

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

206 193 B

(21) A bejelentés száma: 218/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 01. 22.
(30) Elsőbbségi adatok:
00326/89 1989. 01. 31. CH
04069/89 1989. 11. 13. CH

(51) Int. Cl.⁵

C 07 C 257/18

C 07 C 279/18

C 07 C 311/00

C 07 D 213/58

C 07 D 333/24

A 61 K 31/155

A 61 K 31/395

A 61 K 31/38

(40) A közzététel napja: 1990. 09. 28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 09. 28. SZKV 92/09

(72) Feltalálók:

dr. Alig, Leo, Kaiseraugst (CH)
dr. Edenhofner, Albrecht, Riehen (CH)
dr. Müller, Marcel, Frenkendorf (CH)
Trzeciak, Arnold, Schopfheim (DE)
dr. Weller, Thomas, Bazel (CH)

(73) Szabadalmaz:

F. Hoffmann-La Roche Ag., Bazel (CH)

(54) **Eljárás karbonsav- és szulfonsavamidok és ezeket hatóanyagként
tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására**

(57) KIVONAT

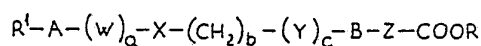
A találmány tárgya az (I) általános képletű vegyület előállítására vonatkozó eljárás, ahol

A jelentése (A), (B) vagy (C) általános képletű csoport, ahol R³ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;

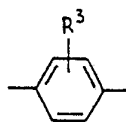
B jelentése (E) általános képletű csoport, ahol R⁴ jelentése hidrogénatom, halogénatom, alkil-

vagy alkoxycsoport, -COOR csoporttal helyettesített alkoxycsoport vagy -OCH₂COOR vagy -CH₂=CH(CH₂)COOR csoport, ahol R jelentése hidrogénatom, alkilcsoport vagy benzilcsoport, vagy

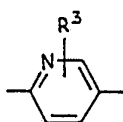
(H) általános képletű csoport, ahol R⁴ jelentése hidrogénatom



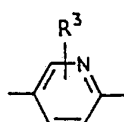
(I)



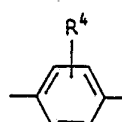
(A)



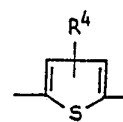
(B)



(C)



(E)



(H)

- W jelentése $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$ vagy $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ csoportok;
- X jelentése $-\text{CON}(\text{R}^2)$ csoport, ahol R^2 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport vagy fenilgyűrűn adott esetben $-\text{Z}-\text{COOR}$ általános képletű csoporttal helyettesített fenil-(alkil)-csoport, ahol R jelentése hidrogénatom, alkil- vagy benzilcsoport, vagy $-\text{NHCO}-$ csoport; vagy $-\text{SO}_2\text{NR}^2$ csoport, ahol R^2 jelentése a fenti, azzal a kikötéssel, hogy ha A jelentése (B) vagy (C) általános képletű csoport, X jelentése csak $-\text{CON}(\text{R}^2)$ csoport lehet;
- Y jelentése $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ csoport vagy $-\text{C}(\text{Q}^1\text{Q}^2)-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{Q}^1\text{Q}^2)\text{CO}-$ vagy $-\text{C}(\text{Q}^1\text{Q}^2)-\text{CH}(\text{SSCH}_3)-$, ahol Q^1 és Q^2 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

$-\text{C}(\text{COOR})-\text{CH}_2-$ csoport, ahol R jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, benzilcsoport, mimellett a fenti csoportokban jelen lévő hidroxicsoportok éterezve vagy észterezve lehetnek

Z jelentése $-\text{OCH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ vagy $-\text{NR}^6-\text{CH}_2-$ ahol R^6 jelentése benzilcsoport;

R jelentése hidrogénatom, alkil- vagy benzilcsoport;

R^1 jelentése amidinocsoport vagy ha A jelentése (A) általános képletű csoport, R^1 guanidinocsoport is lehet;

a értéke 0 vagy 1, ha A jelentése fenilcsoport, de a = 0, ha A jelentése (B) vagy (C) általános képletű csoport;

c értéke 0 vagy 1;

b értéke 0, 1 vagy 2.

A találmány tárgya továbbá az (I) általános képletű vegyületet mint hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmény előállítása.

A találmány tárgya új karbonsav- és szulfonsavamidok előállítására szolgáló előállítási eljárás, továbbá ezen vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítási eljárása.

A Derwent Abstract 51899B helyen ismerteti a $\text{H}_2\text{N}(\text{NH})\text{CNHC}_6\text{H}_4\text{COOC}_6\text{H}_4-\text{Z}-\text{COOH}$ általános képletű vegyületet – ahol Z csoport $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ vagy $-\text{CH}=\text{CH}-$, mely karboxamid vagy szulfonamidcsoportot nem tartalmaz. Azonban ezen vegyületek fiziológias hatással nem rendelkeznek. Amennyiben a vegyület a $-\text{Z}-\text{COOH}$ csoport helyett $-\text{Z}-\text{CO}-\text{OCH}_2\text{CON}(\text{R}^1, \text{R}^2)$ csoportot tartalmazza, tripszin- és plazmingátló, akut pankreatitis kezelésére alkalmas.

A találmányunk szerinti új vegyületek szerkezetileg is eltérnek a fent ismertetett vegyületektől (melyek a legközelebb álló ismert vegyületeknek tekintendők) és hatásuk is eltérő, amennyiben gátolja a proteinek, mint fibrinogén, fibronectin, vitronectin, kollagen, laminin, illetve a Willebrand-faktor kötődését a nekik megfelelő receptorokon, így olyan betegségek kezelésére alkalmas, mint a trombózis.

Találmányunk tárgya eljárás (I) általános képletű új karbonsav- és szulfonsavamidok

(mely képletben

A jelentése (A), (B) vagy (C) általános képletű csoport, ahol R^3 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;

B jelentése (E) általános képletű csoport, ahol

R^4 jelentése hidrogénatom, halogénatom, kis szénatomszámú alkil- vagy alkoxicsoport, COOR csoporttal helyettesített kis szénatomszámú alkoxicsoport vagy $-\text{OCH}_2\text{COOR}$ vagy $-\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)\text{COOR}$ általános képletű csoport, ahol R jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport, vagy (H) általános képletű csoport, ahol R^4 jelentése hidrogénatom, azzal a megkötéssel, hogy B csak akkor jelenthet (H) képletű csoportot, ha A jelentése p-fenilcsoport;

W jelentése $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$ vagy $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ csoportok;

25 X jelentése $-\text{CON}(\text{R}^2)$ általános képletű csoport, ahol

R^2 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport vagy fenilgyűrűn adott esetben $-\text{Z}-\text{COOR}$ általános képletű csoporttal helyettesített fenil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport, ahol R jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil- vagy benzilcsoport, vagy $-\text{NHCO}-$ csoport, vagy

$-\text{SO}_2\text{NR}^2$ általános képletű csoport, ahol

R^2 jelentése a fenti, azzal a kikötéssel, hogy ha A jelentése (B) vagy (C) általános képletű csoport, X jelentése csak $-\text{CON}(\text{R}^2)$ általános képletű csoport lehet;

30 Y jelentése $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$,

35 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-$

40 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ csoport vagy $-\text{C}(\text{Q}^1\text{Q}^2)-\text{CH}(\text{OH})-$ általános képletű csoport, $-\text{C}(\text{Q}^1\text{Q}^2)\text{CO}-$ vagy

$-\text{C}(\text{Q}^1\text{Q}^2)-\text{CH}(\text{SSCH}_3)-$ általános képletű csoport,

ahol Q^1 és Q^2 jelentése hidrogénatom vagy kis

45 szénatomszámú alkilcsoport;

$-\text{C}(\text{COOR})-\text{CH}_2-$ általános képletű csoport, ahol R

jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport,

benzilcsoport, mimellett a fenti csoportokban jelen

lévő hidroxicsoportok éterezve lehetnek az alábbi

50 csoportok valamelyikével: di(kis szénatomszámú alkil)-amino, kis szénatomszámú alkil vagy észterezve

lehetnek kis szénatomszámú alkán-karbonsavakkal;

Z jelentése $-\text{OCH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$,

55 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ vagy $-\text{NR}^6-$

$-\text{CH}_2-$, ahol R^6 jelentése benzilcsoport;

60 R jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-

vagy benzilcsoport;

R^1 jelentése amidinocsoport vagy ha A jelentése (A)

általános képletű csoport, R^1 guanidinocsoport is

lehet;

a értéke 0 vagy 1, ha A jelentése fenilén-csoport, de a = 0, ha A jelentése (B) vagy (C) általános képletű csoport;

c értéke 0 vagy 1;

b értéke 0, 1 vagy 2;

azzal a feltétellel, hogy amennyiben c értéke 1, úgy a és b 0 és amennyiben a vagy b 0-tól eltérő, úgy c értéke 0) és gyógyászati algalmas sóik előállítására.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet vagy sóját tartalmazó és trombózis, apoplexia, szívinfarktus, gyulladások, arterioszklerózis, továbbá tumorok kezelésére felhasználható gyógyászati készítmények előállítására.

A leírásban használt „kis szénatomszámú” jelző 1–6 szénatomos csoportokat jelöl. A „kis szénatomszámú alkilcsoport” – önmagában vagy az alkoxi- vagy alkil-amino-csoportok részeként – pl. metil-, etil-, propil-, izopropil-, n-butyl-szekunder butil- vagy terciér butil-csoport lehet.

Az Y csoportban adott esetben jelen levő hidroxilcsoportok pl. ecetsavval, propionsavval vagy vajsavval – mint kis szénatomszámú alkánkarbonsavval – lehetnek észterezve. A ketál- és tioketálcsoportok pl. kis szénatomszámú alkil- vagy kis szénatomszámú alkilénketálok, illetve -tio-ketálok lehetnek (pl. dimetoxi-, etiléndioxi-, dimetil-tio- vagy etilén-ditio-csoport). A kis szénatomszámú alkil-éterek példáulként a metil- és etil-észtereket említjük meg. Y mint enol-éter-csoport pl. egy $-\text{CH}=\text{C}(\text{OCH}_3)-$ vagy $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{OCH}_3)=\text{CH}-$ csoport lehet.

Az (I) általános képletű vegyületek szolvatálva – különösen hidratálva – lehetnek. A hidratálódás az előállítási eljárás alatt játszódhat le vagy a kezdetben vízmentes (I) általános képletű vegyület higroszkopikus tulajdonságai révén következhet be.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati algalmas sói pl. gyógyászati algalmas ásványi savakkal (pl. sósavval, kénsavval vagy foszforsavval) vagy szerves savakkal (pl. metánsulfonsavval, p-toluolsulfonsavval, ecetsavval, trifluor-ecetsavval, citromsavval, fumasavval, borostyánkősavval vagy szalicilsavval) képezett sók lehetnek. Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati algalmas bázisokkal is sók képeznek (pl. alkálifém-, alkáliföldfém-, ammónium- és alkil-ammónium-sók, mint pl. nátrium-, kálium-, kalcium- vagy trimetil-ammónium-sók stb.) Az (I) általános képletű vegyületek iker-ion alakjában is jelen lehetnek.

Az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több aszimmetriás szénatomot tartalmazhatnak és ez esetben enantiomerek, diasztereomerek vagy ezek keverékei (pl. racemátok) alakjában lehetnek jelen.

Az (I) általános képletű vegyületek alcsoportját képezik az (Ia) általános képletű származékok.

Az (I) általános képletű vegyületek másik alcsoportját képezik az (Ib) általános képletű származékok.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben a $(\text{W})_a$, $(\text{CH}_2)_b$, $(\text{Y})_c$, X és Z egyenesláncban levő szén-, oxigén-, nitrogén- és kénatomok összege 6.

Előnyösek azok az (Ia) általános képletű vegyületek, amelyekben $\text{Y} = -\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{SSCH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CHOH}-$ vagy $-\text{CH}(\text{COOR})\text{CH}_2-$; és $\text{Z} = -\text{OCH}_2-$, $-\text{NR}^6\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ vagy $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$.

Előnyösek azok az (Ib) általános képletű vegyületek, amelyekben $\text{W} = -\text{CH}_2-$, $b = 1$ és $\text{Z} = -\text{OCH}_2-$, $-\text{NR}^6\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ vagy $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 jelentése amidinocsoport és amelyekben Y jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, vagy $\text{CH}_2-\text{CO}-$; Z jelentése $-\text{O}-\text{CH}_2-$ vagy $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ és X jelentése $-\text{NHCO}-$ vagy $-\text{CO}-\text{NH}-$.

R előnyösen hidrogénatomot képvisel.

Az (I) általános képletű vegyületeket és sóikat a találmányunk tárgyát képező eljárással oly módon állíthatjuk elő, hogy

20 a) valamely (II) általános képletű vegyületben (mely képletben R^5 jelentése kis szénatomszámú alkil- vagy benzilcsoport és A, B, W, X, Y, Z, a, b, és c jelentése a fent megadott és a molekulában adott esetben jelenlevő karboxilcsoportok észter alakjában vannak jelen) a nitrilcsoportot amidinocsoporttá alakítjuk; vagy

25 b) valamely (IV) általános képletű vegyületben (mely képletben A, B, W, X, Y, Z, R^5 , a, b és c jelentése a fent megadott és a molekulában adott esetben jelenlevő karboxilcsoportok észter alakjában vannak jelen) az aminocsoportot guanidinocsoporttá alakítjuk; vagy

30 c) valamely (V) általános képletű vegyületet (mely képletben E jelentése klór- vagy brómatom vagy COE jelentése aktivált észtercsoport vagy klór- vagy brómatom és R^1 , A, W és a jelentése a fent megadott) valamely (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletben Y, B, Z, R^5 , R^2 , b és c jelentése a fent megadott)

és egy adott esetben jelen levő R^5 benzilcsoportot lehasítunk; és kívánt esetben egy ily módon kapott (I) általános képletű vegyületben jelen levő funkcionális csoportokat átalakítunk.

Az a) eljárás szerint a nitrilcsoportot önmagában ismert módon alakítjuk amidinocsoporttá. Így pl. a nitrilt kén-hidrogénnel és valamely bázissal (pl. trietil-aminnal) 45 valamely oldószerben (pl. piridinben) kezelhetjük, majd a kapott tioamidot pl. acetonban metil-jodiddal metilezzük és az ily módon kapott metil-tio-formimidoid-vegyületet [az R^1 szimbólum helyén $-\text{C}(\text{NH})\text{SCH}_3$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet] ammónium-acetáttal hozzuk reakcióba.

A b) eljárás szerint az aminocsoportot 2-S-izotio-karbamid-etánszulfonáttal valamely bázis (pl. nátrium-karbonát vagy nátrium-hidroxid) jelenlétében, kb. 40 °C-ig terjedő hőmérsékleten történő kezeléssel 55 alakíthatjuk guanidinocsoporttá.

A c) eljárásnál kiindulási anyagként felhasznált (V) általános képletű vegyületekben levő COE aktivált észtercsoport pl. p-nitro-fenil-észter vagy 4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il-észter lehet. Az (V) általános képletű 60 aktivált észter és a (VI) általános képletű amin reakció-

ját önmagában ismert módon valamely bázis (pl. trietil-amin, N-metil-morfolin vagy piridin) jelenlétében hajthatjuk végre.

A kapott reakciótermékben levő R⁵ benzil-észtercsoportot önmagában ismert módon hidrogenolitikus úton hasíthatjuk le, pl. nemesfém-katalizátor (pl. palládium vagy platina-dioxid) jelenlétében végzett hidrogénezéssel.

Egy kapott (I) általános képletű vegyületben levő funkcionális csoportot pl. valamely alábbi átalakításnak vethetünk alá:

egy R⁵ észtercsoportot vagy az R², R³, R⁴ és Y csoportban jelen levő észtercsoportot elszappanosítunk;

az Y csoportban jelen levő éter- vagy enol-éter-csoportot, ketál- vagy tio-ketál-csoportot lehasítunk;

az Y vagy Z csoportban levő olefines kettőskötést hidrogénezünk;

egy karbonsavcsoportot sóvá alakítunk.

A fenti átalakításokat önmagukban ismert módszerekkel végezhetjük el. Így pl. egy észtercsoportot bázissal (pl. vizes-alkoholos nátrium-hidroxiddal) elszappanosítunk; vagy egy éter- vagy ketál-csoportot savas kezeléssel (pl. vizes alkoholos sósavval) lehasítunk; vagy az Y vagy Z csoportban levő -C=C- kettőskötést katalitikusan hidrogénezünk.

A (II)-(VI) általános képletű kiindulási anyagokat a következőképpen állíthatjuk elő:

Egy (VII) vagy (VIII) általános képletű savszármazékot (mely képletekben R^x jelentése -CN vagy R¹¹ csoport vagy védett aminocsoport és E jelentése aktivált észtercsoport vagy klór- vagy brómatom) valamely (IX) általános képletű aminnal reagáltatva X helyén -CONR²- vagy -SO₂NR²- csoportot tartalmazó (II), (III) vagy (IV) általános képletű vegyületet állítunk elő.

Analog módon valamely (X) vagy (XI) általános képletű savszármazékot valamely (XII) általános képletű aminnal reagáltatva X helyén -NR²CO- vagy -NR²SO₂- csoportot tartalmazó (II), (III) vagy (IV) általános képletű vegyületet állítunk elő.

A kondenzációt önmagában ismert módon végezhetjük el. Így pl. az aktivált észteres vagy vegyes anhidrides vagy savkloridon keresztül lejátszódó módszert alkalmazhatjuk. Így pl. egy (VII) vagy (VIII) általános képletű vegyület előállításánál a megfelelő savat 2-klór-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinnal reagáltatjuk N-metil-morfolin jelenlétében, majd a kapott aktivált észtert in situ reagáltatjuk a (IX) általános képletű aminnal. Aktivált észterként p-nitro-fenil-észtereket is alkalmazhatunk. A vegyes anhidrideket a megfelelő sav és klór-hangyasav-izobutil-észter reakciójával állíthatjuk elő. Alternatív módon egy (VII) vagy (VIII) általános képletű halogenidet valamely bázis (pl. trietil-amin) jelenlétében reagáltathatunk a (IX) általános képletű aminnal.

A reakció-komponensekben az A és B csoportban levő primer vagy szekunder aminocsoportokat vagy karboxilcsoportokat célszerűen megvédjük. Az aminocsoportot előnyösen pl. tercier butoxikarbonilcsoporttal, míg a karboxilcsoportot előnyösen észterezéssel

(pl. alkilészter formájában) védhetjük meg. A fenti védőcsoportok bevitelét és eltávolítását önmagukban ismert módszerekkel hajthatjuk végre.

Egy védett guanidincsoportot [pl. -NHC(N-Boc)-NH-Boc csoportot] az aminocsoportból pl. a megfelelő amin tercier butanolban, vízben és trietil-aminban N,N'-bisz(tercier butoxikarbonil)-S-metil-izotioikarbamiddal történő reagáltatással alakíthatunk ki.

A védett amidincsoportot tartalmazó (VI) vagy (VIII) általános képletű kiindulási anyagokat oly módon állíthatjuk elő, hogy a megfelelő nitrilt - a korábbiakban, a (II) általános képletű vegyületekre leírt módon - amidinná alakítjuk és ezt a terméket védőcsoport leadására képes szerrel kezeljük. Így pl. az amidint trietil-amin jelenlétében klór-hangyasav-benzil-észterrel kezelve -C(NH)NH-COObenzil képletű védett amidincsoportot alakítunk ki.

Az (I) általános képletű vegyületek, szolvátjaik és sóik egyaránt gátolják a fibrinogén, fibronectin és Wil-lebrand-faktor kötődését a vérlemezkék fibrinogén-receptorain [glikoprotein IIB/IIIA], valamint ezek és további kapcsolódó fehérjék (pl. vitronectin, kollagén és laminin) kötődését különböző sejttípusok felületén levő megfelelő receptorokon. Az (I) általános képletű vegyületek ily módon a sejt-sejt- és sejt-mátrix-kölcsönhatásokat befolyásolják. A találmányunk szerinti eljárással előállítható vegyületek különösen a vérlemezkerögök képződését akadályozzák meg és ezáltal különböző betegségek (pl. trombózis, apoplexia, szívinfarktus, gyulladások és arterioszklerózis) kezelésére, illetve megelőzésére alkalmazhatók. Az (I) általános képletű vegyületek továbbá a metasztázis-képződés gátlása révén a tumorsejtekre hatnak és ily módon tumorelles szerként alkalmazhatók.

A fibrinogén-receptorokon, glikoprotein IIB/IIIA, való fibrinogénkötődés gátlását az alábbi teszttel igazoljuk:

A glikoprotein IIB/IIIA-t emberi vérlemezkék Triton X-100 extraktumaiból nyerjük és lektin-affinitás kromatográfiával [Analytical Biochemistry 151, 169-177 (1985)] és Arg-Gly-Asp-Ser-affinitásoszlopon végzett kromatografálással [Science 231, 1559-62 (1986)] tisztítjuk. Az ily módon kapott receptor-fehérjét mikrotiter-lemezeken megkötjük. A fibrinogén kötődését az immobilizált receptoron ELISA-rendszer („enzym-linked immunosorbent assay”) segítségével határozzuk meg. Az alábbiakban megadott IC₅₀ értékek a teszt-vegyület azon dózisékat jelentik, hogy a fibrinogénnek az immobilizált receptoron való kötődésének 50%-os gátlásához szükséges.

| Teszt-vegyület; példa száma | 1 | 2 | 10 | 12 | 18 |
|-----------------------------|------|------|------|-----|------|
| IC ₅₀ (μM) | 0,37 | 0,04 | 0,64 | 0,1 | 0,72 |

| Teszt-vegyület; példa száma | 20 | 36 | 40 | 46 | 48 | 78 |
|-----------------------------|------|-----|------|-----|------|------|
| IC ₅₀ (μM) | 0,47 | 0,1 | 0,04 | 0,3 | 0,03 | 0,97 |

| Teszt-vegyület; példa száma | 81 | 82 | 83 |
|-----------------------------|------|--------|---------|
| IC ₅₀ (μM) | 0,08 | 0,0081 | 0,00007 |

A hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet vagy szolvátját vagy hidrátját vagy sóját tartalmazó gyógyászati készítményeket enterálisan (pl. tabletták, bevonatos tabletták, drazsék, kemény- vagy

lágyszelatinkapszulák, oldatok, emulziók vagy szuszpenziók), rektálisan (pl. kúpok), spray-ként vagy parenterálisan (pl. injekciós oldatok) adagolhatjuk. A tabletták, bevonatos tabletták, drazsék és keményzselatinkapszulák oly módon állíthatók elő, hogy a hatóanyagot inert szerves vagy szervetlen excipiensekkel összekeverjük. A tabletták, drazsék és keményzselatinkapszulák excipienseként pl. laktózt, kukoricakeményítőt vagy származékait, talkumot, sztearinsavat vagy sóit stb. tartalmazhatnak. A lágyszelatinkapszulák előállításánál excipienseként pl. növényi olajok, viaszok, zsírok, félfolyékony vagy folyékony poliolok stb. alkalmazhatók. A lágyszelatinkapszulák azonban – a hatóanyag tulajdonságaitól függően – bizonyos esetekben excipiensek nélkül is előállíthatók. Az oldatok és szirupok excipienseként pl. vizet, poliolokat, szacharózt, invert cukrot és glükózt tartalmazhatnak. Az injekciós oldatok készítésénél excipienseként pl. vizet, alkoholt, poliolokat, glicerint és növényi olajokat alkalmazhatunk. A kúpok excipienseként pl. természetes vagy keményített olajokat, viaszokat, zsírokat, félfolyékony vagy folyékony poliolokat tartalmazhatnak.

A gyógyászati készítmények továbbá konserválószereket, oldásközvetítőket, nedvesítő- vagy emulgeálószereket, ízesítőanyagokat, színezőanyagokat, aromaanyagokat, az ozmózisnyomás változását előidéző sókat, puffereket, bevonatanyagokat, vagy anti-oxidánsokat is tartalmazhatnak.

A fenti betegségek kezelésére, illetve megelőzése céljából a hatóanyagot tág határok között változtatható dózisokban alkalmazhatjuk. Az adott dózis mindenkori az eset összes körülményeinek figyelembevételével kerül megállapításra. Orális adagolás esetében a napi dózis felnőtteknek általában kb. 0,1–20 mg/kg, előnyösen kb. 0,5–4 mg/kg.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

1. példa

2,0 g 4-[2-(p-ciano-benzamido)-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter 24 ml 7:1 arányú piridin/trietil-amin eleggyel képezett szuszpenzióján 0 °C-on 45 percig kén-hidrogént vezetünk át. A képződő oldatot 12 óra múlva bepároljuk, a maradékot metanolban felvesszük és szűrjük. A szűrőleplenyt 30 ml acetonnal szuszpendáljuk és 4 ml metil-jodiddal elegyítjük. Az elegyet 2,5 óra múlva szűrjük, a csapadékot kevés acetonnal mossuk, majd szárítjuk és 20 ml metanolban oldjuk. Az oldathoz 2,0 g ammónium-acetátot adunk, majd szoba-

hőmérsékleten 2 órán át reagáltatjuk. A kiváló szintelen csapadékot szűrjük, metanolból átcsapjuk, végül nagy vákuumban szárítjuk. A kapott p-[2-(p-amidino-benzamido)-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter acetátsó 200 °C felett olvad.

A kiindulási anyag előállítása

1,47 g p-ciano-benzoészter és 1,79 g 2-klór-4,6-dime-toxi-1,3,5-triazin 40 ml diklór-metánnal képezett, 0 °C-ra hűtött szuszpenziójához 1,12 ml N-metil-morfolint adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át tartjuk, majd 0 °C-ra hűtjük és 2,45 g 4-(2-amino-etil)-fenoxi-ecetsav-metil-észter (a 2 809 377 sz. német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási iratban az etil-észter előállítására megadott eljárással analóg módon állítjuk elő) és 1,1 ml N-metil-morfolin 40 ml diklór-metánnal képezett szuszpenziójával elegyítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük, majd bepároljuk. A maradékot etil-acetát/víz elegyben szuszpendáljuk, szűrjük, a szűrletet egymásután 1 n sósavval, vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot éter(diklór-metán)hexán elegyben szuszpendáljuk, szűrjük és szárítjuk. A kapott 4-[2-(p-ciano-benzamido)-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter 149–151 °C-on olvad.

2. példa

800 mg p-[2-(p-amidino-benzamido)-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-acetátsó metanolos szuszpenziójához 99 mg nátrium-hidroxid 1,5 ml vízzel képezett oldatát adjuk. A reakcióelegyet 63 °C-on 2 órán át keverjük, majd bepároljuk. A maradékot 20 ml vízben szuszpendáljuk és 822 mg p-toluolszulfonsav-monohidráttal semlegesítjük. A csapadékot szűrjük, kevés vízzel mossuk és magasvákuumban szárítjuk. A kapott [p-[2-(p-amidino-benzamido)-etil]-fenoxi]-ecetsav p-toluolszulfonsavas só 200 °C felett olvad.

3. példa

Az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon [4-[2-(p-ciano-benzamido)-etil]-2-jód-fenoxi]-ecetsav-metil-észterből [4-[2-(p-amidino-benzamido)-etil]-2-jód-fenoxi]-ecetsav-metil-észter ecetsavas sót állítunk elő. Op.: 205–206 °C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

6,85 g tiramin és 75 ml tetrahidrofurán szuszpenziójához 8,25 g 4-ciano-benzoészter-klorid 25 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatát csepegtetjük. Ezután 4 ml piridint adunk hozzá, a képződő sűrű pépszerű elegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük, majd bepároljuk. A maradékot etil-acetát és 1 n sósav között megosztjuk, etil-acetáttal kétszer extraháljuk, az extraktumot vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot metilén-kloriddal elkeverjük. A kapott szintelen port (5,8 g) 50 ml ecetsavban szuszpendáljuk és 6,5 g jód-monoklorid 30 ml ecetsavval képezett oldatával elegyítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd bepároljuk,

és a maradékot metilén-kloriddal ismét elkeverjük. A kiváló csapadékot szűrjük és szárítjuk. A maradékot 50 ml dimetil-formamidban oldjuk, 4,5 g porított kálium-karbonátot és 3,7 g bróm-ecetsav-metil-észtert adunk hozzá és egy órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A reakcióelegyet etil-acetát és 0,5 n sósav között megosztjuk, etil-acetáttal extraháljuk és etanolból átkristályosítjuk. A kapott [4-[2-(p-ciano-benzamido)-etil]-2-jód-fenoxi]-ecetsav-metil-észter 160 °C-on olvad.

4. példa

A [4-[2-(p-amidino-benzamido)-etil]-2-jód-fenoxi]-ecetsav-metil-észter ecetsavas sót szobahőmérsékleten vizes-metanolos nátrium-hidroxid-oldattal kezeljük. A kapott [4-[2-(p-amidino-benzamido)-etil]-2-jód-fenoxi]-ecetsav 250 °C felett olvad.

5. példa

Az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (E)-5-[2-(p-ciano-benzamido)-etil]-2-(kARBOMETOXI-METOXI)-FENIL]-4-penténsav-benzil-észterből kén-hidrogénnel, metil-jodiddal és ammónium-acetáttal egymás után végzett kezeléssel (E)-5-[5-[2-(p-amidino-benzamido)-etil]-2-(kARBOMETOXI-METOXI)-FENIL]-4-penténsav-benzil-észtert állítunk elő. A kapott termék kovasavgélen végzett kromatografálás és 19:1-4:1 arányú diklór-metán/metanol elegyekkel végrehajtott eluálás után drapp színű habot képez. MS: 544 (M+H)⁺.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő: 464 g 4-[2-(p-ciano-benzamido)-etil]-2-jód-fenoxi-ecetsav-metil-észter, 2 ml allil-ecetsav-benzil-észter, 5,2 mg trifenil-foszfin, 5,2 mg palládium(II)acetát és 0,2 ml trietil-amin elegyét argon-atmoszférában 100 °C-on 6 órán át melegítjük, mimellett 5 óra elteltével ugyanilyen mennyiségben további trietil-amint, trifenil-foszfit és palládium(II)acetátot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk lehűlni, majd diklór-metánal hígítjuk. Kovasavgélen végzett kromatografálás és 1:1 arányú éter-petroléter eleggyel végrehajtott eluálás után drappszínű gyanta alakjában 480 mg (E)-5-[5-[2-(p-ciano-benzamido)-etil]-2-(kARBOMETOXI-METOXI)-FENIL]-4-penténsav-benzil-észtert kapunk.

6. példa

A 2. példában ismertetett bázikus hidrolízissel analóg (E)-5-[5-[2-(p-amidino-benzamido)-etil]-2-(kARBOMETOXI-METOXI)-FENIL]-4-penténsav-benzil-észterből (E)-5-[5-[2-(p-amidino-benzamido)-etil]-2-(kARBOXY-METOXI)-FENIL]-4-penténsavat állítunk elő, 247-248 °C-on (acetonitril-víz) oldadó monohidrát alakjában.

7. példa

Az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon p-[2-(p-ciano-benzamido)-etoxi-fenil]-ecetsav-metil-észterből p-[2-(p-amidino-benzamido)-etoxi-fenil]-ecetsav-metil-észtert állítunk elő, 222-223 °C-on (etanolból) oldadó ecetsavas só alakjában.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő: 1,66 g 4-hidroxifenil-ecetsav-metil-észtert 30 ml

N,N-dimetil-formamidban 2,8 g kálium-karbonát jelenlétében 3,05 g N-benziloxikarbonil-2-amino-etil-jodiddal reagáltatunk. A reakcióelegyet 2 órán át 100 °C-on melegítjük, majd bepároljuk. A maradékot víz és éter között megosztjuk és éterrel extraháljuk. A nyers-termék kromatografálása után szintelen sűrűfolyó olaj alakjában 2,1 g benzil-[2-[(α-acetoxi-p-tolil)-oxi]-etil]-kARBAMÁTOT kapunk.

1 g benzil-[2-[(α-acetoxi-p-tolil)-oxi]-etil]-kARBAMÁT metanollal képezett oldatát 10%-os palládium-szén jelenlétében telítésig hidrogénezzük. A reakcióelegyet leszűrjük, a szűrletet bepároljuk, a maradékot kloroformban oldjuk. Az oldathoz 0,75 ml trietil-amint és 660 mg 4-ciano-benzil-kloridot adunk, 30 percen át keverjük, majd 0,5 n nátrium-hidroxid-oldattal, 0,5 n sósavval és vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot etil-acetáttal átkristályosítjuk. 620 mg p-[2-(p-ciano-benzamido)-etoxi-fenil]-ecetsav-metil-észtert kapunk, Op.: 143-144 °C.

8. példa

A 2. példában ismertetett eljárással analóg módon p-[2-(p-amidino-benzamido)-etoxi-fenil]-ecetsav-metil-észter ecetsavas sóból p-[2-(p-amidino-benzamido)-etoxi-fenil]-ecetsav-p-toluolszulfonátot kapunk, 183-184 °C-on oldadó [víz/acetonitril] szintelen tük alakjában.

9. példa

Az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon p-[2-(p-ciano-fenil-szulfonamido)-etoxi]-fenil-ecetsav-metil-észterből p-[2-(p-amidino-fenil-szulfonamido)-etoxi]-fenil-ecetsav-metil-észter ecetsavas sót állítunk elő. A szintelen kristályok 221-222 °C-on olvadnak (etanol).

A kiindulási anyagot benzil-[2-[(α-acetoxi-p-tolil)-oxi]-etil]-kARBAMÁTból a benziloxikarbonil-csoport hidrogenolízisével, majd trietil-amin jelenlétében 4-ciano-benzolszulfonil-kloriddal történő reagáltatással állítjuk elő.

10. példa

A 2. példában ismertetett eljárással analóg módon p-[2-(p-amidino-fenil-szulfonamido)-etoxi]-fenil-ecetsav-metil-észter ecetsavas sóból p-[2-(p-amidino-fenil-szulfonamido)-etoxi]-fenil-ecetsav-p-toluolszulfátot állítunk elő, 210-211 °C-on oldadó (vízből) szintelen kristályok alakjában.

11. példa

1,49 g p-[2-(p-ciano-benzolszulfonamido)-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter 15 ml piridinnel és 1,5 ml trietil-amminal képezett oldatába 0-5 °C-on 60 percen át kén-hidrogént vezetünk. A reakcióelegyet egy éjjelen át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd vákuumban szárazra pároljuk. 1,65 g tioamidot kapunk, amelyet 15 ml acetonban 15 ml metil-jodiddal 3 órán át visszafolyatósító hűtő alkalmazása mellett forralunk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot 120 ml

kloroformban 1,30 g ammónium-acetáttal és 1,0 ml ecetsavval szobahőmérsékleten 3 napon át keverjük. Az oldószert eltávolítjuk, a maradékot metanol-víz elegyben oldjuk és 30 g Levafit M-5080-on átszűrjük. A szűrletet bepároljuk és a maradékot 35 g MCl gélen kromatografáljuk és 10:1 arányú víz-metanol eleggyel eluáljuk. 1,0 g tiszta amorf p-[2-(amidino-benzolszulfonamido)-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot kapunk.

IR-sávok (KBr): 3117, 3053, 1756, 1681, 1512, 1333, 1228, 1155, 849 cm^{-1} -nél.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

1,47 g 4-(2-amino-etil)-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidroklorid (op.: 190 °C) 75 ml metilén-kloriddal és 1,85 ml trietil-aminnal képezett oldatához 0–5 °C-on 20 perc alatt keverés közben 1,21 g p-ciano-benzolszulfoklorid és 20 ml metilén-klorid oldatát adjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd szokásos módon feldolgozzuk. A nyersterméket szilikagélen kromatografáljuk és 1000:10:1 arányú kloroform(-n-propanol) 30%-os ammóniaeleggyel eluáljuk. A vékonyréteg-kromatográfiásan tiszta frakciókat acetone-hexán elegyből történő átkristályosítás után szintelen, 148–149 °C-on olvadó tük alakjában 1,95 g tiszta p-[2-(p-ciano-benzolszulfonamido)-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észtert kapunk.

12. példa

2,0 g p-[2-(p-amidino-benzolszulfonamido)-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidroklorid 100 ml etanollal és 50 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldattal képezett oldatát argon-atmoszférában 90 percen át keverjük. A reakcióelegyet feldolgozás után híg sósavval pH 6–7 értékre semlegesítjük és vákuumban 50 °C-on bepároljuk. A kiváló kristályokat szűrjük, vákuumban kálium-hidroxid felett 50 °C-on szárítjuk. 1,70 g tiszta p-[2-(p-amidino-benzolszulfonamido)-etil]-fenoxi-ecetsavat izolálunk.
Op.: 292–293 °C.

13. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon 1,16 g p-[(S)-2-(p-ciano-benzolszulfonamido)-propil]-fenoxi-ecetsav-metil-észterből 470 mg p-[(S)-2-(p-amidino-benzolszulfonamido)-propil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-acetátot állítunk elő.

Op.: 208–210 °C (metanol).

A kiindulási anyagot oly módon állítjuk elő, hogy p-[(S)-2-amino-propil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot (op.: 150–152 °C) és p-ciano-benzolszulfokloridot piridinben reagáltatunk.

Op.: 120–122 °C.

14. példa

A 12. példában ismertetett eljárással analóg módon, majd ekvivalens mennyiségű sósavval történő kezeléssel p-[(S)-2-(p-amidino-benzolszulfonamido)-propil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-acetáttól (13. példa) tiszta amorf p-[(S)-2-(p-amidino-benzolszulfonamido)-propil]-fenoxi-ecetsav-hidrokloridot állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3342, 3102, 1680, 1609, 1510, 1324, 1206, 1161, 847 cm^{-1} -nél.

15. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon 700 mg p-[2-(p-ciano-N-metil-fenilszulfonamido)-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észterből 450 mg tiszta amorf p-[2-(p-amidino-N-metil-fenilszulfonamido)-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3372, 3136, 3047, 1754, 1682, 1610, 1519, 1341, 1219, 1159, 828 cm^{-1} -nél.

A kiindulási anyagot oly módon állítjuk elő, hogy p-[2-(p-ciano-benzolszulfonamido)-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észtert (1. példa) dimetoxi-etánban szobahőmérsékleten butil-lítiummal és metil-jodiddal reagáltatunk.

Op.: 82–83 °C.

16. példa

A 14. példában ismertetett eljárással analóg módon p-[2-(p-amidino-N-metil-fenil-szulfonamido)-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridból (15. példa) tiszta amorf p-[2-(p-amidino-N-metil-fenilszulfonamido)-etil]-fenoxi-ecetsav-hidrokloridot állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3277, 2942, 1692, 1609, 1512, 1421, 1335, 1227, 1156, 823 cm^{-1} -nél.

17. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon 1,0 g p-[2-(p-ciano-N-benzil-fenilszulfonamido)-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észterből 400 mg tiszta amorf p-[2-(p-amidino-N-benzil-fenilszulfonamido)-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3348, 3031, 1756, 1678, 1607, 1510, 1340, 1210, 1159, 852, 724, 697 cm^{-1} -nél.

A kiindulási anyagot oly módon állítjuk elő, hogy p-[2-(p-ciano-benzolszulfonamido)-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észtert (lásd. 1. példa) dimetoxi-etánban szobahőmérsékleten butil-lítiummal és benzil-bromiddal reagáltatunk.

Op.: 108–109 °C (acetone-hexán).

18. példa

A 12. példában ismertetett eljárással analóg módon 340 mg p-[2-(p-amidino-N-benzil-fenilszulfonamido)-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridból (17. példa) 240 mg tiszta p-[2-(p-amidino-N-benzil-fenilszulfonamido)-etil]-fenoxi-ecetsavat állítunk elő.

Op.: 275–276 °C (bomlás).

19. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon 660 mg p-[2-(p-ciano-benzolszulfonamido)-1-hidroxi-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észterből 300 mg tiszta p-[2-(p-amidino-benzolszulfonamido)-1-hidroxi-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot állítunk elő.

Op.: 227 °C (bomlás).

A kiindulási anyagot oly módon állítjuk elő, hogy

4-(2-amino-1-hidroxi-etil)-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot (op.: 123–125 °C) piridinben p-ciano-benzolszulfokloriddal reagáltatunk.

Op.: 126–129 °C (aceton-éter).

20. példa

A 12. példában ismertetett eljárással analóg módon 260 mg p-[2-(p-amidino-benzolszulfonamido)-1-hidroxi-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridból (19. példa) 150 mg tiszta amorf p-[2-(p-amidino-benzolszulfonamido)-1-hidroxi-etil]-fenoxi-ecetsavat állítunk elő. IR-sávok (KBr): 3431, 3036, 1688, 1608, 1572, 1511, 1419, 1321, 1152, 831 cm⁻¹-nél.

21. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon 650 mg p-[2-(p-ciano-benzamido)-1-hidroxi-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észterből 450 mg tiszta p-[2-(p-amidino-benzamido)-1-hidroxi-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot állítunk elő.

Op.: 215–218 °C.

A kiindulási anyagot oly módon állítjuk elő, hogy 4-(2-amino-1-hidroxi-etil)-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot (op.: 123–125 °C) piridinben p-ciano-benzoészter-kloriddal reagáltatunk.

Op.: 140–142 °C (aceton-hexán).

22. példa

A 12. példában ismertetett eljárással analóg módon 450 mg p-[2-(p-amidino-benzamido)-1-hidroxi-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridból 340 mg tiszta p-[2-(p-amidino-benzamido)-1-hidroxi-etil]-fenoxi-ecetsavat állítunk elő.

Op.: 250 °C felett.

23. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon 460 mg p-[(p-ciano-fenil-szulfonamido)-acetil]-fenoxi-ecetsav-metil-észterből 250 mg tiszta p-[(p-amidino-fenilszulfonamido)-acetil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot állítunk elő, fehér por alakjában.

IR-sávok (KBr): 3375, 3078, 1751, 1680, 1599, 1511, 1333, 1217, 1170, 832 cm⁻¹-nél.

A kiindulási anyagot p-[2-(p-ciano-benzolszulfonamido)-1-hidroxi-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észterből kloroformban mangán-dioxiddal végrehajtott oxidációval állítjuk elő.

Op.: 160–162 °C (aceton-hexán).

24. példa

A 12. példában ismertetett eljárással analóg módon 180 mg p-[(p-amidino-fenilszulfonamido)-acetil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridból (23. példa) 80 mg tiszta kristályos p-[(p-amidino-fenilszulfonamido)-acetil]-fenoxi-ecetsavat állítunk elő.

NMR-sávok: 2,49; 2,50; 3,30; 4,44(d); 4,35 ppm.

25. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon 300 mg p-[(p-ciano-benzamido)-acetil]-fenoxi-ecet-

sav-metil-észterből 120 mg tiszta kristályos p-[(p-amidino-benzamido)-acetil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot állítunk elő.

Op.: 270–271 °C (bomlás).

5 A kiindulási anyagot p-[2-(p-ciano-benzamido)-1-hidroxi-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észterből kloroformban mangán-dioxidos oxidációval állítjuk elő.

Op.: 200–203 °C.

26. példa

80 mg p-[(p-amidino-benzamido)-acetil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter (25. példa), 40 mg kálium-karbonát, 10 ml etanol és 4 ml víz elegyét szobahőmérsékleten argon-atmoszférában 4 órán át keverjük. A reakcióelegyet 10 ml vízzel elegyítjük és 1 n sósavval pH 6 értékre semlegesítjük. A reakcióelegyet vákuumban 10 ml-re bepároljuk és egy éjjelen át hűtőszekrényben állni hagyjuk. A kiváló csapadékot szűrjük, kálium-hidroxid felett vákuumban 50 °C-on szárítjuk. 52 mg amorf p-[(p-amidino-benzamido)-acetil]-fenoxi-ecetsavat kapunk.

IR-sávok (KBr): 3354, 2386, 3042, 1647, 1598, 1542, 1485, 1422, 1360, 1232, 1177, 994 és 710 cm⁻¹-nél.

27. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon 300 mg p-[2-[p-ciano-N-(p-karbometoxi-benzil)-fenilszulfonamido]-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észterből 170 mg tiszta p-[2-[p-amidino-N-(p-karbometoxi-benzil)-fenilszulfonamido]-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3380, 2952, 1757, 1719, 1684, 1611, 1511, 1285, 1210, 1156, 586 cm⁻¹-nél.

A kiindulási anyagot oly módon állítjuk elő, hogy p-[2-(p-ciano-benzolszulfonamido)-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észtert (lásd 1. példa) butil-lítiummal és p-karbometoxi-benzil-bromiddal dimetoxi-etánban szobahőmérsékleten reagáltatunk.

O.: 118–119 °C (aceton-hexán).

28. példa

A 12. példában ismertetett eljárással analóg módon 150 mg p-[2-[p-amidino-N-(p-karbometoxi-benzil)-fenilszulfonamido]-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridból (27. példa) 84 mg tiszta amorf p-[2-[p-amidino-N-(p-karboxi-benzil)-fenilszulfonamido]-etil]-fenoxi-ecetsavat állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3381, 2930, 1689, 1609, 1546, 1511, 1386, 1335, 1156, 823, 592 cm⁻¹-nél.

29. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon 2,31 g [[4-[2-(p-ciano-fenilszulfonamido)-etil]-o-fenilén]-dioxi]-diecetsav-dimetil-észterből 1,3 g tiszta [[4-[2-(p-amidino-fenilszulfonamido)-etil]-o-fenilén]-dioxi]-diecetsav-dimetil-észter-hidrokloridot állítunk elő, fehér amorf por alakjában.

IR-sávok (KBr): 3351, 3087, 2857, 1759, 1680, 1596, 1515, 1479, 1330, 1218, 1156, 850 cm⁻¹-nél.

60 A kiindulási anyagot 3,4-(2-amino-etil)-fenilén-di-

oxi-diecetsav-dimetil-észter és p-ciano-benzolszulfoklorid piridinben végzett reakciójával állítjuk elő.
Op.: 130–131 °C (aceton-hexán).

30. példa

A 12. példában ismertetett eljárással analóg módon 500 mg [[4-[2-(p-amidino-fenilszulfonamido)-etil]-o-fenilén]-dioxi]-diecetsav-dimetil-észter-hidrokloridból 400 mg tiszta kristályos [[4-[2-(p-amidino-fenilszulfonamido)-etil]-o-fenilén]-dioxi]-diecetsavat állítunk elő.

Op.: 203–205 °C.

31. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon 960 mg [4-[2-(p-ciano-fenilszulfonamido)-etil]-2-metoxifenoxi]-ecetsav-metil-észterből 830 mg tiszta amorf [4-[2-(p-amidino-fenilszulfonamido)-etil]-2-metoxifenoxi]-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3365, 3091, 1749, 1681, 1605, 1515, 1329, 1262, 1219, 1151, 850, 806 cm⁻¹-nél.

A kiindulási anyagot 4-(2-amino-etil)-2-metoxifenoxi-ecetsav-metil-észter-hidroklorid (op.: 152–154 °C) és p-ciano-benzolszulfoklorid piridinben végzett reakciójával állítjuk elő.

32. példa

A 12. példában ismertetett eljárással analóg módon 770 mg [4-[2-(p-amidino-fenilszulfonamido)-etil]-2-metoxifenoxi]-ecetsav-metil-észter-hidrokloridból (31. példa) 570 mg tiszta kristályos [4-[2-(p-amidino-fenilszulfonamido)-etil]-2-metoxifenoxi]-ecetsavat állítunk elő.

Op.: 190–192 °C (bomlás).

33. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon 1,0 g (E)-p-[2-(p-ciano-fenilszulfonamido)-β-metil-fahéjsav-metil-észterből 0,80 g tiszta amorf (E)-p-[2-(p-amidino-fenilszulfonamido)-etil]-β-metil-fahéjsav-metil-észter-hidrokloridot állítunk elő.

A kiindulási anyagot 4-(2-amino-etil)-β-metil-fahéjsav-metil-észter-hidroklorid (op.: 197–199 °C) és p-ciano-benzolszulfoklorid piridinben végzett reakciójával állítjuk elő.

Op.: 118–120 °C.

34. példa

A 12. példában ismertetett eljárással analóg módon, hosszabb – 24 óra – reakcióidő mellett 300 mg (E)-p-[2-(p-amidino-fenilszulfonamido)-etil]-β-metil-fahéjsav-metil-észter-hidrokloridból 140 mg tiszta amorf (E)-p-[2-(p-amidino-fenilszulfonamido)-etil]-β-metil-fahéjsavat állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3393, 2926, 1698, 1627, 1556, 1479, 1385, 1329, 1246, 1156, 1093, 832, 597 cm⁻¹-nél.

35. példa

300 mg (E)-p-[2-(p-amidino-fenilszulfonamido)-etil]-β-metil-fahéjsav-metil-észter-hidrokloridot 40 ml

metanolban és 40 ml ecetsavban oldunk és 300 mg 10%-os palládium-szén katalizátor hozzáadása után 1 ekvivalens hidrogén felvételeig szobahőmérsékleten és normál nyomáson hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. 273 mg amorf p-[2-(p-amidino-fenilszulfonamido)-etil]-β-metil-hidrofahéjsav-metil-észter-hidrokloridot kapunk.

36. példa

A 12. példában ismertetett eljárással analóg módon, hosszabb – 4 óra – reakcióidővel 200 mg p-[2-(p-amidino-fenilszulfonamido)-etil]-β-metil-hidrofahéjsav-metil-észter-hidrokloridból 120 mg tiszta kristályos p-[2-(p-amidino-fenilszulfonamido)-etil]-β-metil-hidrofahéjsavat állítunk elő.

Op.: 200 °C felett.

37. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon 3,70 g (E)-5-[(RS)-2-(p-ciano-benzamido)-propil]-β-metil-2-tiofén-akrilsav-etil-észter-hidrokloridból 2,3 g amorf (E)-5-[(RS)-2-(p-amidino-benzamido)-propil]-β-metil-2-tiofén-akrilsav-etil-észter-hidrokloridot állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3254, 3057, 1700, 1679, 1638, 1611, 1541, 1485, 1290, 1164, 861, 712 cm⁻¹-nél.

A kiindulási anyagot (E)-5-[(RS)-2-amino-propil]-β-metil-2-tiofén-akrilsav-észter és p-ciano-benzoil-klorid piridinben végzett reakciójával állítjuk elő.

Op.: 153–154 °C (aceton-hexán).

38. példa

A 34. példában ismertetett eljárással analóg módon 435 mg (E)-5-[(RS)-2-(p-amidino-benzamido)-propil]-β-metil-2-tiofén-akrilsav-etil-észter-hidrokloridból (37. példa) 220 mg tiszta (E)-5-[(RS)-2-(p-amidino-benzamido)-propil]-β-metil-2-tiofén-akrilsavat állítunk elő.

Op.: 230 °C felett.

39. példa

A 35. példában ismertetett eljárással analóg módon 700 mg (E)-5-[(RS)-2-(p-amidino-benzamido)-propil]-β-metil-2-tiofén-akrilsav-etil-észter-hidrokloridból 360 mg tiszta kristályos (RS)-5-[(RS)-2-(p-amidino-benzamido)-propil]-β-metil-2-tiofén-propionsav-etil-észter-hidrokloridot állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3397, 2929, 1733, 1680, 1636, 1548, 1485, 1278, 1021, 864 cm⁻¹-nél.

40. példa

A 12. példában ismertetett eljárással analóg módon 320 mg (RS)-5-[(RS)-2-(p-amidino-benzamido)-propil]-β-metil-2-tiofén-propionsav-etil-észter-hidrokloridból (39. példa) 260 mg színtelen amorf (RS)-5-[(RS)-2-(p-amidino-benzamido)-propil]-β-metil-2-tiofén-propionsavat állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3262, 2928, 1633, 1557, 1499, 1401, 1155, 869, 698 cm⁻¹-nél.

41. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon

770 mg p-[2-(p-ciano-benzamido)-etil]-hidrofahéjsav-metil-észterből 530 mg p-[2-(p-amidino-benzamido)-etil]-hidrofahéjsav-metil-észter-hidrokloridot állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3297, 3088, 1735, 1682, 1633, 1548, 1487, 1295, 1172, 864 cm^{-1} -nél.

A kiindulási anyagot 4-(2-amino-etil)-hidrofahéjsav-metil-észter-hidroklorid és p-ciano-benzoil-klorid metilén-kloridban trietil-amin jelenlétében végzett reakciójával állítjuk elő.

Op.: 142–144 °C.

42. példa

A 12. példában ismertetett eljárással analóg módon 490 mg p-[2-(p-amidino-benzamido)-etil]-hidrofahéjsav-metil-észter-hidrokloridból 3430 mg tiszta kristályos p-[2-(p-amidino-benzamido)-etil]-hidrofahéjsavat állítunk elő.

Op.: 230 °C felett.

43. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon 1,0 g p-[3-(p-ciano-benzamido)-propil]-fenil-ecetsav-metil-észter-hidrokloridból 0,75 g tiszta p-[3-(p-amidino-benzamido)-propil]-fenil-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3261, 3059, 1734, 1680, 1638, 1545, 1484, 1436, 1155, 1014, 863 cm^{-1} -nél.

A kiindulási anyagot 4-(3-amino-propil)-fenil-ecetsav-metil-észter-hidroklorid (op.: 168–171 °C) és p-ciano-benzoil-klorid metilén-kloridban trietil-amin jelenlétében végzett reakciójával állítjuk elő.

Op.: 122–124 °C (aceton-hexán).

44. példa

A 12. példában ismertetett eljárással analóg módon, majd a kapott terméket sósavval hidrokloriddá alakítva 650 mg p-[3-(p-amidino-benzamido)-propil]-fenil-ecetsav-metil-észter-hidrokloridból 420 mg p-[3-(p-amidino-benzamido)-propil]-fenil-ecetsav-hidrokloridot állítunk elő, amorf por alakjában.

IR-sávok (KBr): 3498, 2923, 1670, 1643, 1545, 1517, 1389, 1280, 1136, 839, 707 cm^{-1} -nél.

45. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon 1,0 g p-[3-(p-ciano-fenilszulfonamido)-propil]-fenil-ecetsav-metil-észterből 510 mg tiszta amorf p-[3-(p-amidino-fenilszulfonamido)-propil]-fenil-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3420, 3257, 3105, 1718, 1659, 1775, 1520, 1477, 1339, 1227, 1152, 851, 806 cm^{-1} -nél.

A kiindulási anyagot 4-(3-amino-propil)-fenil-ecetsav-metil-észter-hidroklorid (op.: 168–171 °C) és p-ciano-benzol-szulfoklorid metilénkloridban trietil-amin jelenlétében végzett reakciójával állítjuk elő.

Op.: 149–151 °C (aceton-hexán).

46. példa

A 12. példában ismertetett eljárással analóg módon

510 mg p-[3-(p-amidino-fenilszulfonamido)-propil]-fenil-ecetsav-metil-észter-hidrokloridból (45. példa) 340 mg tiszta kristályos p-[3-(p-amidino-fenilszulfonamido)-propil]-fenil-ecetsavat állítunk elő.

Op.: 250 °C felett.

47. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon 1,0 g p-[2-(4-ciano-3-piridil-amido)-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észterből 890 mg tiszta amorf p-[2-(4-amidino-3-piridil-amido)-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3430, 3242, 3063, 1762, 1695, 1643, 1515, 1437, 1215, 1081 cm^{-1} -nél.

A kiindulási anyagot 6-ciano-nikotinsav (op.: 184–186 °C) és klór-hangyasav-etil-észter 4-etil-morfolin jelenlétében végzett reakciójával, majd 4-(2-amino-etil)-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloriddal tetrahidrofuranban történő reagáltatással állítjuk elő.

Op.: 147–149 °C (aceton-hexán).

48. példa

A 12. példában ismertetett eljárással analóg módon 800 mg p-[2-(4-amidino-3-piridil-amido)-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridból (47. példa) 625 mg tiszta kristályos p-[2-(4-amidino-3-piridil-amido)-etil]-fenoxi-ecetsavat állítunk elő.

Op.: 200 °C felett.

49. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon 530 mg p,p'-[[[p-ciano-benzoil]-imino]-dietilén]-dihidrofahéjsav-dimetil-észterből 220 mg tiszta amorf p,p'-[[[p-amidino-benzoil]-imino]-dietilén]-dihidrofahéjsav-dimetil-észter-hidrokloridot állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3010, 2945, 1794, 1682, 1612, 1514, 1495, 1205, 1018, 851 cm^{-1} -nél.

A kiindulási anyagot p-ciano-benzoil-klorid és N,N-bisz[4-(2-amino-etil)-dihidrofahéjsav-dimetil-észter] reakciójával állítjuk elő. Utóbbi előállítására 4-(2-nitro-etilén)-fahéjsav-metil-észter metanolban palládium-szén jelenlétében végzett katalitikus hidrogénezésével történik.

50. példa

A 12. példában ismertetett eljárással analóg módon 210 mg p,p'-[[[p-amidino-benzoil]-imino]-dietilén]-dihidrofahéjsav-dimetil-észter-hidrokloridból 115 mg tiszta kristályos p,p'-[[[p-amidino-benzoil]-imino]-dietilén]-dihidrofahéjsavat állítunk elő.

Op.: 220 °C felett.

51. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon 940 mg p-[2-[(p-ciano-fenil)-karbamoil]-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észterből 600 mg p-[2-[(p-amidino-fenil)-karbamoil]-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot állítunk elő.

Op.: 230–232 °C.

A kiindulási anyagot oly módon állítjuk elő, hogy

3-(4-hidroxi-fenil)-propionsavat klór-hangyasav-etil-észterrel, 4-etil-morfolinnal és p-amino-benzonitrillel reagáltatunk, majd a kapott p-[2-[(p-ciano-fenil)-karbamoil]-etil]-fenolt (op.: 169–172 °C) acetonban bróm-ecetsav-metil-észterrel kálium-hidroxid jelenlétében éterezzük.

Op.: 140–143 °C, (aceton-hexán).

52. példa

A 12. példában ismertetett eljárással analóg módon 570 mg p-[2-[(p-amidino-fenil)-karbamoil]-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridból 450 mg p-[2-[(p-amidino-fenil)-karbamoil]-etil]-fenoxi-ecetsavat állítunk elő.

Op.: 250 °C felett.

53. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon 1,02 g α -[(p-ciano-benzil)-karbamoil]-p-tolil-oxi-ecetsav-metil-észterből 0,8 g tiszta amorf α -[(p-amidino-benzil)-karbamoil]-p-tolil-oxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3376, 3263, 3060, 1751, 1654, 1612, 1511, 1180, 1080 cm^{-1} -nél.

A kiindulási anyagot oly módon állítjuk elő, hogy 4-hidroxi-fenil-ecetsav klór-hangyasav-etil-észterrel és 4-etil-morfolinnal reagáltatunk, majd p-ciano-benzil-aminnal kezelünk és a kapott p-[(p-ciano-benzil)-karbamoil]-metil-fenolt (op.: 176–178 °C) bróm-ecetsav-metil-észterrel kálium-hidroxid jelenlétében acetonnal éterezzük.

Op.: 143–145 °C (aceton-hexán).

IR-sávok (KBr): 3284, 3034, 2232, 1747, 1637, 1610, 1536, 1509, 1374, 1219, 1093, 810 cm^{-1} -nél.

54. példa

A 12. példában ismertetett eljárással analóg módon α -[(p-amidino-benzil)-karbamoil]-p-tolil-oxi-ecetsav-metil-hidrokloridból 305 g amorf α -[(p-amidino-benzil)-karbamoil]-p-tolil-oxi-ecetsavat állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3289, 3044, 1697, 1651, 1612, 1409, 1249, 1222, 1057, 850, 775 cm^{-1} -nél.

55. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon 400 mg p-[(p-ciano-fenetil)-karbamoil]-fenoxi-ecetsav-metil-észterből 322 mg tiszta amorf p-[(p-amidino-fenetil)-karbamoil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3400, 3175, 1755, 1694, 1640, 1608, 1550, 1509, 1435, 1294, 1086, 764 cm^{-1} -nél.

A kiindulási anyagot oly módon állítjuk elő, hogy 4-hidroxi-benzoetsavat klór-hangyasav-etil-észterrel és 4-etil-morfolinnal reagáltatunk, majd p-ciano-fenil-etil-amint adunk hozzá és a kapott p-[(p-ciano-fenetil)-karbamoil]-fenolt kálium-hidroxid jelenlétében acetonban bróm-ecetsav-metil-észterrel éterezzük.

56. példa

A 12. példában ismertetett eljárással analóg módon

260 mg p-[(p-amidino-fenetil)-karbamoil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridból 190 mg szintelen amorf p-[(p-amidino-fenetil)-karbamoil]-fenoxi-ecetsavat állítunk elő.

5 IR-sávok (KBr): 3373, 3057, 1694, 1638, 1608, 1575, 1542, 1500, 1409, 1313, 1227, 1179, 1055, 766 cm^{-1} -nél.

57. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon 1,0 g p-[2-(p-ciano-benzamido)-1-hidroxi-etil]-hidrofahéjsav-metil-észterből 0,9 g tiszta amorf p-[2-(p-amidino-benzamido)-1-hidroxi-etil]-hidrofahéjsav-metil-észter-hidrokloridot állítunk elő.

15 IR-sávok (KBr): 3294, 3087, 1729, 1682, 1641, 1545, 1483, 1292, 863 cm^{-1} -nél.

A kiindulási anyagot 4-(2-amino-1-hidroxi-etil)-hidrofahéjsav-metil-észter-hidroklorid (op.: 141–144 °C) és p-ciano-benzoetsav-klorid metilén-kloridban trietil-amin jelenlétében végzett reakciójával állítjuk elő.

IR-sávok (KBr): 3324, 2237, 1736, 1644, 1549, 1501, 1293, 1170, 841 cm^{-1} -nél.

58. példa

A 12. példában ismertetett eljárással analóg módon 920 mg p-[2-(p-amidino-benzamido)-1-hidroxi-etil]-hidrofahéjsav-metil-észter-hidrokloridból 690 mg tiszta p-[2-(p-amidino-benzamido)-1-hidroxi-etil]-hidrofahéjsavat állítunk elő.

30 Op.: 250 °C felett.

59. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon 2,1 g p-[(p-ciano-benzamido)-acetil]-hidrofahéjsav-metil-észterből 1,41 g szintelen amorf p-[(p-amidino-benzamido)-acetil]-hidrofahéjsav-metil-észter-hidrokloridot állítunk elő.

35 IR-sávok (KBr): 3371, 3045, 1737, 1680, 1650, 1605, 1538, 1484, 1229, 864 cm^{-1} -nél.

40 A kiindulási anyagot p-[2-(p-ciano-benzamido)-1-hidroxi-etil]-hidrofahéjsav-metil-észter (lásd 47. példa) kloroformban elvégzett mangán-dioxidos oxidációjával állítjuk elő.

Op.: 160–161 °C (aceton/hexán).

60. példa

100 mg p-[(p-amidino-benzamido)-acetil]-hidrofahéjsav-metil-észter-hidroklorid és 4 ml 2 n sósav elegyét 60 percen át 100 °C-on melegítjük. A reakcióelegyet lehűtjük, 4 ml vízzel elegyítjük és 2 órán át 5 °C-on keverjük. A kiváló kristályokat szűrjük és vákuumban kálium-hidroxid felett szárítjuk. 70 mg tiszta p-[(p-amidino-benzamido)-acetil]-hidrofahéjsav-hidrokloridot kapunk.

55 Op.: 273–274 °C (bomlás)

61. példa

484 mg 4-(2-amino-etil)-hidrofahéjsav-metil-észter-hidroklorid, 672 mg 4-guanidino-benzoetsav-4-nitro-fenil-észter-hidroklorid, 404 mg trietil-amin és 10 ml

dimetil-formamid elegyét 5 órán át szobahőmérsékleten argon-atmoszférában keverjük. A reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk és a maradékot 25 g MCI-gélen kromatografáljuk. 520 mg amorf p-[2-(p-guanidino-benzamido)-etil]-hidrofahéjsav-metil-észter-hidrokloridot kapunk.

IR-sávok (KBr): 3339, 3187, 1727, 1678, 1644, 1579, 1500, 1289, 1107, 852 cm^{-1} -nél.

62. példa

A 12. példában ismertetett eljárással analóg módon 450 mg p-[2-(p-guanidino-benzamido)-etil]-hidrofahéjsav-metil-észter-hidrokloridból 220 mg p-[2-(p-guanidino-benzamido)-etil]-hidrofahéjsavat állítunk elő. Amorf por.

IR-sávok (nujol): 3507, 3454, 3308, 2925, 1704, 1638, 1554, 1505, 1481, 1376, 1312, 865 cm^{-1} -nél.

63. példa

A 61. példában ismertetett eljárással analóg módon 231 mg p-(amino-metil)-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridból és 336 mg 4-guanidino-benzoészter-4-nitro-fenil-észter-hidrokloridból 310 mg tiszta amorf $[\alpha\text{-(p-guanidino-benzamido)-p-tolil-oxi-ecetsav-metil-észter-hidroklorid}]$ állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3304, 3169, 1749, 1675, 1641, 1602, 1568, 1507, 1080 cm^{-1} -nél.

64. példa

A 14. példában ismertetett eljárással analóg módon 255 mg $[\alpha\text{-(p-guanidino-benzamido)-p-tolil-oxi-ecetsav-metil-észter-hidroklorid}]$ 181 mg szintelen amorf $[\alpha\text{-(p-guanidino-benzamido)-p-tolil-oxi-ecetsav-hidroklorid}]$ állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3285, 2538, 1674, 1622, 1509, 1419, 1252, 1176, 852, 699 cm^{-1} -nél.

65. példa

A 61. példában ismertetett eljárással analóg módon 193 mg 4-(amino-metil)-hidrofahéjsav-metil-észterből és 336 mg 4-guanidino-benzoészter-4-nitro-fenil-észterből 168 mg tiszta amorf p-[2-(p-guanidino-benzamido)-etil]-hidrofahéjsav-metil-észter-hidrokloridot állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3367, 2946, 1691, 1601, 1544, 1366, 1252, 1170, 1126, 961 cm^{-1} -nél.

66. példa

A 12. példában ismertetett eljárással analóg módon 137 mg p-[2-(p-guanidino-benzamido)-etil]-hidrofahéjsav-metil-észter-hidrokloridból 75 mg szintelen amorf p-[2-(p-guanidino-benzamido)-etil]-hidrofahéjsav-hidrokloridot állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3304, 3129, 1703, 1668, 1626, 1567, 1503, 1285, 827 cm^{-1} -nél.

67. példa

200 mg $[\alpha\text{-(p-amidino-hidrocinnamamido)-p-tolil-oxi-ecetsav-metil-észter-hidrojodid}]$ (5:4), 10 ml metanol és 0,5 ml 1 n nátrium-hidroxid oldatát 2 órán át,

majd további 0,5 ml 1 n nátrium-hidroxid hozzáadása után újabb 2 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 2 ml vizet adunk hozzá, majd az oldószert ledesztilláljuk. A visszamaradó vizes oldat pH-ját 1 mólos kálium-hidrogén-szulfát-oldat hozzáadásával 2-re állítjuk be és etil-acetáttal extraháljuk. Az oldhatatlan anyagot kiszűrjük és a szerves fázis maradékát oktadecil-származék kovasavgélen (Merck RP 18) végzett fordított fázisú kromatografálással és vizes eluálással tisztítjuk. Fehér por alakjában 77 mg $[\alpha\text{-(p-amidino-hidrocinnamamido)-p-tolil-oxi-ecetsav}]$ kapunk. Op.: 180 °C (bomlás).

A kiindulási anyagként felhasznált észtert a következőképpen állíthatjuk elő.

15 A) 350 mg p-ciano-hidrofahéjsav és 463 mg p-(amino-metil)-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidroklorid 20 ml 1:1 arányú dimetil-formamid/tetrahidrofuran eleggyel képezett szuszpenzióához keverés és 0 °C-ra való hűtés közben 404 mg N-metil-morfolint és 758 mg O-benzotriazolil-N,N,N-tetrametil-urónium-hexafluorofoszfátot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 90 percen át keverjük, majd magasztvákuumban szárazra pároljuk. Az olajos maradékot etil-acetátban oldjuk és a kapott oldatot 5%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel, 2 mólos kálium-hidrogén-szulfát-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázisból kinyert nyersterméket kovasavgélen végzett kromatografálással és etil-acetátos eluálással tisztítjuk. Etil-acetát és hexán elegyből végzett átkristályosítás után 630 mg $[\alpha\text{-(p-ciano-hidrocinnamamido)-p-tolil-oxi-ecetsav-metil-észter}]$ kapunk.

Op.: 125 °C.

35 B) 585 mg, az A) bekezdés szerinti termék 60 ml piridinnel és 4 ml trietil-amminnal képezett oldatát szobahőmérsékleten kén-hidrogénnel telítjük és egy éjjelen át ezen a hőmérsékleten állni hagyjuk. Az oldatot forgóbepárlón bepároljuk, a maradékot vízben felvesszük és etil-acetáttal extraháljuk. A nyers olajos terméket kovasavgélen végzett kromatografálással és 99:1 térfogatarányú etil-acetát/metanol eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. 560 mg $[\alpha\text{-(p-(tiokarbamoil)-hidrocinnamamido)-p-tolil-oxi-ecetsav-metil-észter}]$ kapunk.

Op.: 135 °C.

50 C) 560 mg, a B) bekezdés szerinti tioamidot 50 ml acetonban oldjuk, 2 ml metil-jodiddal elegyítjük és 45 percen át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az oldószert forgóbepárlón eltávolítjuk és a visszamaradó nyers $[\alpha\text{-(p-metil-tio-karboximido-hidrocinnamamido)-p-tolil-oxi-ecetsav-metil-észter-hidrojodid}]$ a következő lépésnél tisztítás nélkül használjuk fel. 575 mg fenti termék 40 ml metanollal képezett oldatát 125 mg ammónium-acetáttal elegyítjük és 55 6 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az oldószert forgóbepárlón eltávolítjuk, a maradékot etil-acetát/hexán elegyből kristályosítjuk. 401 mg $[\alpha\text{-(p-amidino-hidrocinnamamido)-p-tolil-oxi-ecetsav-metil-észter-hidrojodid}]$ (5:4) kapunk.

Op.: 155 °C. MS (FAB): 370 (M+H)⁺.

68. példa

A 67. példában ismertetett eljárással analóg módon [p-(p-amidino-hidrocinnamamido)-fenoxi]-ecetsav-metil-észter-hidrodid (1:1) elszappanosításával [p-(p-amidino-hidrocinnamamido)-fenoxi]-ecetsavat állítunk elő.

Op.: 300 °C felett (víz).

A kiindulási anyagként felhasznált észtert a következőképpen állítjuk elő:

A) A 67. példa A) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon p-ciano-hidrofahéjsavat p-amino-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloriddal kapcsolunk. A kapott [p-(p-ciano-hidrocinnamamido)-fenoxi]-ecetsav-metil-észtert [op.: 141 °C, etil-acetát/hexán] a 67. példa B) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon tionáljuk. A kapott [p-[p-(tiokarbamoil)-hidrocinnamamido]-fenoxi]-ecetsav-metil-észtert (op.: 80 °C, etil-acetát) metil-jodiddal metilezzük, a kapott [p-[p-[1-(metil-tio)-formimidoil]-hidrocinnamamido]-fenoxi]-ecetsav-metil-észter-hidrodidot (op.: 189 °C, acetón) ammonolízissel [p-(p-amidino-hidrocinnamamido)-fenoxi]-ecetsav-metil-észter-hidrodiddá alakítjuk.

Op.: 203–205 °C [etil-acetát/hexán].

69. példa

120 mg [p-(E)-p-amidino-cinnamamido]-fenoxi]-ecetsav-metil-észter és 12 ml tömény sósav elegyét argon-atmoszférában visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd forrón szűrjük. A kapott [p-(E)-p-amidino-cinnamamido]-fenoxi]-ecetsav-hidrokloridot tömény sósavval és hexánnal mossuk és 40 °C-on vákuumban kálium-hidroxid felett szárítjuk. A sárga kristályok 290 °C-on bomlás közben olvadnak.

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

A) A 67. példa A) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon p-ciano-fahéjsavat p-amino-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloriddal kapcsolunk. Sárga kristályok alakjában [p-(E)-p-ciano-cinnamamido]-fenoxi]-ecetsav-metil-észtert kapunk.

Op.: 197 °C [etil-acetát/hexán].

B) 1,52 g, az A) bekezdés szerinti terméket 106 ml dioxánban szuszpendálunk, 2 ml étert és 0,42 g metanolt adunk hozzá és az elegyet 5 °C-ra hűtjük. Ezen a hőmérsékleten erős keverés közben 1,40 g klór-hidrogén gázt vezetünk be. A keverést és hűtést további 3 órán át folytatjuk. A reakcióelegyet egy hétvégén át továbbkeverjük, az oldhatatlan anyagot szűrjük, éterrel mossuk és vákuumban szárítjuk.

209 mg fenti terméket 50 ml etanolban szuszpendálunk és az elegyet 5 °C-ra hűtjük. Ezután annyi etanolos ammónia-oldatot [9 g (100 ml)] adunk hozzá, hogy jelentős ammónia-fölösleg legyen jelen. Az elegyet egy éjjelen át keverés közben 70 °C-on melegítjük, majd az oldhatatlan anyagot forrón kiszűrjük. Az oldószert forgóbepárlón eltávolítjuk (kb. 5 ml maradék térfogatig) és a [p-(E)-p-amidino-cinnamamido]-fenoxi]-ecetsav-metil-észtert hexán hozzáadásával kristályosan kicsapjuk. Sárga kristályokat ka-

punk, op.: 235 °C-tól. Kitermelés 136 mg, az elméleti érték 68%-a.

70. példa

Az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon N-(p-ciano-benzoil)-3-[p-[(tercier butoxikarbonil)-metoxi]-fenil]-D-alanin-metil-észterből N-(p-amidino-benzoil)-3-[p-[(tercier butoxikarbonil)-metoxi]-fenil]-D-alanin-metil-észtert állítunk elő, világossárga hab alakjában.

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

(R)-N-benziloxikarbonil-tirozin-metil-észtert a 3. példában ismertetett eljárással analóg módon kálium-karbonát jelenlétében bróm-ecetsav-tercier butil-észterrel reagáltatunk. A színtelen olaj alakjában kapott N-benziloxikarbonil-3-[p-[(tercier butoxikarbonil)-metoxi]-fenil]-D-alanin-metil-észtert metanolban 5%-os palládium-szén jelenlétében rázató-berendezésben szobahőmérsékleten és normál nyomáson hidrogénezük, a katalizátort szűrővel eltávolítjuk és a szűrletet bepároljuk. Színtelen olaj alakjában 3-[p-[(tercier butoxikarbonil)-metoxi]-fenil]-D-alanin-metil-észtert kapunk.

1,65 g 3-[p-[(tercier butoxikarbonil)-metoxi]-fenil]-D-alanin-metil-észtert 0,97 g 4-ciano-benzoésav-kloriddal és 1,08 g trietil-aminnal kloroformban reagáltatunk. A reakcióelegyet szokásos módon dolgozzuk fel, a nyersteget kovasavgélen kromatografáljuk és 1:1 arányú éter-petroléter eleggyel eluáljuk. Színtelen gyanta alakjában 1,8 g N-(p-ciano-benzoil)-3-[p-[(tercier butoxikarbonil)-metoxi]-fenil]-D-alanin-metil-észtert kapunk.

71. példa

462 mg N-(p-amidino-benzoil)-3-[p-[(tercier butoxikarbonil)-metoxi]-fenil]-D-alanin-metil-észtert 4,5 ml metilén-klorid és 3,5 ml trifluor-ecetsav elegyében szobahőmérsékleten 2 órán át állni hagyjuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és a maradékot dietil-éterrel elkeverjük. A kapott narancsszínű port kovasavgélen kromatografáljuk és előbb vízzel, majd 9:1 arányú víz-acetonitril eleggyel eluáljuk. Az oldószert eltávolítása után sárga kristályok alakjában 160 mg [p-(R)-2-(p-amidino-benzamido)-2-(metoxikarbonil)-etil]-fenoxi]-ecetsav-trifluoracetátot kapunk.

Op.: 153–155 °C; $[\alpha]_D^{20} = +48,6^\circ$ (c=0,97, metanol).

72. példa

A 2. példában ismertetett eljárással analóg módon 232 mg [p-[(R)-2-(p-amidino-benzamido)-2-(metoxikarbonil)-etil]-fenoxi]-ecetsav-trifluoracetát metanolos vizes nátrium-hidroxidos hidrolízisével, majd p-toluolszulfonsavval végzett semlegesítéssel 98 mg N-(p-amidino-benzoil)-3-[p-(karboxi-metoxi)-fenil]-D-alanin-monohidrátot állítunk elő. A színtelen kristályok olvadáspontja 191–193 °C.

73. példa

Az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon

p-[2-(p-ciano-benzamido)-etil]-β-metil-fahéjsav-metil-észterből az (E)-p-[2-(p-amidino-benzamido)-etil]-β-metil-fahéjsav-metil-észter acetát-sóját állítjuk elő.
Op.: 196 °C.

A kiindulási anyagot p-(2-amino-etil)-β-metil-fahéjsav-metil-észter-hidroklorid (25 331 Al sz. európai közzétett szabadalmi bejelentés) és p-ciano-benzoil-klorid reakciójával állíthatjuk elő.
Op.: 162–164 °C.

74. példa

190 mg (E)-[2-(p-amidino-benzamido)-etil]-β-metil-fahéjsav-metil-észter metanolban 10%-os palládium-szén jelenlétében szobahőmérsékleten normál nyomáson 24 órán át hidrogénezünk. 113 mg kristályos racém-p-[2-(p-amidino-benzamido)-etil]-β-metil-hidrofahéjsav-metil-észter-acetátot kapunk.

75. példa

113 mg racém-p-[2-(p-amidino-benzamido)-etil]-β-metil-hidrofahéjsav-metil-észter metanolos 2 n nátrium-hidroxidban oldunk és egy éjjelen át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Az oldószert eltávolítjuk, a maradékot forró metanolban oldjuk és étert adunk hozzá. A kiváló kristályokat szűrjük és magasvákuumban szárítjuk. 52 mg racém-p-[2-(p-amidino-benzamido)-etil]-β-metil-hidrofahéjsav-nátriumsót kapunk.
Op.: 200 °C felett.

76. példa

219 mg 4-(2-amino-etil)-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidroklorid és 10 ml dimetil-formamid oldatához előbb 0,4 ml trietil-amint, majd 300 mg 4-guanidino-benzoészter-4-nitro-fenil-észter-hidroklorid oldatát adjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 5 órán át állni hagyjuk, majd az oldószert eltávolítjuk. A maradékot 20 g kovasavgélen kromatografáljuk és 9 : 5 : 1 : 1 arányú etil-acetát/aceton/víz/ecetsav eleggyel eluáljuk. Halványárga gyanta alakjában 103 mg p-[2-(p-guanidino-benzamido)-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-acetát-sót kapunk. MS: 371 (M+H)⁺.

77. példa

Az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon [[α[2-(p-ciano-fenil)-acetamido]-p-tolil]-oxi]-ecetsav-metil-észterből [[α[2-(p-amidino-fenil)-acetamido]-p-tolil]-oxi]-ecetsav-metil-észter-acetát-sót állítunk elő.
Op.: 97 °C (metanol).

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő (lásd 2 320 387 sz. német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási irat):

1,61 g p-(amino-metil)-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot és 2,32 g p-ciano-fenil-ecetsavat 1,79 g 2-klór-4,6-dimetoxi-1, 3, 5-triazin jelenlétében az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon reagáltatunk. A reakcióelegy feldolgozása és a nyerstelem diklór-metán/éter elegyből végzett átkristályosítása után 680 mg [[α[2-(p-ciano-fenil)-acetamido]-p-tolil]-oxi]-ecetsav-metil-észter-t kapunk.
Op.: 147 °C.

78. példa

200 mg [[α[2-(p-amidino-fenil)-acetamido]-p-tolil]-oxi]-ecetsav-metil-észter-acetátot 4 ml 3 : 1 arányú metanol/2 n nátrium-hidroxidban szobahőmérsékleten egy éjjelen át állni hagyjuk. A kiváló kristályokat vízzel és éterral mossuk és magasvákuumban szárítjuk. 117 mg [[p-[2-(p-amidino-fenil)-acetamido]-p-tolil]-oxi]-ecetsav-nátriumsót kapunk.
Op.: 200 °C felett.

79. példa

Az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon N-benzil-N-[p-[2-(p-ciano-benzamido)-etil]-fenil]-glicin-metil-észterből N-benzil-N-[p-[2-(p-amidino-benzamido)-etil]-fenil]-glicin-metil-észter-t állítunk elő.
Op.: 193–194 °C (etanolból).

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő (lásd 3 622 865 sz. német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási irat):

920 mg N-[p-(2-amino-etil)-fenil]-glicin-metil-észter-szulfátot a 3. példában ismertetett eljárással analóg módon 4-ciano-benzoil-kloriddal reagáltatunk. A kapott N-[p-[2-(p-ciano-benzamido)-etil]-fenil]-glicin-metil-észter 161–162 °C-on olvad (toluolból).

675 mg N-[p-[2-(p-ciano-benzamido)-etil]-fenil]-glicin-metil-észter és 15 ml kloroform oldatához 1,2 ml trietil-amint és 3 ml klór-hangyasav-benzil-észter (50%-os toluolos oldat) adunk. A reakcióelegyet egy éjjelen át 50 °C-on melegítjük, majd kovasavgélen kromatografáljuk és 2 : 1 arányú éter-petroléter eleggyel eluáljuk. 500 mg kristályos N-benzil-N-[p-[2-(p-ciano-benzamido)-etil]-fenil]-glicin-metil-észter-t kapunk.
Op.: 123–124 °C.

80. példa

200 mg [p-[2-(p-guanidino-benzamido)-etil]-fenoxi]-ecetsav-metil-észter-acetátból (76. példa) az 1. példában leírt bázikus hidrolízissel 106 mg [p-[2-(p-guanidino-benzamido)-etil]-fenoxi]-ecetsavat állítunk elő.
Op.: 200 °C felett (víz).

81. példa

a) 3,14 g p-[(R)-2-(p-ciano-benzamido)-3-hidroxi-propil]-fenoxi-ecetsav-tercier butil-észter-t az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon egymás után piridinben kénhidrogénnel, acetóban metil-jodiddal, majd metanolban ammónium-acetáttal reagáltatunk. Kovasavgélen végzett kromatografálás és 100 : 0 → 1 : 1 arányú víz-metanol elegyekkel végrehajtott eluálás után 1,2 g p-[(R)-2-(p-amidino-benzamido)-3-hidroxi-propil]-fenoxi-ecetsav-tercier butil-észter-t kapunk, fehér hab alakjában. MS: 428 (M+1).

b) 427 mg, a 81a) példa szerint előállított terméket 1 : 1 arányú 2 n sósav/tetrahidrofuran elegyben 50 °C-on hidrolizálunk, majd kovasavgélen kromatografáljuk és 100 : 0 → 0 : 100 arányú víz-metanol elegyekkel eluáljuk. 136 mg p-[(R)-2-(p-amidino-benzamido)-3-hidroxi-propil]-fenoxi-ecetsavat kapunk.

60. Op.: 238–240 °C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

7,63 g 3-[p-[(tercier butoxikarbonil)-metoxi]-fenil]-N-(p-ciano-benzoil)-D-alanin-metil-észtert (70. példa) metanolban lítium-bór-hidriddel redukálunk. A reakcióelegy feldolgozása, kovasavgélen végzett kromatografálás és 100: 0→9 : 1 arányú diklór-metán/metanol elegyekkel végrehajtott eluálás után 3,14 g p-[(R)-2-(p-ciano-benzamido)-3-hidroxi-propil]-fenoxi-ecetsav-tercier butil-észtert kapunk, fehér hab alakjában. IR = 3389, 2231, 1752, 1645 cm⁻¹.

82. példa

1,4 g [4-[(p-ciano-N-metil-benzamido)-acetil-o-fenilén]-dioxi]-diecetsav-dimetil-észtert az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon reagáltatunk. Kovasavgélen végzett kromatografálás és 100: 0→4: 1 arányú víz-metanol elegyekkel végrehajtott eluálás után 205 mg [[4-(p-amidino-N-metil-benzamido)-acetil]-o-fenilén]-dioxi]-diecetsav-dimetil-észtert kapunk.

Op.: 177–178 °C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

1. 2,17 g adrenalon-hidroklorid 26 ml 10:3 arányú dimetil-formamid/piridin eleggyel képezett oldathoz 1,65 g 4-ciano-benzoész-sav-kloridot adunk. A reakcióelegyet egy óra múlva jeges vízbe öntjük, a pH-t 2 n sósavval savas értékre állítjuk be. Az elegyet 35 percen át keverjük, majd a kiváló kristályokat szűrjük. Kovasavgélen végzett kromatografálás és 100: 0→98: 2 arányú diklór-metán/metanol elegyekkel végrehajtott eluálás után 1,06 g p-ciano-N-metil-benzamido-3,4-dihidroxi-acetofenont kapunk.

Op.: 223–225 °C (bomlás).

2. 3,9 g p-ciano-N-metil-benzamido-3, 4-dihidroxi-acetofenon és 50 ml aceton oldatát 3,47 g kálium-karbonát jelenlétében egy órán át 65 °C-on melegítjük. Az elegyhez szobahőmérsékleten 4,8 g bróm-ecetsav-metil-észtert csepegtetünk. A reakcióelegyet 12 órán át szobahőmérsékleten, majd 6 órán keresztül 50 °C-on keverjük. Az odószert eltávolítjuk, a maradékot jeges-vízzel kikeverjük és a kiváló csapadékot szűrjük. A ragacsos szilárd anyagot 2:1 arányú éter/etilacetát elegyből átkristályosítjuk. 4,4 g színtelen [[4-(p-ciano-N-metil-benzamido)-acetil-o-fenilén]-dioxi]-diecetsav-dimetil-észtert kapunk.

Op.: 115–117 °C.

83. példa

600 mg [[4-(p-amidino-N-metil-benzamido)-acetil-o-fenilén]-dioxi]-diecetsav-dimetil-észter (82. példa) és 20 ml 10%-os vizes ecetsav elegyét egy éjjelen át forraljuk. A reakcióelegyet bepároljuk és a maradékot etanolból kristályosítjuk. Víz és etanol elegyből történő átkristályosítás után 110 mg [[4-(p-amidino-N-metil-benzamido)-acetil-o-fenilén]-dioxi]-diecetsavat kapunk.

Op.: 230 °C (zsugorodási pont 190 °C).

84. példa

Az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon

5,40 g [N-(p-ciano-benzoil)-(RS)-alanil]-fenoxi-ecetsav-metil-észterből

a) 1,75 g p-[N-(p-amidino-benzoil)-(RS)-alanil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot [IR-sávok (KBr): 3377, 3049, 1755, 1681, 1600, 1540, 1509, 1483, 1215, 971 cm⁻¹-nél]; és

5 b) 700 mg [p-[(all-RS)-2-(p-amidino-benzamido)-1-metil-ditio]-propil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot

10 [IR-sávok: (KBr): 3249, 3036, 1744, 1680, 1639, 1542, 1484, 1210, 1177, 1079, 708 cm⁻¹-nél.]

állítunk elő.

A kiindulási anyagot p-[(p-ciano-benzamido)-acetil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter (op.: 200–203 °C, lásd 25. példa) és butil-lítium/metil-jodid szobahőmérsékleten 1,2-dimetoxi-etánban végrehajtott reakciójával állítjuk elő.

Op.: 190–192 °C.

20 85. példa

500 mg [(p-amidino-benzoil)-alanil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot (84. példa) 10 ml 2 n sósavban 0–5 °C-on egy órán át keverünk. A kiváló kristályokat szűrjük és vákuumban szárítjuk. 250 mg tiszta kristályos [p-[N-(p-amidino-benzoil)-(R,S)-alanil]-fenoxi]-ecetsav-hidrokloridot kapunk.

Op.: 146–151 °C.

86. példa

30 A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon 502 mg p-[2-[p-(ciano-N-(p-karbometoxi-benzil)-benzamido]-1-hidroxi-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észterből 390 mg amorf p-[2-(p-amidino-N-(p-karbometoxi-benzil)-benzamido)-1-hidroxi-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 2922, 2853, 1744, 1718, 1680, 1608, 1511, 1461, 1281, 1110, 1016, 857 cm⁻¹-nél.

A kiindulási anyagot oly módon állítjuk elő, hogy p-[2-[N(p-karbometoxi-benzil)-amino]-1-hidroxi-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észtert [op.: 97–100 °C; ezt a vegyületet 4-formil-benzoész-sav-metil-észter, 4-(2-amino-1-hidroxi-etil)-fenoxi-ecetsav-metil-észter és nátrium-ciano-bór-hidrid reakciójával állítjuk elő] piridinben p-ciano-benzoil-kloriddal reagáltatunk. Amorf terméket kapunk.

IR-sávok (KBr): 3429, 2953, 2230, 1759, 1720, 1612, 1510, 1436, 1285, 1110, 1017, 850, 758 cm⁻¹-nél.

87. példa

50 A 12. példában ismertetett eljárással analóg módon p-[2-[p-(amidino-N-(p-karbometoxi-benzil)-benzamido)-1-hidroxi-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridból (86. példa) 110 mg színtelen amorf p-[2-[p-(amidino-N-(p-karboxi-benzil)-benzamido)-1-hidroxi-etil]-fenoxi-ecetsavat állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3387, 2933, 1685, 1610, 1510, 1412, 1222, 1177, 1064, 1016 cm⁻¹-nél.

88. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon

800 mg p-[[p-ciano-N-(p-karbometoxi-benzil)-benzamido]-acetil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridból 540 mg tiszta amorf p-[[p-amidino-N-(p-karbometoxi-benzil)-benzamido]-acetil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3377, 2952, 1757, 1722, 1681, 1636, 1599, 1536, 1438, 1285, 1171, 835 cm^{-1} -nél.

A kiindulási anyagot p-[2-(p-ciano-N-(p-karbometoxi-benzil)-benzamido)-1-hidroxi-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter (lásd 86. példa) és mangán-dioxid kloroformban végzett reakciójával állítjuk elő. Amorf anyag. IR-sávok (KBr): 2954, 2230, 1760, 1720, 1689, 1642, 1601, 1509, 1436, 1356, 1110, 844, 757 cm^{-1} -nél.

89. példa

A 12. példában ismertetett eljárással analóg módon 310 mg p-[[p-amidino-N-(p-karbometoxi-benzil)-benzamido]-acetil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridból (88. példa) 238 mg tiszta amorf p-[[p-amidino-N-(p-karboxi-benzil)-benzamido]-acetil]-fenoxi-ecetsavat állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 2924, 2853, 1685, 1606, 1464, 1378, 1230, 1174 cm^{-1} -nél.

90. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon 500 mg p-[(RS)-2-(p-ciano-benzamido)-1-metoxi-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észterből 330 mg amorf p-[(RS)-2-(p-amidino-benzamido)-1-metoxi-etil]-fenoxi-ecetsav-hidrokloridot állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3252, 3052, 1756, 1681, 1643, 1545, 1485, 1211, 1078, 714 cm^{-1} -nél.

A kiindulási anyagot p-[2-(p-ciano-benzamido)-1-hidroxi-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter (21. példa) és butil-lítium/metil-jodid 1,2-dimetoxi-etánban végzett reakciójával állítjuk elő.

IR-sávok (KBr): 3350, 2933, 2230, 1759, 1655, 1610, 1511, 1176, 1081, 834 cm^{-1} -nél.

91. példa

A 12. példában ismertetett eljárással analóg módon 63 mg p-[(RS)-2-(p-amidino-benzamido)-1-metoxi-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridból (90. példa) 33 mg p-[(RS)-2-(p-amidino-benzamido)-1-metoxi-etil]-fenoxi-ecetsavat állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3270, 2932, 1674, 1609, 1511, 1482, 1424, 1336, 1235, 1105, 721 cm^{-1} -nél.

92. példa

A 85. példában ismertetett eljárással analóg módon 100 mg p-[(all-RS)-2-(p-amidino-benzamido)-1-(metil-ditio)-propil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridból [84b] példa] 90 mg p-[(all-RS)-2-(p-amidino-benzamido)-1-(metil-ditio)-propil]-fenoxi-ecetsav-hidrokloridot állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3042, 2926, 1679, 1638, 1541, 1508, 1482, 1210, 1177, 1072, 858 cm^{-1} -nél.

93. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon

[p-[(RS)-2-(p-ciano-benzamido)-1-(2'-dimetil-amino-etoxi)-etil]-fenoxi]-ecetsav-metil-észterből [p-[(RS)-2-(p-amidino-benzamido)-1-(2'-dimetil-amino-etoxi)-etil]-fenoxi]-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot állítunk elő.

A kiindulási anyagot p-[2-(p-ciano-benzamido)-1-hidroxi-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észterből (21. példa) és butil-lítium/metil-jodid 1,2-dimetoxi-etánban végzett reakciójával állítjuk elő.

94. példa

A korábbi példában ismertetett eljárással analóg módon az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

a) [p-[(S)-2-(p-amidino-benzamido)-propil]-fenoxi]-ecetsav,

b) p-[p-amidino-N-[(RS)-p-(karboxi-metoxi)- β -hidroxifenetil]-benzamido]-p-toluilsav,

c) Racém-p-[2-(p-amidino-benzamido)-1-oxo-propil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter,

d) Racém p-[2-(p-amidino-benzamido)-1-oxo-propil]-fenoxi-ecetsav,

e) [p-[(p-amidino-N-metil-benzamido)-acetil]-fenoxi]-ecetsav,

f) [p-[(E)-2-[(p-amidino-fenil)-karbamoil]-vinil]-fenoxi]-ecetsav-metil-észter.

95. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon 114 mg p-[2-(2-(p-ciano-fenil)-2-oxazolidin-5-il)-fenoxi-ecetsav-metil-észterből 38 mg p-[(E)-2-[(p-amidino-benzamido)-vinil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3424, 1747, 1609, 1508, 1484, 1437, 1216, 1177, 1080 cm^{-1} -nél.

A kiindulási anyagot p-[(RS)-1-hidroxi-2-(p-ciano-benzamido)-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észterből (21. példa) savas alumínium-oxiddal xilolban forrási hőmérsékleten végzett kezeléssel állítjuk elő.

96. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon 1,59 g p-[(RS)-1-acetoxi-2-(p-ciano-benzamido)-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észterből 880 mg p-[(RS)-1-acetoxi-2-(p-amidino-benzamido)-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3374, 3084, 1739, 1680, 1646, 1545, 1512, 1485, 1233, 1078, 711 cm^{-1} -nél.

A kiindulási anyagot p-[(RS)-1-hidroxi-2-(p-ciano-benzamido)-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter (21. példa) és ecetsavanhidrid/piridin reakciójával állítjuk elő.

IR-sávok (KBr): 3360, 2954, 2230, 1740, 1661, 1612, 1540, 1513, 1373, 1081, 1032, 833 cm^{-1} -nél.

97. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon 1,30 g p-[2-[(p-ciano-benzoil)-metil-amino]-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észterből 860 mg p-[2-[(p-amidino-benzoil)-metil-amino]-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3031, 1756, 1680, 1612, 1511, 1408, 1208, 1077, 858 cm^{-1} -nél.

A kiindulási anyagot a p-[2-[(p-ciano-benzoil)-metil-amino]-etil]-fenol és bróm-ecetsav-metil-észter acetoneban kálium-karbonát jelenlétében végzett reakciójával állítjuk elő.

Op.: 113–115 °C.

A p-[2-[(p-ciano-benzoil)-metil-amino]-etil]-fenolt N-metil-tiramin és p-ciano-benzoosav-klorid piridinben végzett reakciójával állítjuk elő.

Op.: 151–152 °C.

98. példa

A 12. példában ismertetett eljárással analóg módon 640 mg p-[2-[(p-amidino-benzoil)-metil-amino]-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridból 580 mg p-[2-[(p-amidino-benzoil)-metil-amino]-etil]-fenoxi-ecetsav-hidrokloridot állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3382, 3042, 1680, 1609, 1511, 1405, 1210, 1074 cm^{-1} -nél.

99. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon 480 mg p-[(6-ciano-nikotinamido)-acetil]-fenoxi-ecetsav-metil-észterből 166 mg p-[6-amidino-nikotinamido)-acetil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot állítunk elő.

A kiindulási anyagot oly módon állítjuk elő, hogy p-[(RS)-2-(6-ciano-nikotinamido)-1-hidroxi-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észtert kloroformban mangán-dioxiddal reagáltatjuk. Utóbbi vegyületet 4-(2-amino-1-hidroxi-etil)-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidroklorid (op.: 123–125 °C) és 6-ciano-nikotinsav és klór-hangyasav-észter/4-etil-morfolin reakciójával állítjuk elő.

Op.: 131–132 °C.

100. példa

A 85. példában ismertetett eljárással analóg módon 125 mg p-[(6-amidino-nikotinamido)-acetil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridból 115 mg p-[6-amidino-nikotinamido)-acetil]-fenoxi-ecetsav-hidrokloridot állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3337, 3249, 3069, 1692, 1637, 1599, 1535, 1422, 1178, 1059, 832 cm^{-1} -nél.

101. példa

A 100. példában ismertetett eljárással analóg módon az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

a) p-[(5-amidino-pikolinamido)-acetil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidroklorid.

IR-sávok (KBr): 3380, 3265, 2954, 1760, 1657, 1598, 1519, 1221, 1074, 987 cm^{-1} -nél.

b) p-[(5-amidino-pikolinamido)-acetil]-fenoxi-ecetsav-hidroklorid.

IR-sávok (KBr): 3598, 3351, 3073, 2908, 1683, 1660, 1598, 1524, 1360, 1178, 1072, 992 cm^{-1} -nél.

102. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon 550 mg [[α -[(p-ciano-benzamido)-oxi]-p-tolil]-oxi]-

ecetsav-metil-észterből 200 mg [[α -[(p-amidino-benzamido)-oxi]-p-tolil]-oxi]-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 3128, 1738, 1668, 1511, 1477, 1431, 1231, 1077, 714 cm^{-1} -nél.

A kiindulási anyagot 4-(aminoxi-metil)-fenoxi-ecetsav-metil-észter és p-ciano-benzoil-klorid piridinben végzett reakciójával állítjuk elő.

Op.: 173–175 °C.

103. példa

A 11. példában ismertetett eljárással analóg módon 550 mg racém-p-[2-(p-ciano-N-metil-benzamido)-1-oxo-propil]-fenoxi-ecetsav-metil-észterből 220 mg racém p-[2-(p-amidino-N-metil-benzamido)-1-oxo-propil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot állítunk elő.

IR-sávok (KBr): 2592, 1767, 1686, 1603, 1214, 1174, 1081, 847 cm^{-1} -nél.

20 A kiindulási anyagot oly módon állítjuk elő, hogy racém 4-hidroxi-2-(metil-amino)-propiofenont metilén-kloridban trietil-amin jelenlétében p-ciano-benzoosav-kloriddal reagáltatunk, majd a kapott racém p-[2-(p-ciano-N-metil-benzamido)-1-oxo-propil]-fenolt

25 (op.: 176–178 °C) kálium-karbonát jelenlétében bróm-ecetsav-metil-észterrel reagáltatva racém p-[2-(p-ciano-N-metil-benzamido)-1-oxo-propil]-fenoxi-ecetsav-metil-észtert nyerünk.

Op.: 162–163 °C.

104. példa

A gyógyszergyártás ismert módszereivel alábbi összetételű tablettákat készítünk.

| Komponens | Mennyiség, mg/tabletta |
|---------------------------------|------------------------|
| (I) általános képletű hatóanyag | 200 mg |
| Mikrokristályos cellulóz | 155 mg |
| Kukoricakeményítő | 25 mg |
| Talkum | 25 mg |
| Hidroxi-propil-metil-cellulóz | <u>20 mg</u> |
| | 425 mg |

105. példa

A gyógyszergyártás önmagukban ismert módszereivel alábbi összetételű kapszulákat készítünk:

| Komponens | Mennyiség, mg/kapszula |
|---------------------------------|------------------------|
| (I) általános képletű hatóanyag | 100,0 mg |
| Kukoricakeményítő | 20,0 mg |
| Tejcukor | 95,0 mg |
| Talkum | 4,5 mg |
| 50 Magnézium-sztearát | <u>0,5 mg</u> |
| | 220,0 mg |

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek mely képletben

60 A jelentése (A), (B) vagy (C) általános képletű csoport, ahol

- R³ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;
- B jelentése (E) általános képletű csoport, ahol
 R⁴ jelentése hidrogénatom, halogénatom, kis szénatomszámú alkil- vagy alkoxicsoport, COOR csoporttal helyettesített kis szénatomszámú alkoxicsoport vagy -OCH₂COOR vagy -CH₂=CH(CH₂)COOR általános képletű csoport, ahol R jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport, vagy
- (H) általános képletű csoport, ahol
 R⁴ jelentése hidrogénatom azzal a megkötéssel, hogy B csak akkor jelenthet (H) képletű csoportot, ha A jelentése p-fenilénecsoport;
- W jelentése -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -(CH₂)₃- vagy -CH₂-CH(CH₃)- csoportok;
- X jelentése -CON(R²) általános képletű csoport, ahol
 R² jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport vagy fenilgyűrűn adott esetben -Z-COOR általános képletű csoporttal helyettesített fenil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport, ahol R jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil- vagy benzilcsoport, vagy -NHCO- csoport; vagy -SO₂NR² általános képletű csoport, ahol
 R² jelentése a fenti, azzal a kikötéssel, hogy ha A jelentése (B) vagy (C) általános képletű csoport, X jelentése csak -CON(R²) általános képletű csoport lehet;
- Y jelentése -CH₂-CH₂-, -OCH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-CH=CH-, -CH₂-, -(CH₂)₃-, -CH-(CH₃)-(CH₂)₂-, -CH(CH₂OH)-CH₂-, -CH₂-CH₂-O- csoport vagy -C(Q¹Q²)-CH(OH)- általános képletű csoport, -C(Q¹Q²)CO- vagy -C(Q¹Q²)-CH(SSCH₃)- általános képletű csoport, ahol Q¹ és Q² jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport; -C(COOR)-CH₂- általános képletű csoport, ahol R jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport, mimellett a fenti csoportokban jelen lévő hidroxilcsoportok éterezve lehetnek az alábbi csoportok valamelyikével: di(kis szénatomszámú alkil)-amino, kis szénatomszámú alkilcsoporttal vagy észterezve lehetnek kis szénatomszámú alkán-karbonsavakkal;
- Z jelentése -OCH₂-, -(CH₂)₂-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-, -CH=CH-, -C(CH₃)=CH- vagy -NR⁶-CH₂-, ahol R⁶ jelentése benzilcsoport;
- R jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil- vagy benzilcsoport;
- R¹ jelentése amidinocsoport vagy ha A jelentése (A) általános képletű csoport, R¹ guanidinocsoport is lehet;
- a értéke 0 vagy 1, ha A jelentése fenilénecsoport, de a=0, ha A jelentése (B) vagy (C) általános képletű csoport;
- c értéke 0 vagy 1;
- b értéke 0, 1 vagy 2;
- azzal a feltétellel, hogy amennyiben c értéke 1, úgy a
- és b 0 és amennyiben a vagy b 0-tól eltérő, úgy c értéke 0) és gyógyászatiilag alkalmas sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy
- a) valamely (II) általános képletű vegyületben (mely képletben R⁵ jelentése kis szénatomszámú alkil- vagy benzilcsoport és A, B, W, X, Y, Z, a, b és c jelentése a fent megadott és a molekulában adott esetben jelen levő karboxilcsoportok észter alakjában vannak jelen) a nitrilcsoportot amidinocsoporttá alakítjuk; vagy
- b) valamely (IV) általános képletű vegyületben (mely képletben A, B, W, X, Y, Z, R⁵, a, b és c jelentése a fent megadott és a molekulában adott esetben jelen levő karboxilcsoportok észter alakjában vannak jelen) az aminocsoportot guanidinocsoporttá alakítjuk; vagy
- c) valamely (V) általános képletű vegyületet (mely képletben E jelentése aktivált észtercsoport vagy klór- vagy brómatom és R¹, A, W és a jelentése a fent megadott) valamely (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletben Y, B, Z, R⁵, R², b és c jelentése a fent megadott)
- és egy adott esetben jelen levő R⁵ benzilcsoportot lehasítunk; és kívánt esetben egy ily módon kapott (I) általános képletű észtert (I) általános képletű savvá vagy sóvá alakítjuk vagy a Z helyén a megadott alkenilcsoportok valamelyikét tartalmazó (I) általános képletű vegyületet a Z helyén a megfelelő alkilénecsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté redukáljuk. (Elsőbbsége: 1989. 11. 13.).
2. Az 1. igénypont szerinti bármelyik eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben W és X jelentése az 1. igénypontban megadott és Y jelentése -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂O-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-CH=CH-, -CH₂CO-, -CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂COCH₂-, -CH₂CHOH-, -CH(CH₂OH)CH₂- vagy -CH(COOR)CH₂-, mimellett a karbonilcsoportok oxim, ketál vagy tioketál vagy enol-éter és a hidroxilcsoportok kis szénatomszámú alkil-éter vagy kis szénatomszámú alkánkarbonsavakkal képezett észter formájában is jelen lehetnek, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1989. 01. 31.)
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti bármelyik eljárás (Ia) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1989. 11. 13.)
4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti bármelyik eljárás (Ib) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1989. 11. 13.)
5. Az 1-4. igénypontok szerinti bármelyik eljárás olyan vegyületek előállítására, amelyekben a (W)_a, (CH₂)_b, (Y)_c, X és Z csoportokban egyenesláncban levő szén-, oxigén-, nitrogén- és kénatom száma 6, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1989. 11. 13.)
6. Az 1-5. igénypontok szerinti bármelyik eljárás R¹ helyén amidinocsoportot tartalmazó vegyületek előál-

lítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1989. 11. 13.)

7. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás Y helyén $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}-$, CH_2CH_2 vagy $\text{CH}_2\text{CO}-$; Z helyén $-\text{OCH}_2-$ vagy $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ és X helyén $-\text{NHCO}-$ vagy $-\text{CONH}-$ csoportot tartalmazó vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1989. 11. 13.)

8. Az 1–7. igénypontok szerinti bármelyik eljárás R helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1989. 11. 13.)

9. Az 1., 2. vagy 3. igénypontok szerinti bármelyik eljárás

p-[2-(p-amidino-benzamido)-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter;

p-[2-(p-amidino-benzamido)-etil]-fenoxi-ecetsav;

[4-[2-(p-amidino-benzamido)-etil]-2-jód-fenoxi]-ecetsav-metil-észter;

[4-[2-(p-amidino-benzamido)-etil]-2-jód-fenoxi]-ecetsav;

(E)-5-[5-[2-(p-amidino-benzamido)-etil]-2-(karbometoxi-metoxi)-fenil]-4-penténsav-benzil-észter;

(E)-5-[5-[2-(p-amidino-benzamido)-etil]-2-(karboximetoxi)-fenil]-4-penténsav;

p-[2-(p-amidino-benzamido)-etoxi-fenil]-ecetsav-metil-észter;

p-[2-(p-amidino-benzamido)-etoxi-fenil]-ecetsav;

p-[2-(p-amidino-fenilszulfonamido)-etoxi]-fenil-ecetsav-metil-észter;

p-[2-(p-amidino-fenilszulfonamido)-etoxi]-fenil-ecetsav;

p-[2-(p-amidino-benzolszulfonamido)-etil]-fenoxi-ecetsav;

p-[(S)-2-(p-amidino-benzolszulfonamido)-propil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-acetát;

p-[(S)-2-(p-amidino-N-benzolszulfonamido)-propil]-fenoxi-ecetsav;

p-[2-(p-amidino-N-metil-fenilszulfonamido)-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter;

p-[2-(p-amidino-N-metil-fenilszulfonamido)-etil]-fenoxi-ecetsav;

p-[2-(p-amidino-N-benzil-fenilszulfonamido)-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter;

p-[2-(p-amidino-N-benzil-fenilszulfonamido)-etil]-fenoxi-ecetsav;

p-[2-(p-amidino-benzolszulfonamido)-1-hidroxi-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter;

p-[2-(p-amidino-benzolszulfonamido)-1-hidroxi-etil]-fenoxi-ecetsav;

p-[2-(p-amidino-benzamido)-1-hidroxi-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter;

p-[2-(p-amidino-benzamido)-1-hidroxi-etil]-fenoxi-ecetsav;

p-[(p-amidino-fenilszulfonamido)-acetil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter;

p-[(p-amidino-fenilszulfonamido)-acetil]-fenoxi-ecetsav;

p-[(p-amidino-benzamido)-acetil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter;

5 p-[(p-amidino-benzamido)-acetil]-fenoxi-ecetsav;

p-[2-[p-amidino-N-(p-karbometoxi-benzil)-fenilszulfonamido]-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter;

p-[2-[p-amidino-N-(p-karboxi-benzil)-fenilszulfonamido]-etil]-fenoxi-ecetsav;

10 [[4-[2-(p-amidino-fenilszulfonamido)-etil]-o-fenilén]-dioxi]-diecetsav-dimetil-észter;

[[4-[2-(p-amidino-fenilszulfonamido)-etil]-o-fenilén]-dioxi]-diecetsav;

[4-[2-(p-amidino-fenilszulfonamido)-etil]-2-metoxi-fenoxi]-ecetsav-metil-észter;

15 [4-[2-(p-amidino-fenilszulfonamido)-etil]-2-metoxi-fenoxi]-ecetsav;

(E)-p-[2-(p-amidino-fenilszulfonamido)-etil]- β -metil-fahéjsav-metil-észter;

20 (E)-p-[2-(p-amidino-fenilszulfonamido)-etil]- β -metil-fahéjsav;

p-[2-(p-amidino-fenilszulfonamido)-etil]- β -metil-hidrofahéjsav-metil-észter;

p-[2-(p-amidino-fenilszulfonamido)-etil]- β -metil-hidrofahéjsav;

25 (E)-5-[(RS)-2-(p-amidino-benzamido)-propil]- β -metil-2-tiofén-akrilsav-etil-észter;

(E)-5-[(RS)-2-(p-amidino-benzamido)-propil]- β -metil-2-tiofén-akrilsav;

30 (RS)-5-[(RS)-2-(p-amidino-benzamido)-propil]- β -metil-2-tiofén-propionsav-etil-észter;

(RS)-5-[(RS)-2-(p-amidino-benzamido)-propil]- β -metil-2-tiofén-propionsav;

35 p-[2-(p-amidino-benzamido)-etil]-hidrofahéjsav-metil-észter;

p-[2-(p-amidino-benzamido)-etil]-hidrofahéjsav;

p-[3-(p-amidino-benzamido)-propil]-fenil-ecetsav-metil-észter;

p-[3-(p-amidino-benzamido)-propil]-fenil-ecetsav;

40 p-[3-(p-amidino-fenilszulfonamido)-propil]-fenil-ecetsav-metil-észter;

p-[3-(p-amidino-fenilszulfonamido)-profil]-fenil-ecetsav;

p-[2-(4-amidino-3-piridil-amido)-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter;

45 p-[2-(4-amidino-3-piridil-amido)-etil]-fenoxi-ecetsav;

p,p'-[[[p-amidino-benzil-imino]-dietylén]-dihidrofahéjsav-dimetil-észter;

p,p'-[[[p-amidino-benzil-imino]-dietylén]-dihidrofahéjsav;

50 p-[2-[(p-amidino-fenil)-karbamoil]-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter;

p-[2-[(p-amidino-fenil)-karbamoil]-etil]-fenoxi-ecetsav;

55 p-[2-(p-amidino-benzamido)-1-hidroxi-etil]-hidrofahéjsav-metil-észter;

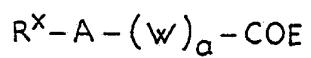
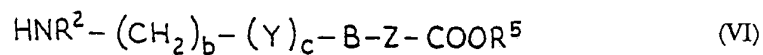
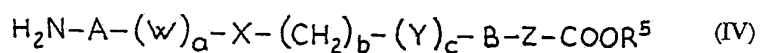
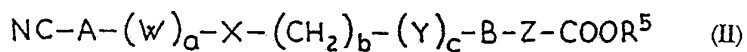
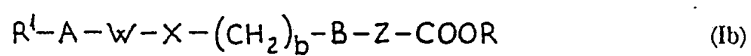
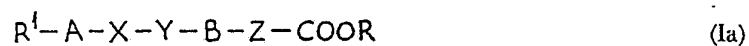
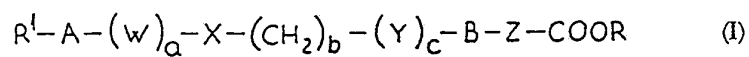
p-[2-(p-amidino-benzamido)-1-hidroxi-etil]-hidrofahéjsav;

p-[(p-amidino-benzamido)-acetil]-hidrofahéjsav-metil-észter;

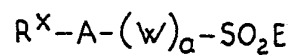
60 p-[(p-amidino-benzamido)-acetil]-hidrofahéjsav;

p-[2-(p-guanidino-benzamido)-etil]-hidrofahéjsav-metil-észter;
 p-[2-(p-guanidino-benzamido)-etil]-hidrofahéjsav;
 [[α -(p-guanidino-benzamido)-p-tolil]-oxi]-ecetsav-metil-észter;
 [[α -(p-guanidino-benzamido)-p-tolil]-oxi]-ecetsav;
 p-[(p-guanidino-benzamido)-metil]-hidrofahéjsav-metil-észter;
 p-[(p-guanidino-benzamido)-metil]-hidrofahéjsav;
 N-(p-amidino-benzoil)-3-[p-(tercier butoxikarbonil)-metoxi-fenil]-D-alanil-metil-észter;
 [p-[(R)-2-(p-amidino-benzamido)-2-(metoxikarbonil)-etil]-fenoxi]-ecetsav;
 N-(p-amidino-benzoil)-3-[p-(karboxi-metoxi)-fenil]-D-alanin;
 (E)-p-[2-(p-amidino-benzamido)-etil]- β -metil-fahéjsav-metil-észter;
 racém p-[2-(p-amidino-benzamido)-etil]- β -metil-hidrofahéjsav-metil-észter;
 p-[2-(p-guanidino-benzamido)-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter;
 N-benzil-N-[p-[2-(p-amidino-benzamido)-etil]-fenil]-glicin-metil-észter;
 [p-[2-(p-guanidino-benzamido)-etil]-fenoxi]-ecetsav;
 p-[(R)-2-(p-amidino-benzamido)-3-hidroxi-propil]-fenoxi-ecetsav-tercier butil-észter;
 p-[(R)-2-(p-amidino-benzamido)-3-hidroxi-propil]-fenoxi-ecetsav;
 [[4-[p-amidino-N-metil-benzamido)-acetil]-o-fenilén]-dioxi]-diecetsav-dimetil-észter;
 [[4-[p-amidino-N-metil-benzamido)-acetil]-o-fenilén]-dioxi]-diecetsav;
 p-[N-(p-amidino-benzoil)-(RS)-alanil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter;
 p-[N-(p-amidino-benzoil)-(RS)-alanil]-fenoxi-ecetsav;
 p-[2-[p-amidino-N-(p-karbometoxi-benzil)-benzamido]-1-hidroxi-etil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter;
 p-[2-[p-(amidino-N-(p-karboxi-benzil)-benzamido)-1-hidroxi-etil]-fenoxi]-ecetsav;
 p-[[p-amidino-N-(p-karbometoxi-benzil)-benzamido]-acetil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter és
 p-[[p-amidino-N-(p-karboxi-benzil)-benzamido]-acetil]-fenoxi-ecetsav
 előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.
 (Elsőbbsége: 1989. 11. 13.)

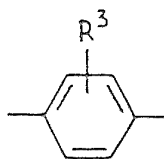
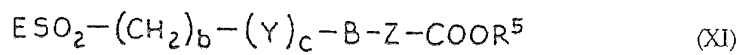
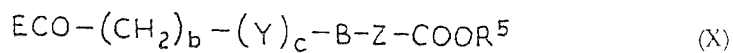
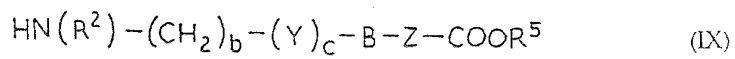
10. Az 1., 2. vagy 4. igénypontok szerinti bármelyik eljárás
 α [(p-amidino-benzil)-karbamoil]-p-tolil-oxi-ecetsav-metil-észter;
 5 α [(p-amidino-benzil)-karbamoil]-p-tolil-oxi-ecetsav;
 p-[(p-amidino-fenil)-karbamoil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter;
 p-[(p-amidino-fenil)-karbamoil]-fenoxi-ecetsav;
 [[∞ -(p-amidino-hidrocinnamamido)-p-tolil]-oxi]-ecetsav;
 10 [p-(p-amidino-hidrocinnamamido)-fenoxi]-ecetsav;
 [p-[(E)-(p-amidino-cinnamamido)-fenoxi]-ecetsav;
 [[∞ -[2-(p-amidino-fenil)-acetamido]-p-tolil]-oxi]-ecetsav-metil-észter és
 15 [[p-[2-(p-amidino-fenil)-acetamido]-p-tolil]-oxi]-ecetsav
 előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.
 (Elsőbbsége: 1989. 11. 13.)
 20 11. Az 1. igénypont szerinti bármelyik eljárás, *azzal jellemezve*, hogy
 a) az a) eljárásban a nitrilcsoport átalakítása során valamely (II) általános képletű nitrilt kén-hidrogénnel és valamely bázissal oldószerben reagáltatunk, a kapott tioamidot metilezzük, és a kapott, az R¹ csoport helyén
 25 -C(NH)SCH₃ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet ammónium-acetáttal reagáltatjuk; vagy
 b) a b) eljárásban az aminocsoport átalakítása során a (IV) általános képletű vegyületet bázis jelenlétében
 30 2-S-izotioikarbamid-etánszulfonáttal kezeljük; vagy
 c) a c) eljárásban az (V) és (VI) általános képletű vegyület reakcióját bázis jelenlétében végezzük el, és az R⁵ helyén lévő benzilcsoportot hidrogenolitikus úton hasítjuk le;
 35 és kívánt esetben észtercsoportokat bázissal elszápanosítunk; éter-, enoléter-, ketál- vagy tioketálcsoportokat savval hasítunk; olefines kettőskötést katalitikusan hidrogénezünk és egy karbonsavcsoportot sóvá alakítunk.
 40 (Elsőbbsége: 1989. 11. 13.)
 12. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet vagy sóját
 45 szokásos segéd- és hordozóanyagok felhasználásával galenikus formára hozzuk.
 (Elsőbbsége: 1989. 11. 13.)



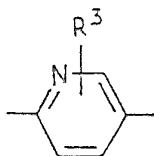
(VII)



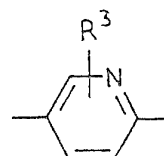
(VIII)



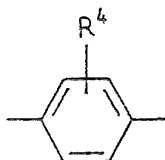
(A)



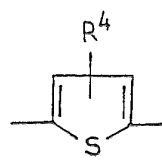
(B)



(C)



(E)



(H)