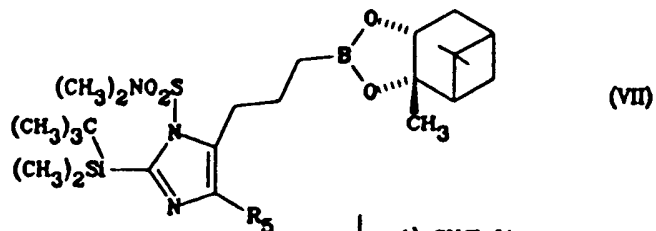
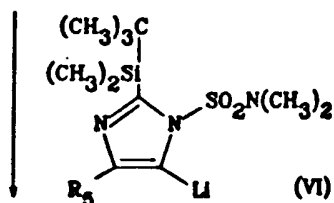
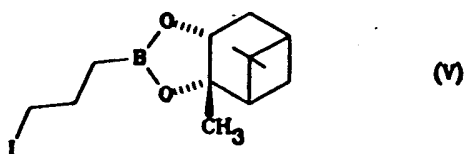
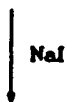
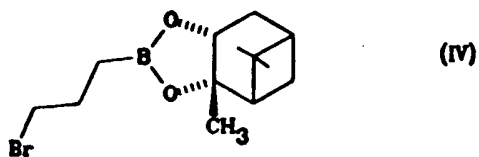


1042/95

30194

5/3.

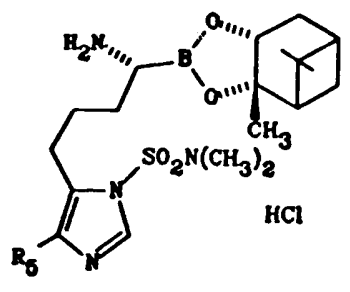
2. reakcióvázlat



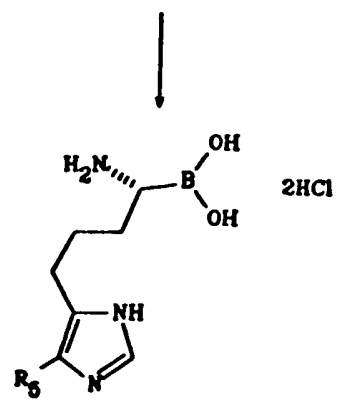
1041/95

30194

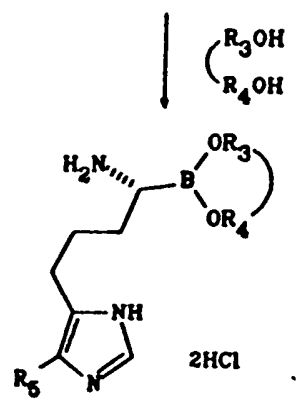
5/4.



(IX)

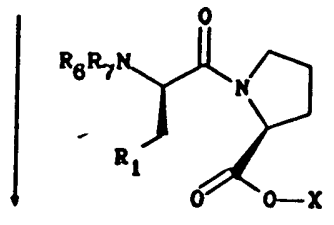


(X)



(XI)

(XII)



(XIII)

1001/91

30194

5/5.

