

3700/95

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

73111

61.758/SM

K I V O N A T

Difluor-sztaton analógok

Merrell Pharmaceuticals Inc., Cincinnati, Ohio, Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1994. 06. 07.

Elsőbbsége: 1993. 07. 08. (93401785.6) Európa

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US94/06376

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/01958

A találmány tárgya az (I) általános képletű vegyületek, ezek sztereoizomerjei, hidrátjai, izoszter formái és gyógyszerészetileg elfogadható sói, ahol az általános képletben

P_1 Q vagy B, ahol

B (III) képletű csoport, ahol

~~T [(O)_b W R] és T' [(O)_b W' R'] képletű csoport vagy hidrogénatom, ahol W~~
és W' lehet C₁₋₆ alkilén-csoport vagy nincs jelentése és R és R' lehet
-CH₂CHO csoport, hidrox-C₁₋₆ alkil-csoport, C₁₋₆ alkoxi-C₁₋₆ alkil-csoport,
C₁₋₆ alkilcsoport, Q (IV) képletű csoport vagy R₇ azzal a feltétellel, hogy
amennyiben W közvetlenül a nitrogén atomhoz kapcsolódik az R csoportban
W C₂₋₆ alkilén-csoport;
amennyiben az R' csoportban a W' csoport közvetlenül a nitrogén atomhoz
kapcsolódik, akkor W' C₂₋₆ alkilén-csoport;
amennyiben R vagy R' arilcsoport, akkor W vagy W' C₂₋₆ alkilén-csoport;
továbbá azzal a feltétellel, hogy B jelentése nem lehet p-hidroxi-benzil-
~~-csoport vagy p-alkoxi-benzil-csoport;~~

~~O (V) képletű csoport;~~

- P₂ C₁₋₆ alkilcsoport, ciklopentil-csoport, hidroxil-C₁₋₆ alkil-csoport, fenilcsoport, benzilcsoport vagy 3-tetrahidro-furil-csoport;
- R₁ benziloxi-csoport, C₁₋₆ alkoxi-csoport, C₁₋₆ alkilcsoport, fenil-, benzil-, fenil-etil-, fluorenil-metilénoxi-, 2-izokinolinil-, PDL csoport, (VI) képletű csoport, (VII) képletű, N(HSO₂R₄) képletű, N(R₄)(benzil) képletű vagy N(R₄)(PDL) képletű csoport, ahol
- PDL-(CH₂)_a-2-, 3- vagy 4-piridil-csoport vagy p-szubsztituált benzil-3-oxi-csoport, ahol a szubsztituens lehet nitro-, hidroxil-, amino-csoport, C₁₋₆ alkoxi-, hidroxil-C₁₋₆ alkilén-csoport vagy halogénatom;
- R₃ C₁₋₆ alkenil-, C₁₋₆ alkoxi-, hidroxil-C₁₋₆ alkil-, C₁₋₆ alkil- vagy hidroxilcsoport;
- R₄ hidrogénatom, C₁₋₆ alkil-, fenil- vagy benzilcsoport;
- R₅ C₇₋₁₅ alkil-, C₇₋₁₅ alkoxi-, CH{[(CH₂)_d-O-CH₂]_x-R₈]₂ képletű, (VIII) képletű vagy CH(Y)(Z) képletű csoport, ahol
- Y C₁₋₁₅ alkil-, hidroxil-C₁₋₁₅ alkil-vagy (IX) képletű csoport, és
- Z (CH₂)_d-O-CHO képletű csoport, C₁₋₆ alkilén-O-(CH₂)_d-(O-CH₂-CH₂)_e-O-1-6 alkil-csoport,
- (IX) vagy (CH₂)_d-O(CH₂)_d-R₇ képletű csoport,
- azzal a feltétellel, hogy amennyiben R₇ piperazinil-csoport, szubsztituált piperazinil-, piperidil- vagy morfolinil-csoport, akkor d' 2; ahol
- V OR₄ képletű csoport vagy hidroxil-C₁₋₆ alkil-csoport;
- R₆ hidrogénatom vagy C₁₋₃ alkilcsoport;
- R₇ piperazinil-csoport, szubsztituált piperazinil-csoport, piperidil-, morfolinil-, piridil-, pirazinil-, pirimidinil- vagy fenilcsoport, ahol a szubsztituált piperazinil-

-csoport olyan piperazinil-csoport, amely egy nitrogénatomján CHO-csoport, C(O)NHR₄ képletű csoport, C₁₋₄ alkilcsoport vagy CO₂R₄ képletű csoport szubsztituenst tartalmaz;

R₈ pirimidil-, piridil-, pirazinil- vagy fenilcsoport;

a 0, 1, 2 vagy 3 egész szám;

b és b' 0 vagy 1 egész szám;

d és d' 1 vagy 2 egész szám;

e és e' 0, 1 vagy 2 egész szám; és

x 0 vagy 1 egész szám.

A találmány szerinti vegyületek alkalmasak HIV vírus által okozott fertőzés megelőzésére és kezelésére, illetve az ebből eredő AIDS patológiai állapot kezelésére. A találmány szerinti vegyületek gyógyszerészetben alkalmazhatók.

jellemzők: (I), (II), (III), (IV),
(V), (VI), (VII), (VIII), (IX)

Gwala

61.758/SM

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323



A

97 06 / 95

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Difluor-sztaton analógok

Merrell Pharmaceuticals Inc., Cincinnati, Ohio,

Amerikai Egyesült Államok

Feltalálók: SCHIRLIN Daniel,	Lampertheim,
VAN DORSELAER Viviane,	Strasbourg,
TARNUS Celine,	Strasbourg,
	Franciaország

A bejelentés napja: 1994. 06. 07.

Elsőbbsége: 1993. 07. 08. (93401785.6) Európa

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US94/06376

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/01958



A találmány tárgya új sztatón analóg vegyületek, továbbá eljárás ezen analógok előállítására, illetve az analóg vegyületek vírusellenes szerként történő alkalmazása.

A retrovírusok olyan vírus osztályt képeznek, amelyek azzal jellemezhetők, hogy a genetikai anyagot ribonukleinsav és nem deoxi-ribonukleinsav formában közvetítik. A retrovírusok számos humán betegségben szerepet játszanak, amelyek közül az egyik az AIDS (szerzett immunhiány betegség). Ugyan a szakirodalomban már leírtak más vírusellenes hatóanyagokat, amelyek alkalmasak az AIDS kezelésére, például az EP 0 218 688 számú, az EP 0 352 000 számú és a PCT/US91/09741 számú szabadalmi bejelentésekben, a jelen találmány szerinti vegyületeket eddig még nem írták le. A PCT/US91/09741 számú szabadalmi bejelentést referenciaként adjuk meg.

A találmány tárgya az (I) általános képletű vegyületek, ezek sztereoizomerjei, hidrátjai, izoszter formái és gyógyszerészetileg elfogadható sói, ahol az általános képletben

P_1 jelentése Q vagy B, ahol

B jelentése (III) általános képletű csoport, ahol

T jelentése $[(O)_b-W-R]$ általános képletű csoport és T' jelentése $[(O)_b-W'-R']$

általános képletű csoport vagy hidrogénatom, ahol W és W' mindegyiké-

nek jelentése egymástól függetlenül lehet 1-6 szénatomszámú alkilén-

-csoport vagy nincs jelentése és R és R' mindegyikének jelentése egy-

mástól függetlenül lehet $-CH_2CHO$ csoport, hidroxil-1-6 szénatomszámú

alkil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-1-6 szénatomszámú alkil-csoport,

hidroxil-1-6 szénatomszámú alkilcsoport, Q (IV) általános képletű csoport

vagy R_7 csoport;



azzal a feltétellel, hogy amennyiben az R csoportban W közvetlenül a nitrogén atomhoz kapcsolódik az R csoportban, W jelentése 2-6 szénatomszámú alkilén-csoport;

továbbá azzal a feltétellel, hogy amennyiben az R' csoportban a W' csoport közvetlenül a nitrogén atomhoz kapcsolódik, akkor W' jelentése 2-6 szénatomszámú alkilén-csoport;

továbbá azzal a feltétellel, hogy amennyiben R vagy R' jelentése egyenként egymástól függetlenül valamely arilcsoport, akkor W vagy W' mindegyikének jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomszámú alkilén-csoport;

továbbá azzal a feltétellel, hogy B jelentése nem lehet p-hidroxi-benzil-csoport vagy p-alkoxi-benzil-csoport;

Q jelentése (V) általános képletű csoport;

P₂ jelentése 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, ciklopentil-csoport, hidroxi-1-6 szénatomszámú alkil-csoport, fenilcsoport, benzilcsoport vagy 3-tetrahidro-furil-csoport;

R₁ jelentése benziloxi-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, fenilcsoport, benzilcsoport, fenil-etil-csoport, fluorenil-metilénoxi-csoport, 2-izokinolinil-csoport, PDL csoport (VI) képletű csoport, (VII) képletű csoport, NHSO₂R₄ általános képletű csoport, N(R₄)(benzil) általános képletű csoport vagy N(R₄)(PDL) általános képletű csoport, ahol

PDL jelentése -(CH₂)_a-2-, 3- vagy 4-piridil-csoport vagy p-szubsztituált benzil-oxi-csoport, ahol a szubsztituens lehet nitrocsoport, hidroxilcsoport, amino-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, hidroxi-1-6 szénatomszámú alkilén-csoport vagy halogénatom;



- R_3 jelentése 1-6 szénatomszámú alkenil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, hidroxil-1-6 szénatomszámú alkil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport vagy hidroxilcsoport;
- R_4 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, fenilcsoport vagy benzilcsoport;
- R_5 jelentése 7-15 szénatomszámú alkilcsoport, 7-15 szénatomszámú alkoxi-csoport, $\text{CH}\{[(\text{CH}_2)_d\text{-O-CH}_2]_x\text{-R}_8\}_2$ általános képletű csoport, (VIII) általános képletű csoport vagy $\text{CH}(\text{Y})(\text{Z})$ általános képletű csoport, ahol
- Y jelentése 1-15 szénatomszámú alkilcsoport, hidroxil-1-15 szénatomszámú alkil-csoport vagy (IX) általános képletű csoport, és
- Z jelentése $(\text{CH}_2)_d\text{-O-CHO}$ általános képletű csoport, 1-6 szénatomszámú alkilén- $\text{O-}(\text{CH}_2)_d\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2)_e\text{-O-1-6}$ szénatomszámú alkil-csoport, (IX) általános képletű csoport vagy $(\text{CH}_2)_d\text{-O}(\text{CH}_2)_d\text{,R}_7$ általános képletű csoport,
- azzal a feltétellel, hogy amennyiben R_7 jelentése piperazinil-csoport, szubsztituált piperazinil-csoport, piperidil-csoport vagy morfolinil-csoport, akkor
- d' jelentése 2 egész szám; ahol
- V jelentése OR_4 általános képletű csoport vagy hidroxil-1-6 szénatomszámú alkil-csoport;
- R_6 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomszámú alkilcsoport;
- R_7 jelentése piperazinil-csoport, szubsztituált piperazinil-csoport, piperidil-csoport, morfolinil-csoport, piridil-csoport, pirazinil-csoport, pirimidinil-csoport vagy fenilcsoport, ahol a szubsztituált piperazinil-csoport olyan piperazinil-csoport, amely egy nitrogénatomján CHO -csoport, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}_4$ általános képletű csoport, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport vagy CO_2R_4 általános képletű csoport



szubsztituenst tartalmaz;

R_8 jelentése pirimidil-csoport, piridil-csoport, pirazinil-csoport vagy fenilcsoport;

a jelentése 0, 1, 2 vagy 3 egész szám;

b és b' jelentése egymástól függetlenül 0 vagy 1 egész szám;

d és d' jelentése egymástól függetlenül 1 vagy 2 egész szám;

e és e' jelentése egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2 egész szám; és

x jelentése 0 vagy 1 egész szám.

Az (I) általános képletű vegyületek izoszter formáin az alábbi formákat értjük

(a) amennyiben a P_1 és P_2 szubsztituens α -aminosav-maradéakai nem természetes konfigurációjúak (amennyiben van természetes konfiguráció) vagy (b) amennyiben a normális peptid-karbamoil-kötés az alábbi módon módosított $-\text{CH}_2\text{NH}-$ (redukált), $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)$ (N-metil-amid), $-\text{COCH}_2-$ (keto), $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ (hidroxi), $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2-$ (amino), $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (szénhidrogén). Előnyösen a találmány szerinti vegyület nem izoszter forma. Hacsak másképp nem jelöljük a vegyületben található α -aminosavak előnyösen L-konfigurációjúak.

A találmány szerinti vegyületek lehetnek szabad formájúak, például amfoter formák vagy só formájúak például savaddíciós vagy anionos só formák. A szabad formájú vegyület átalakítható só formává és ezt az átalakítást a szakirodalomban ismert eljárásokkal hajthatjuk végre. A sók visszalakíthatók szabad vegyületté.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói (vízben vagy olajban oldható vagy diszpergálható termék formában) lehetnek szokásos nem-toxikus sók vagy kvaterner-ammónium só formák, amelyeket a peptidekből képezhetünk és ezeket például szervetlen vagy szerves savakkal vagy bázisokkal képezhetjük. Ilyen savaddíciós sók lehetnek például az acetát, adipát, alginát, aszpartát,



benzoát, benzolszulfonát, biszulfát, butirát, citrát, kámforát, kámforszulfonát, ciklopentán-propionát, diglükonát, dodecil-szulfát, etánszulfonát, fumarát, glük-heptanoát, glicero-foszfát, hemiszulfát, heptanoát, hexanoát, hidroklorid, hidrobromid, hidrojodid, 2-hidroxi-etánszulfonát, nikotinát, laktát, maleát, metánszulfonát, 2-naftolszulfonát, oxalát, pamoát, pektinát, perszulfát, 3-fenil-propionát, pikrát, pivalát, propionát, szukcinát, tartarát, tiocianát, tozilát és undekanoát formák. A bázikus sók lehetnek például ammónium-sók, alkálifém-sók, mint például nátrium- és kálium sók, alfa-földfém sók, mint például kalcium sók és magnézium sók, szerves bázisokkal képzett sók, amelyek lehetnek diciklohexil-amin sók, N-metil-D-glükamin sók és aminosavakkal képzett sók, mint például arginin só, lizin só, stb. Ezen túlmenően a bázikus nitrogéntartalmú csoportok kvaterner-csoporttá alakíthatók például kis szénatomszámú alkilhalogenidek segítségével, amely lehet metil-klorid, metil-bromid, metil-jodid, etil-klorid, etil-bromid, etil-jodid, propil-klorid, propil-bromid, propil-jodid és butil-klorid, butil-bromid valamint butil-jodid; továbbá dialkil-szulfátokkal, amely lehet dimetil-szulfát, dietil-szulfát, dibutil-szulfát; valamint diamil-szulfátokkal, hosszú szénláncú halogenidekkel, mint például decil-, lauril-, mirisztil- és sztearil-kloridokkal, -bromidokkal és -jodidokkal, aralkil-halogenidekkel, mint például benzil- és fenil-etil-bromidokkal és egyéb reagensekkel.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek hidrát formái a (X) képletű vegyület részlettel jellemezhetők. Ezeket alkalmazás során aktív formaként alkalmazzuk.

A leírásban az „alkilcsoport” elnevezés alatt általában egyenes vagy elágazó szénláncú vagy ciklusos csoportokat értünk, amelyek lehetnek például, metilcsoport, etilcsoport, izopropilcsoport, n-butil-csoport, terc-butil-csoport, -CH₂-terc-butil-csoport, ciklopropil-csoport, n-propil-csoport, pentil-csoport, ciklopentil-csoport, n-hexil-



-csoport, ciklohexil-csoport és ciklohexil-metil-csoport. Az „aralkil” elnevezés alatt olyan arilcsoportokat értünk, amelyek egy alkilén-csoporton keresztül kapcsolódnak, amely alkilén-csoport előnyösen metilcsoport vagy etilcsoport.

Az „arilcsoport” elnevezés alatt karbociklusos és heterociklusos csoportokat értünk, amelyek lehetnek előnyösen fenilcsoport, piridil-csoport, pirimidino-csoport, pirazinil-csoport, indolil-csoport, indazolil-csoport, furil-csoport és tienil-csoport. Ezen csoportok körébe beleértjük a helyzeti izomer formákat, mint például a 2-, 3- vagy 4-piridil-csoportot, a 2- vagy 3-furil-csoportot és tienil-csoportot, az 1-, 2- vagy 3-indolil-csoportot vagy az 1- és 3-indazolil-csoportot, ezen túlmenően ezen csoportok körébe beleértjük a furil-csoportok és tienil-csoportok dihidro és tetrahidro analógjait. Az „arilcsoport” elnevezésbe továbbá beleértjük a kondenzált karbociklusos-csoportokat, mint például a pentalenil-csoportot, az indenil-csoportot, a naftalenil-csoportot, az azulenil-csoportot, a heptalenil-csoportot, az acenaftilenil-csoportot, a fluorenil-csoportot, a fenalenil-csoportot, a fenantrenil-csoportot, az antraceni-csoportot, az acefenantrenil-csoportot, az aceantrinelil-csoportot, a trifenilenil-csoportot, a pirenil-csoportot, a krizenil-csoportot és a naftacenil-csoportot. Ezen túlmenően az „arilcsoport” elnevezésbe beleértünk egyéb heterociklusos csoportokat, amelyek lehetnek például 2- vagy 3-benzo[b]tienil-csoport, 2- vagy 3-nafto[2,3-b]tienil-csoport, 2- vagy 3-tiantrenil-csoport, 2H-pirán-3-(vagy 4- vagy 5-)-il-csoport, 1-izobenzofuranil-csoport, 2H-kromenil-3-il-csoport, 2- vagy 3-fenoxa-tiienil-csoport, 2- vagy 3-pirrolil-csoport, 4- vagy 3-pirazolil-csoport, 2-pirazinil-csoport, 2-pirimidinil-csoport, 3-piridazinil-csoport, 2-indolizinil-csoport, 1-izoindolil-csoport, 4H-konolizin-2-il-csoport, 3-izokinolil-csoport, 2-kinolil-csoport, 1-ftalazinil-csoport, 1,8-naftiridinil-csoport, 2-kinoxalinil-csoport, 2-kinazolinil-csoport, 3-cinnolinil-csoport, 2-pteridinil-csoport, 4aH-karbazol-2-il-csoport, 2-karbanzolil-csoport, β -karbolin-3-il-csoport, 3-fenantri-



dinil-csoport, 2-akridinil-csoport, 2-perimidinil-csoport, 1-fenazinil-csoport, 3-izotiazolil-csoport, 2-fenotiazinil-csoport, 3-izoxazolil-csoport, 2-fenoxazinil-csoport, 3-izokromanil-csoport, 7-kromanil-csoport, 2-pirrolin-3-il-csoport, 2-imidazolidinil-csoport, 2-imidazolin-4-il-csoport, 2-pirazolidinil-csoport, 3-pirazolin-3-il-csoport, 2-pipridil-csoport, 2-piperazinil-csoport, 1-indolinil-csoport, 1-izoindolinil-csoport, 3-morfolinil-csoport, benzo[b]izokinolinil-csoport és benzo[b]furanil-csoport. Ezekbe a csoportokba beleértjük a helyzeti izomer formákat, kivéve, hogy a heterociklusos csoportok a nitrogénatomon keresztül nem kapcsolódhatnak közvetlenül. Ezen túlmenően a csoportok 2 vagy 3 szubsztituenst tartalmazhatnak, amely szubsztituensek lehetnek egymástól függetlenül 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, halo-alkil-csoport, alkoxi-csoport, tioalkoxi-csoport, amino-alkil-amino-csoport, dialkil-amino-csoport, hidroxilcsoport, halogénatom, merkaptocsoport, nitrocsoport, karboxaldehid-csoport, karboxilcsoport, karboalkoxi-csoport és karboxamid-csoport.

Hasonlóan az „alkilén-csoport” elnevezés alatt, egyenes vagy elágazó szénláncú csoportokat értünk. Ilyen elágazó szénláncú alkilén-csoportok például az etil-etilén-csoport, a 2-metil-trimetilén-csoport, a 2,2-dimetil-trimetilén-csoport és hasonló csoportok. Például a 3 szénatomszámú alkilén-csoport lehet a (XIa), vagy a (XIb) vagy a (XIc) vagy a (XI d) képletű csoport.

Az 1-15 szénatomszámú-csoportok előnyösen 1-6 szénatomszámú-csoportok és az 1-6 szénatomszámú csoportok, mint például az 1-6 szénatomszámú alkil-csoport, az 1-6 szénatomszámú allelnil-csoport, az 1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport és a hidroxil-1-6 szénatomszámú alkil-csoport, előnyösen 1-3 szénatomszámú-csoport (amely az 1-6 szénatom helyett csak 1-3 szénatomot tartalmaz).

A fluorenil-metiloxi-csoportot általában Fmoc rövidítéssel jelöljük, és ez olyan csoportot jelent, amely esetben a fluorenil-csoport egy $-CH_2O-$ csoportot tartalmaz,



amely a fluorenil-csoport 9-helyzetéhez kapcsolódik. Egyéb elnevezések az alábbiak, piperazinil-csoport, amely a (XII) képletű csoport vagy szubsztituált piperazinil-csoport, amely a (XIII) képletű csoport, ahol a képletben a (*) jel az egyik nitrogénatomon azt jelenti, hogy ezen a nitrogénatomon található a szubsztituens, amely nitrogénatom a molekula további részéhez nem kapcsolódik. A szubsztituensek lehetnek CHO-csoport, $C(O)NHR_4$ általános képletű csoport, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport vagy CO_2R_4 általános képletű csoport. A piperidil-csoport és a morfolinil-csoport, amelyek a (XIV) és (XV) képletű csoportok, a molekula további részéhez nitrogén atomjaikon keresztül kapcsolódnak, míg a pirimidinil-csoport, piridil-csoport és pirazinil-csoport, amely sorrendben a (XVI) képletű csoport, (XVII) képletű csoport és (XVIII) képletű csoport, a molekula további részéhez bármely atomján kapcsolódhat, kivéve a csoportok nitrogén atomjait.

Részletesebben a P_2 csoport esetében az 1-6 szénatomszámú alkilcsoport vagy hidroxil-1-6 szénatomszámú alkil-csoport esetében előnyösek a $-C(CH_3)_2$ csoport, a $CH(CH_3)(C_2H_5)$ csoport, a $-C(OH)(CH_3)_2$ csoport és a $-CH(OH)CH_3$ csoport. A „hidroxil-1,6 szénatomszámú alkil-csoport” például bemutatható a $-CH_2-OH$ csoporttal, az „1-6 szénatomszámú alkoxil-1-6 szénatomszámú alkil-csoport” például bemutatható a $-CH_2-OCH_3$ csoporttal (mindkét esetben az 1-6 szénatomszámú alkilén-csoport egyenes vagy elágazó szénláncú lehet és a hidroxilcsoport nemcsak a terminális szénatomon lehet az alkilcsoportban). A (XIX) általános képletű csoport lehet olyan fenilcsoport, amely egy vagy két R_3 szubsztituenst tartalmaz (ezek a szubsztituensek azonosak vagy eltérőek lehetnek).

Mivel sok esetben előnyös úgynevezett aminocsoport védőcsoportok alkalmazása (P_g), az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek körébe beleértjük azokat a vegyületeket, amelyekben az R_1 csoport jelentése a kapcsolódó karbonil-



-csoporttal együtt valamely védőcsoport, amely lehet például acetyl csoport (Ac), szukcinil-csoport (Suc), benzoil-csoport (Bz), terc-butoxi-karbonil-csoport (Boc), benziloxi-karbonil-csoport (CBZ), tozilcsoport (Ts), danzil-csoport (DNS), izovaleril-csoport (Iva), metoxi-szukcinil-csoport (MeOSuc), 1-adamantán-szulfonil-csoport (AdSO_2), 1-adamantán-acetil-csoport (AdAc), fenil-acetil-csoport, terc-butyl-acetil-csoport (Tba), bisz[(1-naftil)-metil]-acetil-csoport (BNMA) és R_z csoport, ahol R_z jelentése a korábban leírt arilcsoport, amely 1-3 helyzetben megfelelően szubsztituált, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül lehetnek fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, trifluormetil-csoport, hidroxilcsoport, 1-6 szénatom-számú alkilcsoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, karboxilcsoport, alkil-karbonil-amino-csoport, ahol az alkilcsoport 1-6 szénatomot tartalmaz, 5-tertrazolo-csoport és acil-szulfonamido-csoport (például acil-amino-szulfonil-csoport és szulfonil-amino-karbonil-csoport), amely csoportok 1-15 szénatomot tartalmaznak, azzal a feltétellel, hogy amennyiben a csoport acil-szulfonamido-csoport, ez valamely aminocsoportot tartalmaz. Az alkalmazott arilcsoport lehet valamely szubsztituált arilcsoport is, ahol a szubsztituensek lehetnek fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom és nitrocsoport.

Az olyan molekulák esetében, amelyek R_z csoportot tartalmaznak, az R_z csoport előnyösen acil-szulfonamido-csoport, különösen olyan acil-szulfonamido-csoport, amely halogenatommal szubsztituált arilcsoportot (előnyösen fenilcsoportot) tartalmaz. Előnyös R_z csoportok a 4-[(4-klór-fenil)-szulfonil-amino-karbonil]-fenil-karbonil-csoport, a 4-[(4-bróm-fenil)-szulfonil-amino-karbonil]-fenil-karbonil-csoport és a 4-[(fenil-szulfonil)-amino]-fenil-karbonil-csoport (amely csoportokat sorrendben az alábbi rövidítésekkel adunk meg 4-Cl- $\emptyset$ -SAC-Bz, 4-Br- $\emptyset$ -SAC-Bz és $\emptyset$ -SAC-Bz).



Az aminocsoport védőcsoportok a találmány szerinti vegyületben az alábbiak lehetnek: (1) acil-típusú védőcsoportok, mint például formilcsoport, trifluor-acetil-csoport, ftalil-csoport, p-toluolszulfonil-csoport (tozilcsoport), benzolszulfonil-csoport, nitro-fenil-szulfenil-csoport, tritil-szulfenil-csoport, o-nitro-fenoxi-acetil-csoport és α -klór-butiril-csoport; (2) aromás karbamid-típusú védőcsoportok, mint például benziloxi-karbonil-csoport és szubsztituált benziloxi-karbonil-csoportok, mint például p-klór-benziloxi-karbonil-csoport, p-metoxi-benziloxi-karbonil-csoport, p-nitro-benziloxi-karbonil-csoport, p-bróm-benziloxi-karbonil-csoport, 1-(p-bifenilil)-1-metil-etoxi-karbonil-csoport, α,α -dimetil-3,5-dimetoxi-benziloxi-karbonil-csoport és benzhidriloxi-karbonil-csoport; (3) alifás karbamid típusú védőcsoportok, mint például terc-butoxi-karbonil-csoport (Boc), diizopropil-metoxi-karbonil-csoport, izopropiloxi-karbonil-csoport, etoxi-karbonil-csoport és alliloxi-karbonil-csoport; (4) cikloalkil típusú karbamid védőcsoportok, mint például ciklopentiloxi-karbonil-csoport, adamantiloxi-karbonil-csoport és ciklohexiloxi-karbonil-csoport; (5) tiokarbamid típusú védőcsoportok, mint például fenil-tiokarbonil-csoport; (6) alkil típusú védőcsoportok, mint például trifenil-metil-csoport (tritilcsoport) és benzilcsoport (Bzl); (7) trialkil-szilán típusú védőcsoportok, mint például trimetil-szilil-csoport, amennyiben ez alkalmazható. Előnyösen alkalmazható α -aminocsoport védőcsoportok a terc-butoxi-karbonil-csoport (Boc) vagy a benziloxi-karbonil-csoport (CBZ). A Boc csoport α -aminocsoport védőcsoportként történő alkalmazását leírták Bodansky és munkatársai „The Practice of Peptide Synthesis”, Springer-Verlag, Berlin (1984) 20. című közleményben.

A találmány szerinti vegyületeket általában szokásos kémiai reakciók segítségével állíthatjuk elő, amelyek a szakirodalomban ismertek.



Amennyiben a (II) általános képletű vegyületet kívánjuk előállítani, ahol az általános képletben R_1 , P_2 , P_1 , R_5 és R_6 jelentése a korábban megadott, az A reakcióvázlat szerinti eljárást alkalmazhatjuk előnyös előállítási eljárásként.

Az A reakcióvázlat általános képleteiben R'_1 jelentése kívánt esetben alkalmazott aminocsoport védőcsoport, amely a fent megadott lehet, és R_1 , P_1 , P_2 , R_5 és R_6 jelentése a korábban megadott.

Az A reakcióvázlat első reakciólépésében Reformatsky típusú reakciót hajtunk végre. A reakció során a (3) általános képletű aldehidet kondenzációs reakcióban reagáltatjuk bróm-difluor-ecetsav észterrel, amely előnyösen etilészter cink jelenlétében. A reakciót vízmentes aprotikus oldószerben, például tetrahidrofuránban, éterben, dimetoxi-etánban és hasonló oldószerben hajtjuk végre. A reakciót nitrogén vagy argon atmoszférában végezzük. Általában az elegyet körülbelül 60°C hőmérsékletre melegítjük, körülbelül 1-12 órán át vagy ultrahangos keverést alkalmazunk, és így a (4) általános képletű terméket nyerjük. A b reakciólépésben az (5) általános képletű vegyületet állítjuk elő, ezt az előállítási eljárást közvetlenül vagy közvetett módon végezhetjük. Az egyik megvalósítási mód szerint a (4) általános képletű vegyületből az észtercsoportot erős bázis (LiOH, KOH, NaOH és hasonló) segítségével víz jelenlétében eltávolítjuk, a reakcióban oldószerként vízzel részben elegyedő oldószert (mint például tetrahidrofuránt, dimetoxi-etánt, dioxánt) alkalmazunk. A reakciót körülbelül szobahőmérsékleten hajtjuk végre. Az így nyert észtercsoportmentes vegyületet ezt követően amiddá alakítjuk valamely R_5R_6 -szubsztituált amin segítségével a peptid-előállítási kapcsolási eljárás alkalmazásával. Például anhidrid eljárást alkalmazhatunk, amelynek során DCC kapcsoló reagenst és hidroxibenzotriazol kapcsoló reagenst alkalmazhatunk szobahőmérsékleten. A reakcióban oldószerként diklórmétánt, tetrahidrofuránt vagy dimetil-formamidot alkalmazhatunk. Más



eljárás szerint a (4) általános képletű észtert közvetlenül megfelelő R_5R_6 -szubsztituált aminnal reagáltatjuk oldószer jelenlétében vagy oldószer nélkül (oldószerként tetrahidrofuránt alkalmazhatunk). A reakciót körülbelül 80°C hőmérsékleten végezzük. Az (5) általános képletű vegyületek előállítása után a Pg védőcsoportokat könnyen eltávolíthatjuk szokásos eljárások alkalmazásával, például hidrogénezés vagy sav vagy bázis jelenlétében végrehajtott hidrolízis segítségével. A (6) általános képletű vegyületeket ezt követően peptid-kapcsolási eljárásban reagáltatjuk az $R_1\text{CONH}(P_2)\text{COOH}$ vagy $R_1\text{CO}_2\text{H}$ általános képletű megfelelően védett savval a fenti eljárás alkalmazásával (vagy bármely más kapcsolási módszert is használhatunk). Így a (7) és a (8) általános képletű vegyületeket állíthatjuk elő az alkalmazott sav típusától függően. Az előállítás ezen pontján kívánt esetben az R_1 csoporttal képzett amidból a védőcsoportokat eltávolíthatjuk vagy kívánt esetben az amidot más R_1 csoport körébe tartozó csoporttal helyettesíthetjük. Ezt követően a (7) általános képletű és (8) általános képletű alkoholokat oxidáljuk, és így a megfelelő ketonokat állítjuk elő és kívánt esetben ezeket a vegyületeket gyógyszerészetileg elfogadható só formává alakíthatjuk.

A fenti oxidációs reakciót jól ismert Swern oxidációs eljárással vagy 1,1,1-triacetoxi-2,1-benzoxiodol (Dess-Martin reagens) alkalmazásával hajthatjuk végre. A kapcsolási reakciókat a szakirodalomban jól ismert szokásos eljárásoknak megfelelően végezhetjük.

A „Swern oxidáció” a szakirodalomban jól ismert, lásd a Synthesis, (1981), 165 közleményt. Például a reakciót úgy hajthatjuk végre, hogy körülbelül 2-20 ekvivalens dimetil-szulfoxidot (DMSO) reagáltatunk körülbelül 1-10 ekvivalens trifluor-metil-ecetsav anhidriddel $[(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}]$ vagy oxalil-kloriddal $[(\text{COCl})_2]$. A reaktánsokat inert oldószerben oldjuk, például oldószerként diklórmétánt alkalmazhatunk



(CH₂Cl₂). A reakciót inert atmoszférában (például nitrogén vagy hasonló inert gáz atmoszférában) vízmentes körülmények között körülbelül -70°C - -30°C közötti hőmérsékleten végezzük, és így in situ szulfonil-adduktot képezünk. Az addukthoz körülbelül 1 ekvivalens megfelelő alkoholt, azaz a (7) általános képletű vegyületet és (8) általános képletű vegyületet adagolunk. Előnyösen az alkoholokat inert oldószerben oldjuk, amely lehet például diklórmétán, tetrahidrofurán vagy minimális mennyiségű dimetil-szulfoxid. A reakcióelegyet körülbelül -50°C vagy -20°C hőmérsékletre hagyjuk melegedni (a reakciót körülbelül 20-60 percen át végezzük), majd a reakciót körülbelül 3-30 ekvivalens tercier-amin, például trietilamin, diizopropil-etil-amin, N-metil-morfolin, stb. adagolásával leállítjuk.

Más eljárás szerint az alkoholokat a kívánt ketonná alakíthatjuk úgynevezett „Dess-Martin oxidáció” segítségével. A reakcióban perjodánt (1,1,1-triacetoxi-2,1-benzoxiodol), [lásd Dess-Martin, J. Org. Chem., **48**, 4155, (1983)] alkalmazunk. Az oxidációt úgy végezzük, hogy körülbelül 1 ekvivalens alkoholt körülbelül 1-5 ekvivalens perjodánnal (előnyösen 1,5 ekvivalens perjodánnal) reagáltatjuk. A reagenst inert oldószerben szuszpendáljuk (például diklórmétán oldószert alkalmazunk) inert atmoszférában (előnyösen nitrogén atmoszférában). A reakciót vízmentes körülmények között 0°C-50°C közötti, előnyösen szobahőmérsékleten hajtjuk végre és a reaktánsokat körülbelül 1-48 órán át reagáltatjuk. Kívánt esetben az aminocsoport védőcsoportokat eltávolítjuk és ezt a védőcsoport eltávolítást akkor végezzük, amikor a ketonokat már izoláltuk.

Általában módosított Jones oxidációs eljárást végezhetünk és ennek során az alkoholokat piridinium-dikromáttal reagáltatjuk. A reaktánsokat vízmegkötő molekulaszita por jelenlétében elegyítjük, amely molekulaszita például lehet 3 Angström molekulaszita. Az elegyítést jégcet jelenlétében körülbelül 0°C-50°C közötti hőmér-



sékleten végezzük, majd a terméket izoláljuk, és kívánt esetben az aminocsoport védőcsoportokat eltávolítjuk.

Más eljárás szerint 1-5 ekvivalens krómsav anhidrid-piridin komplexet (azaz Sarett reagenst, amelyet in situ állítunk elő) [lásd Fieser and Fieser „Reagents for Organic Synthesis” Vol. 1, 145 és Sarett, és munkatársai, J.A.C.S. 25, 422, (1953)] alkalmazunk, a komplexet in situ állítjuk elő inert oldószerben (például diklórmetánban) és a reakciót inert atmoszférában vízmentes körülmények között 0°C-50°C hőmérsékleten végezzük. A komplexhez 1 ekvivalens alkoholt adagolunk és a reakciót körülbelül 1-15 órán át végezzük. Ezt követően a terméket izoláljuk és kívánt esetben az aminocsoport védőcsoportokat eltávolítjuk.

Bizonyos esetekben előnyös lehet a megfelelő P_1 csoport bevezetése, miután az R_5R_6 -csoportot már a molekulához kapcsoltuk. Ilyen esetekben P_1 csoport védőcsoportot is tartalmazhat az (a) reakciólépés utáni állapotig. Például P_1 jelentése a (3) általános képletű vegyületben lehet 4-benziloxi-benzil-csoport, amely fenollá hidrogénezhető, amennyiben a hidrogénezést előnyösen katalitikus módon végezzük az (a) vagy (b) reakciólépések végrehajtása után. A megfelelő P_1 csoport maradó részét bevezethetjük a molekulába a (b), a (d) vagy az (e) reakciólépés után úgy, hogy bázikus körülmények között például cézium-karbonát vagy kálium-karbonát jelenlétében alkilezési reakciót végzünk. Az alkilezést X-1-6 szénatomszámú alkilén-reagenssel hajtjuk végre (R), ahol X jelentése megfelelő hasadócsoporthoz, amely lehet például halogénatom vagy triflát-csoport. A reakciót oldószer, mint például dióxán, tetrahidrofurán vagy dimetil-formamid jelenlétében hajtjuk végre.

A (3) általános képletű aldehidek és a (6) általános képletű aminokkal kapcsolandó savak előállítása megtörténhet más alkilezési eljárással is és ebben az esetben az eljárást aszerint választjuk meg, hogy milyen P_1 és/vagy P_2 csoportokat kívá-



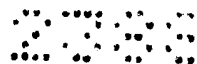
nunk a molekulába építeni és attól függ, hogy az aminosav-maradékok természetes aminosavakból származtathatók vagy sem. Amennyiben a P_1 vagy P_2 csoportok természetes aminosavak maradékai (vagy ezek kisebb módosított változatai például P_1 vagy P_2 tirozin-metiléter), a vegyületeket a szakirodalomban ismert eljárásokkal állíthatjuk elő vagy ezek a vegyületek ismertek.

Több eljárással állíthatjuk elő a (9) általános képletű vegyületet, ahol az általános képletben P_g jelentése aminocsoport védőcsoport, P_3 jelentése vagy P'_1 vagy P'_2 csoport, ahol P'_1 és P'_2 jelentése a P_1 , illetve a P_2 csoporttal kapcsolatban a fent megadott, azzal az eltéréssel, hogy ezek nem természetes aminosav maradékok. Az R_9 csoport jelentése alkilcsoport, amennyiben P_3 jelentése P'_1 csoport, előnyösen metilcsoport és amennyiben P_3 jelentése P'_2 csoport, ez előnyösen etilcsoport.

A (10B) általános képletű és a (10A) általános képletű vegyületeket az alábbi B reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő.

A B reakcióvázlatban az általános képletekben P_3 jelentése a korábban megadott és X jelentése hasadócsoporthoz, előnyösen halogénatom vagy triflát-csoport, R_9 jelentése amennyiben P_3 jelentése P'_1 csoport, metilcsoport és amennyiben P_3 jelentése P'_2 csoport, etilcsoport.

A (12) általános képletű vegyületek előállításában lényegében a Krapcho eljárást alkalmazzuk [Tetrahedron Letters, 26, 2205 (1976)]. Az eljárás során ezzel a módszerrel a (11) általános képletű vegyületeket alkilezzük úgy, hogy a (11) általános képletű vegyületeket bázissal, például LDA (lítium-diizopropil-amiddal) reagáltatjuk, majd a kapott terméket TMEDA (azaz tetrametil-etilén-diamin) jelenlétében kívánt P_3X vegyülettel reagáltatjuk valamely oldószerben, amely lehet például tetrahidrofurán. A reakciót HMPA (azaz heptametil-foszfamid) jelenlétében vagy ennek jelenléte nélkül végezzük a szokásos Krapcho reakciókörülmények között. Az



alkilezés után a kapott termékeket redukáljuk, a redukcióban diizobutil-aluminium-hidridet (Dibal) alkalmazunk. A reakciót oldószer keverékben, például éter, toluol, hexán, tetrahidrofuran elegyben hajthatjuk végre és körülbelül 1 órán át körülbelül -78°C hőmérsékleten végezzük. A (10B) általános képletű aldehid előállítás után a vegyületeket az A reakcióvázlat szerinti reakcióban reagáltatjuk.

Más eljárás szerint a (12) általános képletű vegyületeket Malonát/Curtius reakció szekvenciával állíthatjuk elő [lásd Yamada és munkatársai, J. Amer. Chem. Soc., (1972) 94, 6203] közleményét. A reakciót a C reakcióvázlat szerint végezzük.

A C reakcióvázlatban az általános képletekben t-Bu jelentése terc-butil-csoport, azonban egyéb más szelektíven eltávolítható sav védőcsoportokat is alkalmazhatunk. P_3X jelentése a korábban megadott. A reakcióvázlat szerinti eljárásban a (11) általános képletű malonát-észtert alkilezzük, majd a terc-butil-védőcsoportot szelektíven eltávolítjuk, és így a (14) általános képletű vegyületet nyerjük. A vegyületet ezt követően Curtius típusú átrendeződési reakcióban reagáltatjuk, és így a (12) általános képletű vegyületet állítjuk elő. A reakció során a kiindulási anyagot védett-aminná alakítjuk az azid, izocianát, amin közbenső termékeken keresztül, majd a kapott terméket szokásos aminocsoport védőcsoporttal látjuk el. A védőcsoport bevezetését előnyösen in situ végezzük.

Amennyiben P_3 jelentése az általános képletben P'_1 csoport, az észtert a (3) képletű kívánt aldehidekké alakítjuk át szokásos Dibal redukció segítségével. Ezt az eljárást különösen abban az esetben alkalmazzuk, amikor P_1 jelentése nem természetes aminosav maradék. Más eljárás szerint (mivel előnyösen P_1 jelentése természetes aminosav maradék) az észtert hidrolizáljuk, és a megfelelő savat alakítjuk ki, majd a savat hidroxamát-származékká alakítjuk és a hidroxamát-származékot lítium-aluminium-hidriddel reagáltatjuk, így a reakcióban a kívánt aldehidet nyerjük.



Amennyiben P_3 jelentése P'_2 csoport, a (12) általános képletű vegyületből az észtercsoportot eltávolítjuk, és az így kapott vegyület alkalmas az A reakcióvázlat szerinti kapcsolási reakcióban történő felhasználásra.

A találmány szerinti vegyületek előállítási eljárását az alábbi példákon részletesen bemutatjuk. A példák illusztratív jellegűek és nem jelentik a találmány tárgykörének korlátozását.

1. példa

O-(3-Piridil-metil)-(D)-valinol (XX)

A reakciólépés:

N-tritil-(D)-valinol

4,95 g (48.06 mmol) (D)-valinol, 7,4 ml (52,87 mmol) trietilamin és 14,74 g (52,87 mmol) tritil-klorid 75 ml diklórmetánban készült oldatát szobahőmérsékleten 17 órán át keverjük. Ezt követően a szerves oldatot 2x75 ml vízzel mossuk, majd nátrium-szulfáton megszáritjuk. Az elegyet leszűrjük, majd vákuumban bepároljuk. 22,4 g olajos maradékot kapunk, amelyet gyorskromatográfia segítségével szilikagélen etilacetát/petroléter 15/85 eluens alkalmazásával tisztítunk. 13,5 g sűrű olajos címbeli vegyületet nyerünk (81% termelés). Rf: 0,45 (etilacetát/petroléter 15/85).

B reakciólépés:

N-Tritil-O-(3-piridil-metil)-(D)-valinol

1,3 g (30 mmol, 55%-os olajos diszperzió, amelyet előzetesen kétszer pentánnal mostunk) nátrium-hidrid 3 ml száraz dimetil-formamidban készült szuszpenziójához nitrogén atmoszférában keverés közben hozzáadagoljuk 3,45 g (10 mmol) N-tritil-(D)-valinol 23 ml dimetil-formamidban készült oldatát. A reakcióelegyet 30 percen át szobahőmérsékleten keverjük, majd 0°C hőmérsékletre hűtjük. Ezután az



elegyhez 0,37 g (1 mmol) szilárd tetrabutil-ammónium-jodidot adagolunk. Ezután az elegyhez adagokban 5 perc időtartam alatt 1,81 g (11 mmol) szilárd 3-pikolil-klorid hidrokloridot adunk. A hűtőfürdőt eltávolítjuk, majd az elegyet 17 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet ezután jeges fürdővel lehűtjük, majd 100 ml vízzel hidrolizáljuk. Ezután a keveréket 2x100 ml etilacetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat 2x50 ml vízzel mossuk, amíg a víz pH értéke semlegessé válik. Az egyesített szerves fázisokat ezt követően nátrium-szulfáton megszáritjuk, majd leszűrjük és vákuumban bepároljuk. 4,8 g sárga olajos maradékot kapunk, amelyet gyorskromatográfia segítségével szilikagélen diklórmétán/etilacetát 9/1 eluens alkalmazásával Rf: 0,42 tisztítunk. Olajos 3,4 g címbeli vegyületet nyerünk (78% termelés).

C reakciólépés:

O-(3-piridil-metil)-(D)-valinol

3,63 g (8,3 mmol) N-tritil-O-(3-piridil)-metil-(D)-valinol 30 ml hangyasavban készült oldatát 5,5 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Ezt követően a hangyasavat vákuumban elpárologtatjuk, majd a maradékot 100 ml vízben oldjuk. Az oldatot kétszer (100 ml, illetve 50 ml) etilacetáttal extraháljuk, és így a tritil-alkoholt eltávolítjuk. A vizes fázist telített nátrium-karbonát oldattal (50 ml) meglúgosítjuk, majd 3 ml 4n nátrium-hidroxidot adagolunk hozzá. Ezután a lúgos elegyet 4x50 ml etilacetáttal extraháljuk. A szerves oldatot 2x50 ml telített sóoldattal mossuk, amíg a mosófolyadék semleges pH értékűvé válik. Ezután az egyesített szerves oldatokat nátrium-szulfáton megszáritjuk. Az elegyet szokásos eljárás szerint feldolgozzuk és a kapott amin-terméket további tisztítás nélkül alkalmazzuk a következő reakciókban (1,32 g terméket nyerünk, 82% termelés).

Rf: 0,12 (szilikagél, diklórmétán/metanol 8/2).



2. példa

O-(2-Piridil-metil)-(D)-valinol (XXI)

A reakciólépés:

N-Tritil-O-(2-piridil-metil)-(D)-valinol

A címbeli vegyületet az 1. példa A reakciólépésében nyert anyagból kiindulva 81% termeléssel állítjuk elő az 1. példa B reakciólépése szerinti alkilezési eljárással, amelyben 2-pikolil-klorid hidrokloridot alkalmazunk a 3-származék helyett.

Rf: 5,1 (szilikagél, diklórmétán/etilacetát 9/1).

B reakciólépés:

O-(2-piridil-metil)-(D)-valinol

A címbeli vegyületet a 2. példa A reakciólépésének termékéből kiindulva 80%-os termeléssel állítjuk elő hangyasav védőcsoport eltávolítási eljárást alkalmazva, amelyet az 1. példa C reakciólépésében leírtunk.

3. példa

O-[2-(2-metoxi-etoxi)-1-etil]-(D)-valinol (XXII)

A reakciólépés:

N-tritil-O-[2-(2-metoxi-etoxi)-1-etil]-(D)-valinol

A címbeli vegyületet 86%-os termeléssel állítjuk elő az 1. példa A reakciólépésben nyert anyagból kiindulva, az 1. példa B reakciólépés szerinti alkilezési eljárással, reagensként 2-(2-metoxi-etoxi)-etil-1-bromidot alkalmazva.

Rf: 0,74 (szilikagél, aceton/petroléter 2/8).

B reakciólépés:

O-[2-(2-metoxi-etoxi)-1-etil]-(D)-valinol

1,0 g (2,28 mmol) N-tritil-O-[2-(2-metoxi-etoxi)-1-etil]-(D)-valinol száraz éterben készült oldatát 20 ml sósavgázzal telítjük. Ezt követően az elegyet 2,5 órán át



szobahőmérsékleten tároljuk. Az elegyet vákuumban bepároljuk és az 1,16 g szilárd maradékot gyorskromatográfia segítségével szilikagélen először diklórmétán eluens alkalmazásával (amely a tritil-alkoholt eluálja), majd diklórmétán/dietilamin 95/5, Rf: 0,20 eluens alkalmazásával tisztítjuk. 0,46 g (kvantitatív termelés) címbeli szabad amint nyerünk, amely szintelen olajos anyag.

4. példa

O-Benzil-(D)-valinol (XXIII)

A reakciólépés:

N-terc-butoxi-karbonil-(D)-valinol

5,1 g (49,4 mmol) (D)-valinol és 10,9 g (50 mmol) di-terc-butyl-dikarbonát 60 ml metanolban készült oldatát szobahőmérsékleten 17 órán át keverjük. Ezután az elegyet vákuumban bepároljuk, majd a maradékot gyorskromatográfia segítségével szilikagélen etilacetát/petroléter 3/7 Rf: 0,37 eluens alkalmazásával tisztítjuk. Kvantitatív termeléssel 10,07 g szintelen olajos címbeli vegyületet nyerünk.

MS spektrum: $MH^+ = 204$.

B reakciólépés:

N-terc-butoxi-karbonil-O-benzil-(D)-valinol

10 g (49,3 mmol) N-terc-butoxi-karbonil-(D)-valinol és 5,86 ml (49,3 mmol) benzil-bromid 50 ml vízmentes dimetil-formamidban készült oldatához nitrogén atmoszférában -5°C hőmérsékleten adagonként hozzáadunk 11,06 g (98,6 mmol) szilárd kálium-terc-butoxidot. Az adagolást úgy végezzük, hogy a belső hőmérséklet a +5°C értéket ne haladja meg. A reakcióelegyet 2 órán át 0°C hőmérsékleten keverjük, majd 2x300 ml etilacetáttal hígítjuk és a keveréket 50 ml 1n kálium-hidrogén-szulfát oldattal, majd 250 ml vízzel mossuk. Ezután az elegyet 2x200 ml vízzel mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük, majd vákuumban



bepároljuk. Az olajos maradékot gyorskromatográfia segítségével szilikagélén etilacetát/petroléter 1/9, Rf: 0,42 eluens alkalmazásával tisztítjuk. 9,95 g (69% termelés) színtelen olajos címbeli vegyületet nyerünk.

MS spektrum: $MH^+ = 294$.

C reakciólépés:

O-benzil-(D)-valinol

9,95 g (34 mmol) N-terc-butoxi-karbonil-D-benzil-(D)-valinol 50 ml hangyasavban készült oldatát 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően a hangyasavat vákuumban elpárologtatjuk, majd a sűrű maradékot 100 ml vízben oldjuk. Az oldatot 100 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal semlegesítjük, majd a szerves anyagot 2x200 ml etilacetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, majd 2x100 ml vízzel semleges pH értékig mossuk. Ezután az egyesített szerves réteget nátrium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. 5,2 g (79% termelés) enyhén sárgás olajos címbeli amint nyerünk.

MS spektrum: $MH^+ = 194$.

5. példa

O-2-metoxi-etoxi-metil-(D)-valinol (XXIV)

A reakciólépés:

N-terc-butoxi-karbonil-O-(2-metoxi-etoxi-metil)-(D)-valinol

2,03 g (10 mmol) N-terc-butoxi-karbonil-(D)-valinol 20 ml vízmentes dimetil-formamidban készült -10°C hőmérsékletre hűtött oldatához nitrogén atmoszférában 1,37 ml (12 mmol) 1-metoxi-etoxi-metil-kloridot adagolunk. Ezt követően két részlet kálium-terc-butoxidot adunk az elegyhez (1,35 g, 12 mmol, 10 ml dimetil-formamid-dal mosott anyag). A hűtőfürdőt eltávolítjuk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3,5 órán át keverjük. Ezt követően az elegyet körülbelül 5 ml vízzel hidrolizál-



juk, majd az oldószer nagyobb részét nagyvákuum alkalmazásával elpárologtatjuk. A maradékot enyhén savas vízzel elegyítjük (kálium-hidrogén-szulfát), majd a kapott elegyet 2x100 ml etilacetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, majd 2x50 ml vízzel mossuk, amíg pH értéke semlegessé válik. Ezt követően szokásos feldolgozással 2,8 g olajos terméket nyerünk, amelyet gyorskromatográfia segítségével szilikagélen petroléter/etilacetát 7/3, Rf: 0,43, eluens alkalmazásával tisztítunk. A címbeli étert 37% termeléssel nyerjük.

MS spektrum: $MH^+ = 292$, $MNH_4^+ = 309$.

B reakciólépés:

O-(2-metoxi-etoxi-metil)-(D)-valinol

A címbeli amint 77% termeléssel az 5. példa A reakciólépésében előállított termékből kiindulva állítjuk elő a 4. példa C reakciólépésében leírt eljárás szerint. Az elegy mosását telített sóoldattal végezzük, hogy elkerüljük az amin elvesztését a vizes fázisban.

6. példa

4-(terc-butoxi-karbonil-amino)-2,2-difluor-3-hidroxi-5-(4-benziloxi)-fenil-pentánsav, etilészter (XXV)

A reakciólépés:

N-terc-butoxi-karbonil-L-O-benzil-tirozin-N,O-dimetil-hidroxamát

37,1 g (100 mmol) N-terc-butoxi-karbonil-L-O-benzil-tirozin 20,6 g (100 mmol) diciklohexil-karbodiimid és 15,3 g (100 mmol) N-hidroxi-benzotriazol hidrát 350 ml vízmentes diklórmétánban készült elegyét 10 percen át 0°C hőmérsékleten keverjük. Ezt követően az elegyhez 0°C hőmérsékleten 9,75 g (100 mmol) N,O-dimetil-hidroxilamin-hidrokloridot és 10,1 g (100 mmol) N-metil-morfolint adagolunk. A reakcióelegy hőmérsékletét keverés közben szobahőmérsékletre hagyjuk emelkedni



és ezután a keverést 15 órán át folytatjuk. A kivált fehér csapadékot leszűrjük, majd diklórmétánnal mossuk. A szűrletet szárazra pároljuk. A nyers keveréket gyorskromatográfia segítségével szilikagélén etilacetát/ciklohexán 2/8 eluens alkalmazásával tisztítjuk. 34,3 g fehér szilárd kívánt hidroxamát-vegyületet izolálunk (83% termelés). Rf: 0,36 (etilacetát/ciklohexán 1/1 eluens).

B reakciólépés:

N-terc-butoxi-karbonil-L-O-benzil-tirozin

18,2 g (44 mmol) N-terc-butoxi-karbonil-L-O-benzil-tirozin-N,O-dimetil-hidroxamát 4:1 vízmentes dietil-éter és dimetoxi-etán (300 ml) elegyben készült oldatához 0°C hőmérsékleten részletekben 1,82 g (48 mmol) lítium-aluminium-hidridet adagolunk. Az elegyet 1,5 órán át 0°C hőmérsékleten keverjük. Ezt követően az elegyet hidrolizáljuk úgy, hogy 55 ml 1M kálium-hidrogénszulfát oldatot csepegtetünk hozzá. A vizes fázist dekantáljuk, majd 2x200 ml etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves oldatokat 250 ml 3n sósavval és 200 ml telített sóoldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk, az elegyet leszűrjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A kívánt aldehidet nyerjük, amely fehér szilárd anyag. A terméket etilacetát/pentán oldószerelegyből átkristályosítjuk, és így 13 g kristályos N-terc-butoxi-karbonil-L-O-benzil-tirozinált nyerünk.

Rf: 0,51 (szilikagél, etilacetát/ciklohexán 1/1).

C reakciólépés:

4-(terc-butoxi-karbonil-amino)-2,2-difluor-3-hidroxi-5-(4-benziloxi)-fenil-pentánsav, etilészter

1,95 g (30 matg) cink 5 ml tetrahidrofuranban készült szuszpenziójához nitrogén atmoszférában hozzáadagoljuk 6,09 g (30 mmol) etil-bróm-difluor-acetát és 3,55 g (10 mmol) N-terc-butoxi-karbonil-L-O-benzil-tirozinál 25 ml vízmentes tetra-



hidrofuránban készült elegyét. A fenti oldatból 2 ml beadagolása után a szuszpenziót keverés közben visszafolyatás melletti forrás hőmérsékletre melegítjük. A fenti aldehid oldat további hozzácepegtetése során, amelyet lassú ütemben végzünk, enyhe visszafolyatás melletti forrást tartunk fenn. Ugyanezt végezzük a bróm-észter adagolása során. Az elegyet ezt követően 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet 20 ml 1m kénsav adagolásával hidrolizáljuk, majd a kapott keveréket 3x50 ml etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist telített sóoldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk. Az elegyet leszűrjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és olajos maradékot nyerünk. A maradékot gyorskromatográfia segítségével szilikagélen gradiens etilacetát/ciklohexán 1/9-3/7 eluens alkalmazásával tisztítjuk. 1,8 g címbeli vegyületet nyerünk (38% termelés). Rf: 0,55 és 0,5 (etilacetát/ciklohexán 1/1).

Elemanalízis a $C_{25}H_{31}NO_6F_2$ képlet alapján:

számított: C: 62,62 H: 6,52 N: 2,92

mért: C: 62,81 H: 6,67 N: 3,05

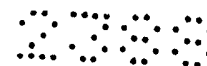
7. példa

N-[4-(N-benziloxi-karbonil-1-valil)-amino-2,2-difluor-1,3-dioxo-5-(4-benziloxi)-benzil-pentil]-O-[(3-piridil)-metil]-D-valinol (XXVI)

A reakciólépés:

N-[4-(terc-butoxi-karbonil-amino)-2,2-difluor-3-hidroxi-1-oxo-5-(4-benziloxi)-fenil-pentil]-O-[(3-piridil)-metil]-D-valinol

1,14 g (2,38 mmol) 6. példa C reakciólépésében nyert észter és 1,32 g (6,8 mmol) 1. példa C reakciólépésében nyert amin 1,5 ml száraz tetrahidrofuránban készült oldatát 2 napon át visszafolyatás melletti forrás hőmérsékleten forraljuk. Ezt követően az elegyet lehűtjük, majd a reakcióelegyet 5 ml etilacetáttal és 10 ml pen-



tánnal higítjuk. Az így nyert csapadékot leszűrjük és pentánnal mossuk. A maradékot (1,15 g) diklórmétán/metanol cseppek/pentán oldószerkelegyből átkristályosítjuk, és így fehér szilárd 0,8 g címbeli vegyületet nyerünk (54% termelés).

R_f: 0,5 (szilikagél, etilacetát).

MS spektrum: MH⁺ = 628.

B reakciólépés:

N-[4-amino-2,2-difluor-3-hidroxi-1-oxo-5-(4-benziloxi)-fenil-pentil]-O-[(3-piridil)-metil]-D-valinol

A címbeli vegyületet 91%-os termeléssel állítjuk elő a 7. példa A reakciólépésében előállított karbamát-vegyületből kiindulva, majd a 4. példa C reakciólépésében leírt eljárást szerint nátrium-karbonát alkalmazásával (nátrium-hidrogénkarbonát helyett) a védőcsoport eltávolításával.

MS spektrum: MH⁺ = 528.

C reakciólépés:

N-{4-[(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-3-hidroxi-1-oxo-5-(4-benziloxi-fenil)-pentil}-O-[(3-piridil)-metil]-D-valinol

0,101 g (0,4 mmol) N-benziloxi-karbonil-L-valin 2 ml vízmentes dimetil-formamidban készült oldatához nitrogén atmoszférában 1 ml dimetil-formamid segítségével hozzáadagolunk 0,115 g (0,4 mmol) N-hidroxi-benzotriazol hidrátot és 0,085 g (0,44 mmol) 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid hidrokloridot. A reakcióelegyet 0,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 0,211 g (0,4 mmol) 7. példa B reakciólépésében előállított amint adagolunk hozzá 1 ml dimetil-formamid segítségével. A reakcióelegyet további 15 órán át keverjük, majd 80 ml etilacetáttal higítjuk. Ezt követően az elegyet 2x80 ml vízzel mossuk, majd a vizes fázist másodszor 80 ml etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves oldatokat nátrium-szulfáton megszárit-



juk, majd leszűrjük és vákuumban bepároljuk. 0,360 g szilárd maradékot nyerünk, amelyet gyorskromatográfia segítségével szilikagélen diklórmétán/etanol 95/5 eluens alkalmazásával, Rf: 0,23, tisztítunk. 0,260 g (85% termelés) címbeli vegyületet nyerünk.

MS spektrum: $MH^+ = 761$.

Elamanalízis a $C_{42}H_{50}N_4O_7F_2$ képlet alapján:

számított: C: 66,38 H: 6,62 N: 7,36

mért: C: 66,68 H: 6,68 N: 7,40

D reakciólépés:

N-{4-[(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-1,3-dioxo-5-(4-benziloxi-fenil)-pentil}-O-[(3-piridil)-metil]-D-valinol

0,23 ml (2,63 mmol) oxalil-klorid 1 ml vízmentes diklórmétánban készült oldathoz -60°C hőmérsékleten nitrogén atmoszférában 0,42 ml (5,26 mmol) frissen desztillált dimetil-szulfoxid 2 ml diklórmétánban készült oldatát adagoljuk. Az elegyet 10 percen át -60°C hőmérsékleten keverjük, majd a hőmérsékletet -20°C értékre hagyjuk emelkedni. Ezt követően közvetlenül 0,2 g (0,263 mmol) 7. példa C reakciólépésében előállított alkohol 7 ml diklórmétánban és 1 ml dimetil-szulfoxidban készült oldatát csepegtetjük az elegyhez. A reakcióelegyet 3,5 órán át -20°C hőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet -78°C hőmérsékletre hűtjük, majd 1,24 ml (8,94 mmol) diizopropil-etil-amin hozzáadásával hidrolizáljuk. Az elegyet -78°C hőmérsékleten 5 percen át keverjük. Ezt követően a hűtőfürdőt eltávolítjuk, majd az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az elegyet 25 ml diklórmétánnal hígítjuk, majd 2x25 ml vízzel mossuk. A vizes fázist egyesítjük, majd 25 ml diklórmétánnal extraháljuk. A szerves oldatokat egyesítjük, majd nátrium-szulfáton megszárítjuk. Ezt követően az elegyet leszűrjük, majd vákuumban bepároljuk. 0,240 g maradékot nye-



rünk, amelyet gyorskromatográfia segítségével szilikagélén diklórmétán/etilacetát 30/70 eluens segítségével tisztítunk. Ezt követően az elegyet semleges alumínium-oxidon (III aktivitás) kromatográfia segítségével tisztítjuk tetrahidrofurán/diklórmétán/víz 10/20/0,1 eluens alkalmazásával, hogy a maradék kiindulási anyagot eltávolítsuk. 0,075 g címbeli ketont nyerünk (37% termelés).

R_f: 0,23 (szilikagél, diklórmétán/etilacetát 30/70).

Elemanalízis a C₄₂H₄₈N₄O₇F₂ · 0,5 H₂O képlet alapján:

számított: C: 65,70 H: 6,43 N: 7,30

mért: C: 65,49 H: 6,34 N: 7,14

8. példa

4-[(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-3-oxo-5-(4-benziloxi-fenil)-N-(1-izopropil-2-metil-propán)-pentánamid (XXVII)

A reakciólépés:

4-(terc-butoxi-karbonil-amino)-2,2-difluor-3-hidroxi-5-(4-benziloxi-fenil)-N-(1-izopropil-2-metil-propán)-pentánamid

0,50 g (1,04 mmol) 6. példa C reakciólépésében nyert észter 0,77 ml (5,2 mmol) 3-amino-2,4-dimetil-pentánban készült oldatát 90 órán át 75°C hőmérsékletre melegítjük. Ezt követően az elegyet 15 ml etilacetáttal hígítjuk, majd a keveréket 15 ml 1n kálium-hidrogénszulfát oldattal extraháljuk. Ezután az oldatot 2x15 ml vízzel mossuk. A vizes fázisokat egyesítjük, majd ismét 15 ml etilacetáttal extraháljuk. A szerves oldatokat egyesítjük, majd nátrium-szulfáton megszáritjuk. Az elegyet leszűrjük és az oldószert elpárologtatjuk. 0,54 g maradékot nyerünk, amelyet gyorskromatográfia segítségével szilikagélén petroléter/etilacetát 75/25, R_f: 0,34) eluens alkalmazásával tisztítunk. 0,24 g címbeli vegyületet nyerünk (42% termelés).

MS spektrum: MH⁺ = 549.



B reakciólépés:

4-amino-2,2-difluor-3-hidroxi-5-(4-benziloxi-fenil)-N-(1-izopropil-2-metil-propán)-pentánamid

A címbeli amint 92%-os termeléssel a 8. példa A reakciólépésében előállított termékből kiindulva a 7. példa B reakciólépésében leírt védőcsoport eltávolítási eljárással állítjuk elő.

MS spektrum: $MH^+ = 449$.

C reakciólépés:

4-[(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-3-hidroxi-5-(4-benziloxi-fenil)-N-(1-izopropil-2-metil-propán)-pentánamid

0,181 g (0,37 mmol) N-benziloxi-karbonil-L-valil-anhidrid és 0,140 g (0,31 mmol) 8. példa B reakciólépésében előállított amin 3 ml vízmentes dimetil-formamid-ban készült kevert oldatához nitrogén atmoszférában 0,041 ml (0,37 mmol) N-metil-morfolint adagolunk. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd 15 ml vízzel hígítjuk és 2x15 ml etilacetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, majd másodszor 15 ml vízzel mossuk. Ezt követően a szerves oldatot nátrium-szulfáton megszáritjuk, majd leszűrjük és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. 0,200 g maradékot nyerünk, amelyet gyorskromatográfia segítségével szilikagélen diklórmétán/etilacetát 85/15 eluens alkalmazásával, R_f : 0,16, tisztítunk. 0,080 g (38% termelés) fehér szilárd címbeli vegyületet nyerünk.

MS spektrum: $MH^+ = 682$.



D reakciólépés:

4-[(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-3-oxo-5-(4-benziloxi-fenil)-N-(1-izopropil-2-metil-propán)-pentánamid

A címbeli vegyületet 51%-os termeléssel állítjuk elő a 8. példa C reakciólépésében előállított alkoholból kiindulva a 7. példa D reakciólépésében leírt Swern oxidációs reakció segítségével.

MS spektrum: $MH^+ = 680$, $MNH_4^+ = 697$.

Elemanalízis a $C_{39}H_{41}N_3O_6F_2$ képlet alapján:

számított: C: 64,14 H: 6,97 N: 6,18

mért: C: 64,53 H: 6,57 N: 5,75

9. példa

4-[(N-(3-piridil-propionil)-L-valil)-amino]-2,2-difluor-3-oxo-5-(4-benziloxi-fenil)-N-(1-izopropil-2-metil-propán)-pentánamid (XXVIII)

A reakciólépés:

4-[(N-terc-butoxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-3-hidroxi-5-(4-benziloxi-fenil)-N-(1-izopropil-2-metil-propán)-pentánamid

A címbeli vegyületet 76%-os termeléssel a 8. példa B reakciólépésében előállított aminből és N-terc-butoxi-karbonil-L-valinből kiindulva állítjuk elő. Az eljárást a 7. példa C reakciólépésében leírtak szerint végezzük, azonban dimetil-formamid helyett diklórmétán oldószert alkalmazunk.

Rf: 0,17 (szilikagél, diklórmétán/etilacetát 9/10).

MS spektrum: $MH^+ = 648$.



B reakciólépés:

4-[(L-valil)-amino]-2,2-difluor-3-hidroxi-5-(4-benziloxi-fenil)-N-(1-izopropil-2-metil-propán)-pentánamid

A címbeli amint kvantitatív termeléssel a 9. példa A reakciólésében előállított vegyületből kiindulva a 7. példa B reakciólépésében leírt eljárásnak megfelelően állítjuk elő.

MS spektrum: $MH^+ = 548$.

C reakciólépés:

4-[[N-(3-piridil-propionil)-L-valil]-amino]-2,2-difluor-3-hidroxi-5-(4-benziloxi-fenil)-N-(1-izopropil-2-metil-propán)-pentánamid

A címbeli vegyületet 84%-os termeléssel állítjuk elő a 9. példa B reakciólépésében előállított aminból és 3-piridil-propionsavból kiindulva a 7. példa C reakciólépésében leírt kapcsolási eljárás segítségével.

R_f: 0,16 (szilikagél, etilacetát)

MS spektrum: $MH^+ = 681$.

Elemanalízis a $C_{38}H_{50}N_4O_5F_2$ képlet alapján:

számított: C: 67,04 H: 7,40 N: 8,23

mért: C: 67,34 H: 7,60 N: 7,74

D reakciólépés:

4-[[N-(3-piridil-propionil)-L-valil]-amino]-2,2-difluor-3-oxo-5-(4-benziloxi-fenil)-N-(1-izopropil-2-metil-propán)-pentánamid

A címbeli vegyületet 57%-os termeléssel állítjuk elő a 9. példa C reakciólépésében előállított alkoholból kiindulva a 7. példa D reakciólépésében leírt Swern oxidációs eljárás segítségével.

R_f: 0,2 (szilikagél, etilacetát).



Elemanalízis a $C_{38}H_{48}N_4O_5F_2$ képlet alapján:

számított: C: 65,92 H: 7,21 N: 8,09

mért: C: 65,93 H: 7,21 N: 7,92

10. példa

N-{4-[(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-1,3-dioxo-5-(4-benziloxi-fenil)-pentil}-di-(O-benzil)-szerinol (XXIX)

A reakciólépés:

N-terc-butoxi-karbonil-szerinol

A címbeli vegyületet fehér szilárd termékként nyerjük 94% termeléssel kereskedelemben kapható szerinolból kiindulva a 4. példa A reakciólépésében leírt védőcsoport bevezetési eljárás alkalmazásával.

Rf: 0,33 (szilikagél, etilacetát).

B reakciólépés:

N-terc-butoxi-karbonil-di-(O-benzil)-szerinol

A címbeli vegyületet 49%-os termeléssel N-terc-butoxi-karbonil-szerinolból kiindulva állítjuk elő a 4. példa B reakciólépésében leírt eljárás segítségével, azonban oldószerként tetrahidrofuránt alkalmazunk, továbbá a reakcióban 2,4 ekvivalens benzil-bromidot és 2,2 ekvivalens kálium-terc-butoxidot alkalmazunk.

Rf: 0,17 (szilikagél, petroléter/etilacetát 90/10).

C reakciólépés:

Di-(O-benzil)-szerinol

A címbeli amint 80%-os termeléssel állítjuk elő a 10. példa B reakciólépésében előállított termékből kiindulva, a 7. példa B reakciólépésében leírt védőcsoport eltávolítási reakciót alkalmazva.



D reakciólépés:

N-[4-(terc-butoxi-karbonil-amino)-2,2-difluor-3-hidroxi-1-oxo-5-(4-benziloxi-fenil)-pentil]-di-(O-benzil)-szerinol

0,256 g (0,534 mmol) 6. példa C reakciólépésében előállított észter és 0,43 g (1,6 mmol) di-(O-benzil)-szerinol 2 ml száraz tetrahidrofuranban készült oldatát 40 órán át visszafolyatás melletti forrás hőmérsékleten forraljuk. Ezt követően az oldószert elpárologtatjuk, majd a maradékot 15 ml etilacetátban oldjuk. Az oldatot 15 ml 1n kálium-hidrogénszulfát oldattal mossuk, majd 2x15 ml vízzel átöblítjük. A vizes fázist 15 ml etilacetáttal extraháljuk. A szerves oldatokat egyesítjük, majd nátrium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. 0,52 g maradékot nyerünk, amelyet gyorskromatográfia segítségével szilikagélen petroléter/etilacetát 70/30 eluens alkalmazásával, Rf: 0,35, tisztítunk. 0,33 g (52% termés) címbeli vegyületet nyerünk.

E reakciólépés:

N-[4-amino-2,2-difluor-3-hidroxi-1-oxo-5-(4-benziloxi-fenil)-pentil]-di-(O-benzil)-szerinol

A címbeli amint 92%-os termeléssel állítjuk elő a 10. példa D reakciólépésében előállított termékből kiindulva a 7. példa D reakciólépésében leírt védőcsoport eltávolítási reakció alkalmazásával.

F reakciólépés:

N-{4-[(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-3-hidroxi-1-oxo-5-(4-benziloxi-fenil)-pentil}-di-(O-benzil)-szerinol

A címbeli vegyületet 47%-os termeléssel állítjuk elő a 10. példa E reakciólépésében előállított aminból és N-benziloxi-karbonil-L-valil anhidridből kiindulva a 8.



példa C reakciólépésében leírt kapcsolási reakció alkalmazásával oldószerként diklórmétánt használva.

Rf: 0,30 (szilikagél, diklórmétán/etilacetát 90/10).

MS spektrum: $MH^+ = 838$, $MNH_4^+ = 855$.

G reakciólépés:

N-{4-[(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-1,3-dioxo-5-(4-benziloxi-fenil)-pentil}-di-(O-benzil)-szerinol

A címbeli származékot 26%-os termeléssel állítjuk elő a 10. példa F reakciólépésében előállított alkoholból kiindulva a 7. példa D reakciólépésében leírt Swern oxidációs reakció alkalmazásával.

Rf: 0,11 (szilikagél, petroléter/etilacetát 70/30).

MS spektrum: $MH^+ = 836$.

Elemanalízis a $C_{48}H_{51}N_3O_8F_2$, $0.5 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 68,23 H: 6,20 N: 4,97

mért: C: 68,02 H: 6,16 N: 4,81

11. példa

4-[(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-3-oxo-5-(4-benziloxi-fenil)-N- α -L-metil)-benzil-pentánamid (XXX)

A reakciólépés:

4-(terc-butoxi-karbonil-amino)-2,2-difluor-3-hidroxi-5-(4-benziloxi-fenil)-N-(α -L-metil)-benzil-pentánamid

A címbeli vegyületet 75%-os termeléssel a 6. példa C reakciólépésében előállított észteréből és α -L-metil-benzilaminből kiindulva állítjuk elő a 10. példa D reakciólépésében leírt eljárás alkalmazásával.



Rf: 0,06 (szilikagél, petroléter/etilacetát 80/20).

B reakciólépés:

4-amino-2,2-difluor-3-hidroxi-5-(4-benziloxi-fenil)-N-(α -L-metil)-benzil-
-pentánamid

A címbeli amint 92%-os termeléssel állítjuk elő a 11. példa A reakciólépésében előállított származékból kiindulva a 7. példa B reakciólépésében leírt védőcsoport eltávolítási hangyasavas kezelési eljárás alkalmazásával.

C reakciólépés:

4-[(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-3-oxo-5-(4-benziloxi-fenil)-
-N-(α -L-metil)-benzil-pentánamid

A címbeli vegyületet 87%-os termeléssel állítjuk elő a 11. példa B reakciólépésében nyert aminből és N-benziloxi-karbonil-L-valil-anhidridből kiindulva a 8. példa C reakciólépésében leírt eljárásnak megfelelően és diklórmetán oldószer alkalmazásával.

D reakciólépés:

4-[(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-3-oxo-5-(4-benziloxi-fenil)-
-N-(α -L-metil)-benzil-pentánamid

A címbeli származékot alacsony hozammal a 11. példa C reakciólépésében előállított alkoholból kiindulva állítjuk elő a 7. példa D reakciólépésében leírt oxidációs eljárás alkalmazásával (két egymást követő Swern oxidáció alkalmazása ellenére a kiindulási alkohol több mint 50%-át visszanyerjük).

Rf: 0,14 (szilikagél, petroléter/etilacetát 70/30).



Elemanalízis a $C_{39}H_{41}N_3O_6F_2$, $0.5 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 67,42 H: 6,09 N: 6,05

mért: C: 67,22 H: 5,91 N: 5,74

12. példa

N-{4-[(N-Benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-1,3-dioxo-5-(4-benziloxi-fenil)-pentil}-O-(2-metoxi-etoxi-metil)-D-valinol (XXXI)

A reakciólépés:

N-[4-(terc-butoxi-karbonil-amino)-2,2-difluor-3-hidroxi-1-oxo-5-(4-benziloxi-fenil)-pentil]-O-(2-metoxi-etoxi-metil)-D-valinol

A címbeli vegyületet 56%-os termeléssel állítjuk elő a 6. példa C reakciólépésében előállított észterből és az 5. példa B reakciólépésében előállított aminből kiindulva a 10. példa D reakciólépésében leírt szubsztitúciós eljárás alkalmazásával.

R_f: 0,35 (szilikagél, petroléter/etilacetát 55/45).

B reakciólépés:

N-[4-amino-2,2-difluor-3-hidroxi-1-oxo-5-(4-benziloxi-fenil)-pentil]-O-(2-metoxi-etoxi-metil)-D-valinol

A címbeli amint kvantitatív termeléssel állítjuk elő a 12. példa A reakciólépésében előállított termékből kiindulva a 7. példa B reakciólépésében leírt védőcsoport eltávolítási eljárás alkalmazásával, ahol a reakcióelegyet szobahőmérséklet helyett 5°C hőmérsékleten tartjuk.

C reakciólépés:

N-{4-[(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-3-hidroxi-1-oxo-5-(4-benziloxi-fenil)-pentil}-O-(2-metoxi-etoxi-metil)-D-valinol

A címbeli származékot 59%-os termeléssel állítjuk elő a 12. példa B reakciólépésében előállított aminből és N-benziloxi-karbonil-L-valil-anhidridből kiindulva a 8.



példa C reakciólépésében leírt eljárás alkalmazásával diklórmétán oldószer felhasználása mellett.

Rf: 0,23 (szilikagél, diklórmétán/etilacetát 80/20).

MS spektrum: $MH^+ = 758$, $MNH_4^+ = 775$.

D reakciólépés:

N-{4-[(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-1,3-dioxo-5-(4-benziloxi-fenil)-pentil}-O-(2-metoxi-etoxi-metil)-D-valinol

A címbeli vegyületet 73%-os termeléssel állítjuk elő a 12. példa C reakciólépésében előállított alkoholból kiindulva a 7. példa D reakciólépésében leírt Swern oxidációs eljárás alkalmazásával.

RS: 0,26 (szilikagél, diklórmétán/etilacetát 70/30).

MS spektrum: $MH^+ = 770$.

Elemanalízis a $C_{40}H_{51}N_3O_9F_2$ képlet alapján:

számított: C: 63,56 H: 6,80 N: 5,56

mért: C: 63,55 H: 6,78 N: 5,49

13. példa

N-{4-[(N-Benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-1,3-dioxo-5-(4-benziloxi-fenil)-pentil}-O-formil-D-valinol (XXXII)

0,050 g (0,066 mmol) 12. példa D reakciólépésében előállított termék 5 ml hangyasavban készült oldatát 5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet vákuumban bepároljuk, majd a 0,043 g maradékot mikro-gyorskromatográfia segítségével szilikagélen diklórmétán/etilacetát 70/30 eluens alkalmazásával, Rf: 0,49, tisztítjuk. 44% termeléssel a címbeli vegyületet nyerjük.

MS spektrum: $MH^+ = 696$.



Elemanalízis a $C_{37}H_{43}N_3O_8F_2$ képlet alapján:

számított: C: 63,87 H: 6,23 N: 6,04

mért: C: 64,15 H: 6,35 N: 5,78

14. példa

N-{4-[(N-Benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-1,3-dioxo-5-(4-benziloxi-fenil)-pentil}-O-[2-(2-metoxi-etoxi)-1-etil]-D-valinol (XXXIII)

A reakciólépés:

N-[4-(terc-butoxi-karbonil-amino)-2,2-difluor-3-hidroxi-1-oxo-5-(4-benziloxi-fenil)-pentil]-O-[2-(2-metoxi-etoxi)-1-etil]-D-valinol

A címbeli vegyületet 51%-os termeléssel állítjuk elő a 6. példa C reakciólépésében előállított észterből és a 3. példa B reakciólépésében előállított aminből kiindulva a 10. példa D reakciólépésében leírt eljárás alkalmazásával.

Rf: 0,37 (szilikagél, petroléter/etilacetát 30/70).

B reakciólépés:

N-[4-amino-2,2-difluor-3-hidroxi-1-oxo-5-(4-benziloxi-fenil)-pentil]-O-[2-(2-metoxi-etoxi)-1-etil]-D-valinol

A címbeli amint 97%-os termeléssel állítjuk elő a 14. példa A reakciólépésében nyert termékből kiindulva a 7. példa B reakciólépésében leírt védőcsoport eltávolítási eljárás alkalmazásával.

MS spektrum: $MH^+ = 539$.

C reakciólépés:

N-{4-[(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-3-hidroxi-1-oxo-5-(4-benziloxi-fenil)-pentil}-O-[2-(2-metoxi-etoxi)-1-etil]-D-valinol

A címbeli származékot 74%-os termeléssel állítjuk elő a 14. példa B reakciólépésében nyert aminből és N-benziloxi-karbonil-L-valil-anhidridből kiindulva a 8.



példa C reakciólépésében leírt kapcsolási eljárás segítségével, diklórmétán oldószer alkalmazásával.

Rf: 0,19 (fő izomer a 3-hidroxi-helyzetben) és 0,13 (kisebb mennyiségű izomer)
(szilikagél, diklórmétán/etilacetát 60/40).

MS spektrum: $MH^+ = 772$.

D reakciólépés:

N-{4-[(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-1,3-dioxo-5-(4-benziloxi-fenil)-pentil}-O-[2-(2-metoxi-etoxi)-1-etil]-D-valinol

A címbeli vegyületet 74%-os termeléssel állítjuk elő a 14. példa C reakciólépésében előállított alkoholból kiindulva a 7. példa D reakciólépésében leírt oxidációs eljárás alkalmazásával.

Rf: 0,13 (szilikagél, diklórmétán/etilacetát 70/30).

MS spektrum: $MH^+ = 770$.

Elemanalízis a $C_{41}H_{53}N_3O_9F_2$ képlet alapján:

számított: C: 63,96 H: 6,84 N: 5,46

mért: C: 63,94 H: 6,86 N: 5,38

15. példa

4-[(N-Benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-3-oxo-5-(4-benziloxi-fenil)-N-benzhidril-pentánamid (XXXIV)

A reakciólépés:

4-(terc-butoxi-karbonil-amino)-2,2-difluor-3-hidroxi-5-(4-benziloxi-fenil)-N-benzhidril-pentánamid

A címbeli vegyületet 45%-os termeléssel állítjuk elő a 6. példa C reakciólépésében előállított észterből és kereskedelembe kapható benzhidril-aminból (amelyet



kálium-hidroxidról desztillálunk) kiindulva a 10. példa D reakciólépésében leírt eljárás alkalmazásával.

Rf: 0,50 (szilikagél, ciklohexán/etilacetát 1/1).

MS spektrum: $MH^+ = 617$.

B reakciólépés:

4-amino-2,2-difluor-3-hidroxi-5-(4-benziloxi-fenil)-N-benzhidril-pentánamid

A címbeli amint 82%-os termeléssel állítjuk elő a 15. példa A reakciólépésében előállított származékból kiindulva a 7. példa B reakciólépésében leírt védőcsoport eltávolítási eljárás alkalmazásával.

C reakciólépés:

4-[(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-3-hidroxi-5-(4-benziloxi-fenil)-N-benzhidril-pentánamid

A címbeli vegyületet 83%-os termeléssel állítjuk elő a 15. példa B reakciólépésében előállított aminból és N-benziloxi-karbonil-L-valil-anhidridből kiindulva a 8. példa C reakciólépésében leírt kapcsolási reakció alkalmazásával, amelyben diklórmétán oldószert alkalmazunk.

Rf: 0,49 (szilikagél, ciklohexán/etilacetát 1/1).

MS spektrum: $MH^+ = 750$.

D reakciólépés:

4-[(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-3-oxo-5-(4-benziloxi-fenil)-N-benzhidril-pentánamid

A címbeli származékot a 15. példa C reakciólépésében előállított alkoholból kiindulva a 7. példa D reakciólépésében leírt Swern oxidációs reakció segítségével állítjuk elő.

Rf: 0,47 (szilikagél, ciklohexán/etilacetát 1/1).



MS spektrum: $MH^+ = 748$, $MNH_4^+ = 765$.

Elemanalízis a $C_{44}H_{43}N_3O_6F_2$ képlet alapján:

számított: C: 70,67 H: 5,79 N: 5,62

mért: C: 69,88 H: 5,89 N: 5,49

16. példa

4-[(N-Benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-3-oxo-5-(4-benziloxi-fenil)-
-N-[1,1-di-(2-piridil)-metil]-pentánamid (XXXV)

A reakciólépés:

N-terc-butoxi-karbonil-1,1-di-(2-piridil)-metilamin

3,68 g (20 mmol) kereskedelembe kapható di-(2-piridil)-keton 60 ml vízmentes metanolban készült oldatához 15,40 g (200 mmol) ammónium-acetátot és 0,88 g (14 mmol) nátrium-ciano-bórhidridet adagolunk. A reakcióelegyet 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az elegyet 37%-os sósav segítségével hidrolizáljuk, amíg pH értéke körülbelül 2 értéket ér el. Ezt követően az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, majd a maradékot 100 ml vízben oldjuk. Az elegyet 2x60 ml dietil-éterrel extraháljuk, majd az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton megszáritjuk. Ezt követően az elegyet leszűrjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot 50 ml vízmentes diklórmétánban oldjuk, majd az oldathoz 2,80 g (13 mmol) di-terc-butyl-dikarbonátot adagolunk. A reakcióelegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és a maradékot gyorskromatográfia segítségével szilikagélen ciklohexán/etilacetát 3/7 eluens alkalmazásával tisztítjuk. 0,90 g (17% termelés) címbeli vegyületet nyerünk.

R_f: 0,34 (szilikagél, etilacetát).

B reakciólépés:1,1-di-(2-piridil)-metilamin

0,85 g (3 mmol) 16. példa A reakciólépésében nyert termék 10 ml vízmentes dietil-éterben készült oldatához 0°C hőmérsékleten 40 ml telített sósavgáz vízmentes dietil-éterben készült oldatot adagolunk. A reakcióelegyet 0°C hőmérsékleten keverjük, majd a hőmérsékletet szobahőmérsékletre hagyjuk emelkedni, amely hőmérsékletemelkedést 1 éjszakán át végzünk. Ezután az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, majd a maradékot etilacetátban (100 ml) oldjuk. Az oldatot 3x30 ml telített nátrium-karbonát oldattal mossuk, majd a szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, és így 0,30 g (55% termelés) címbeli vegyületet nyerünk.

C reakciólépés:4-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-2,2-difluor-3-hidroxi-5-(4-benziloxi-fenil)-N-[1,1-di-(2-piridil)-metil]-pentánamid

A címbeli vegyületet 43%-os termeléssel a 6. példa C reakciólépésében előállított észterből és a 16. példa B reakciólépésében előállított aminből kiindulva a 10. példa D reakciólépésében leírt eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

R_f: 0,40 (szilikagél, etilacetát).

MS spektrum: MH⁺ = 619.

D reakciólépés:4-amino-2,2-difluor-3-hidroxi-5-(4-benziloxi-fenil)-N-[1,1-di-(2-piridil)-metil]-pentánamid

A címbeli amint 77%-os termeléssel a 16. példa C reakciólépésében nyert termékből kiindulva a 7. példa B reakciólépésében leírt védőcsoport eltávolítási eljárás alkalmazásával állítjuk elő.



E reakciólépés:

4-[(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-3-hidroxi-5-(4-benziloxi-
-fenil)-N-[1,1-di-(2-piridil)-metil]-pentánamid

A címbeli vegyületet 70%-os termeléssel a 16. példa D reakciólépésében nyert aminból és N-benziloxi-karbonil-L-valil-anhidridből kiindulva a 8. példa C reakciólépésében leírt kapcsolási reakció segítségével állítjuk elő, amely reakcióban oldószerként diklórmétánt alkalmazunk.

Rf: 0,49 (szilikagél, etilacetát).

MS spektrum: $MH^+ = 752$.

F reakciólépés:

4-[(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-3-oxo-5-(4-benziloxi-
-fenil)-N-[1,1-di-(2-piridil)-metil]-pentánamid

A címbeli vegyületet 42%-os termeléssel a 16. példa E reakciólépésében előállított alkoholból kiindulva a 7. példa D reakciólépésében leírt oxidációs eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

Rf: 0,39 (szilikagél, etilacetát).

MS spektrum: $MH^+ = 750$.

Elemanalízis a $C_{42}H_{41}N_5O_6F_2$, $0.5 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 66,48 H: 5,58 N: 9,23

mért: C: 66,37 H: 5,55 N: 8,91



17. példa

N-[4-[(N-Benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-1,3-dioxo-5-{[4-(2-N-morfolil)-etiloxi]-fenil}-pentil]-O-[(3-piridil)-metil]-D-valinol (XXXVI)

A reakciólépés:

4-(terc-butoxi-karbonil-amino)-2,2-difluor-3-hidroxi-5-(4-hidroxi-fenil)-pentán-sav, etilészter

A 0,719 g (1,5 mmol) 6. példa C reakciólépésében előállított termék 50 ml etanolban készült oldatát 7,5 órán át nitrogén atmoszférában tartjuk 0,047 g 10%-os aktív szénre felvitt palládium katalizátor jelenlétében. Ezt követően a hidrogén atmoszférát nitrogén atmoszférára cseréljük, majd a szuszpenziót leszűrjük és az oldatot vákuumban bepároljuk. A címbeli vegyületet a nyert tisztasági fokban alkalmazzuk a következő reakciólépésben (0,500 g, 83% termelés).

Rf: 0,51 (szilikagél, petroléter/etilacetát 1/1).

B reakciólépés:

N-[4-(terc-butoxi-karbonil-amino)-2,2-difluor-3-hidroxi-1-oxo-5-(4-hidroxi-fenil)-pentil]-O-[(3-piridil)-metil]-D-valinol

A címbeli vegyületet 82%-os termeléssel a 17. példa A reakciólépésében előállított észterből és az 1. példa C reakciólépésében előállított aminből kiindulva a 10. példa D reakciólépésében leírt eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

Rf: 0,47 (szilikagél, etilacetát).

C reakciólépés:

N-[4-(terc-butoxi-karbonil-amino)-2,2-difluor-3-hidroxi-1-oxo-5-{[4-(2-N-morfolil)-etiloxi]-fenil}-pentil]-O-[(3-piridil)-metil]-D-valinol

0,081 g (0,15 mmol) 17. példa B reakciólépésében leírt fenol származék és 0,039 g (0,21 mmol) 4-(2-klór-etil)-morfolin hidroklorid 3 ml száraz dimetil-formamid-



ban készült oldatát nitrogén atmoszférában 66 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegy 0,166 g (0,51 mmol) cézium-karbonátot és 0,0035 mg (0,021 mmol) kálium-jodidot is tartalmaz. A reakcióelegyet ezután 15 ml etilacetáttal hígítjuk, majd a keveréket 2x15 ml vízzel mossuk. A vizes fázist ezután 15 ml etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves oldatot nátrium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük, majd vákuumban bepároljuk. 0,117 g maradékot nyerünk, amelyet gyorskromatográfia segítségével szilikagélen etilacetát/metanol 90/10 eluens alkalmazásával tisztítunk, Rf: 0,27. Így 51% termeléssel 0,050 g címbeli vegyületet nyerünk. MS spektrum: $MH^+ = 651$.

D reakciólépés:

N-{4-amino-2,2-difluor-3-hidroxi-1-oxo-5-[4-(2-N-morfolil)-etiloxi-fenil]-pentil}-O-[(3-piridil)-metil]-D-valinol

A címbeli vegyületet kvantitatív termeléssel a 17. példa C reakciólépésében előállított származékból kiindulva a 7. példa B reakciólépésében leírt védőcsoport eltávolítási eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

MS spektrum: $MH^+ = 551$.

E reakciólépés:

N-{4-[(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-3-hidroxi-1-oxo-5-[4-(2-N-morfolil)-etiloxi-fenil]-pentil}-O-[(3-piridil)-metil]-D-valinol

A címbeli vegyületet 53%-os termeléssel a 17. példa D reakciólépésében nyert aminből és N-benziloxi-karbonil-L-valinból kiindulva a 7. példa C reakciólépésében leírt kapcsolási reakció alkalmazásával állítjuk elő.

Rf: 0,17 (szilikagél, diklórmétán/etanol 95/5).

MS spektrum: $MH^+ = 784$.



Elemanalízis a $C_{41}H_{55}N_5O_8F_2O$, $25H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 62,46 H: 7,10 N: 8,88

mért: C: 62,41 H: 6,94 N: 8,69

F reakciólépés:

N-{4-[(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-1,3-dioxo-5-[4-(2-N-morfolil)-etiloxi-fenil]-pentil}-O-[(3-piridil)-metil]-D-valinol

A címbeli vegyületet 25%-os termeléssel a 17. példa E reakciólépésében előállított alkoholból kiindulva a 7. példa D reakciólépésében leírt Swern oxidációs reakció alkalmazásával állítjuk elő.

R_f: 0,06 (szilikagél, etilacetát/aceton 8/2).

Elemanalízis a $C_{41}H_{53}N_5O_8F_2$, H_2O képlet alapján:

számított: C: 61,56 H: 6,93 N: 8,76

mért: C: 61,56 H: 6,80 N: 8,26

Más megvalósítási mód:

0,244 g (0,31 mmol) 17. példa E reakciólépésében előállított alkohol 10 ml frissen desztillált diklórmétánban készült oldatához 0,528 g (1,24 mmol) Dess-Martin reagenst és 0,06 ml (0,62 mmol) terc-butanolt adagolunk. A reakcióelegyet 10 percen át szobahőmérsékleten keverjük, majd a reakciót 1 ml 2-propanol adagolásával leállítjuk. Az elegyet vákuumban bepároljuk és a szilárd, fehér színű maradékot 4 ml diklórmétánban szuszpendáljuk, majd 2 ml diklórmétánnal még átöblítjük. A szilárd részt Fluoropore szűrőn leszűrjük. Az oldatot vákuumban bepároljuk, majd a kapott maradékot gyorskromatográfia segítségével szilikagélen diklórmétán/metanol 98/2 eluens alkalmazásával tisztítjuk, és így a Dess-Martin reagens melléktermékeit eltávolítjuk. Ezután a kapott anyagot diklórmétán/metanol 96/4 eluens alkalmazásával, és végül diklórmétán/metanol 90/10 eluens alkalmazásával tisztítjuk, és így a kívánt



terméket eluáljuk. A reakcióban 0,148 g fehér, szilárd címbeli ketont nyerünk (61% termelés).

Elemanalízis a $C_{41}H_{53}N_5O_8F_2 \cdot 0,5H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 62,26 H: 6,88 N: 8,86

mért: C: 62,49 H: 6,98 N: 8,97

18. példa

N-{4-[(N-Benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-1,3-dioxo-5-{4-[(2-N-morfolil)-etiloxi]-fenil}-pentil}-O-[(2-piridil)-metil]-D-valinol (XXXVII)

A reakciólépés:

N-{4-(terc-butiloxi-karbonil-amino)-2,2-difluor-3-hidroxi-1-oxo-5-{4-[(2-N-morfolil)-etiloxi]-fenil}-pentil}-O-[(2-piridil)-metil]-D-valinol

A címbeli vegyületet 67%-os termeléssel a 17. példa A reakciólépésében előállított észterből és a 2. példa B reakciólépéséből előállított aminből kiindulva a 10. példa D reakciólépésében leírt eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

Rf: 0,29 (szilikagél, diklórmétán/etilacetát 3/7).

B reakciólépés:

N-[4-amino-2,2-difluor-3-hidroxi-1-oxo-5-(4-hidroxi-fenil)-pentil]-O-[(2-piridil)-metil]-D-valinol

A címbeli vegyületet 96%-os termeléssel a 18. példa A reakciólépésében előállított anyagból kiindulva a 7. példa B reakciólépésében leírt védőcsoport eltávolítási eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

MS spektrum: $MH^+ = 438$.



C reakciólépés:

N-{4-[(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-3-hidroxi-1-oxo-5-(4-benziloxi-fenil)-pentil}-O-[(2-piridil)-metil]-D-valinol

A címbeli vegyületet 47%-os termeléssel állítjuk elő a 18. példa B reakciólépésében előállított aminból és N-benziloxi-karbonil-L-valinból kiindulva a 7. példa C reakciólépésében leírt kapcsolási eljárás alkalmazásával.

Rf: 0,31 (szilikagél, diklórmétán/etilacetát 2/8).

MS spektrum: $MH^+ = 671$.

D reakciólépés:

N-{4-[(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-3-hidroxi-1-oxo-5-{4-[(2-N-morfolil)-etiloxi]-fenil}-pentil}-O-[(2-piridil)-metil]-D-valinol

A címbeli vegyületet a 18. példa C reakciólépésében előállított fenol-származékból kiindulva a 17. példa C reakciólépésében leírt alkilezési eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

E reakciólépés:

N-{4-[(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-1,3-dioxo-5-{4-[(2-N-morfolil)-etiloxi]-fenil}-pentil}-O-[(2-piridil)-metil]-D-valinol

A címbeli vegyületet a 18. példa D reakciólépésében nyert termékből a 7. példa D reakciólépésében leírt oxidációs eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

A találmány szerinti vegyületek alkalmasak retrovírusos proteázok inhibáló anyagaként történő felhasználására, amely proteázok szükségesek a replikációhoz, különösen a HIV-1 és a HIV-2 vírus proteázok inhibálására használhatók, továbbá ebből eredően a találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók a HIV humán immunhiány vírus fertőzés megelőzésére vagy kezelésére, illetve az ilyen módon HIV vírussal megfertőzhető emlősökben a fertőzés következtében kialakuló patológiai



helyzet, a szerzett immunhiány szindróma (AIDS) kezelésére. Az itt leírtak szerint az AIDS kezelése, a HIV vírusfertőzés megelőzése és a HIV vírusfertőzés kezelése a találmány tárgykörébe beleértendő, azonban erre nem limitált, mivel a HIV fertőzéssel kapcsolatos széleskörű állapotok kezelése lehetséges, amelyek lehetnek: AIDS, ARC (AIDS kapcsolatos komplex), szimptómás és aszimptómás, továbbá határozottan megtörtént vagy potenciális HIV vírussal történő érintkezés esete. Például a találmány szerinti vegyületek alkalmasak HIV vírusfertőzés megelőzésére, miután a beteg HIV vírussal érintkezhet egy feltételezett helyzetben, mint például vértranszfúzió, véletlenszerű tűszúrás vagy sebészeti eljárás során vérrel történő érintkezés esetében.

A leírásban a „sztereoizomer” elnevezés alatt általános elnevezést értünk, amelyben az egyes molekulákat nevezzük meg, amik egymástól csak az atomok térbeli helyzetének viszonyában különböznek. Ezek között az izomerek között lehetnek úgynevezett tükörképi izomerek (enantiomerek), geometriai izomerek (cisz/transz izomerek), illetve egynél több királis centrumot tartalmazó vegyületek izomerjei, amelyek nem tükörképi izomerek (diasztereoizomerek). Az aminosavak leírása esetén az L/D vagy az R/S elnevezést az IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature, Eur. J. Biochem. 138: 9-37 (1984) közleményben leírtak szerint értelmezzük.

A fenti terápiás célokra a találmány szerinti vegyületeket adagolhatjuk orális, parenterális (beleértve a szubkután injekció, intravénás, intramuszkuláris, transzdermális, melkasi injekció vagy infúzió formák) módon, továbbá spré inhalálás útján vagy rektálisan és az adagolás történhet dózisegység formákban, amely egységformák nem toxikus gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagot, segédanyagokat és kiegészítő anyagokat tartalmazhatnak.



A találmány tárgya eljárás HIV fertőzés és AIDS kezelésére, valamint gyógyszerkészítmény, amely ebben a kezelésben alkalmazható. A találmány szerinti eljárás során a kezelés időtartama alatt az ilyen kezelést igénylő betegnek gyógyszerkészítményt adagolunk, amely azzal jellemezhető, hogy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagot és a találmány szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét vagy a találmány szerinti vegyület gyógyszerészetileg elfogadható sója terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazza.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények lehetnek orálisan adagolható szuszpenziók vagy tabletták, nazálisan adagolható sprék, steril injektálható készítmények, mint például steril injektálható vizes vagy olajos szuszpenziók vagy lehetnek kúpok vagy ezek a készítmények transzdermálisan is adagolhatók.

Amennyiben a találmány szerinti készítményt orálisan adagoljuk, ezeket a készítményeket a szakirodalomban jól ismert eljárásokkal állíthatjuk elő és ezek tartalmazhatnak mikrokristályos cellulózt mint töltőanyagot, alginátot vagy nátrium-alginátot szuszpendálószerként, metil-cellulózt viszkozitás növelő segédanyagként és édesítő/ízesítő segédanyagokat, amelyek a szakirodalomban ismertek. A közvetlen hatóanyagkibocsátású tabletták formájában ezek a készítmények tartalmazhatnak mikrokristályos-cellulózt, dikálcium-foszfátot, keményítőt, magnézium-sztearátot és laktózt és/vagy más kiszerelőanyagokat, továbbá kötőanyagokat, hordozóanyagokat, dezintegráló szereket, higítóanyagokat és kenőanyagokat, amelyek a szakirodalomban ismertek.

Amennyiben a találmány szerinti vegyületeket nazális aeroszol vagy inhaláció útján adagoljuk, az ilyen készítményeket a szakirodalomban ismert eljárások szerint állíthatjuk elő és ezek lehetnek fiziológiás sóoldatban készült oldatok, amelyekben benzil-alkoholt vagy egyéb alkalmas tartósítóanyagokat, abszorpció promotor anya-



gokat, amelyek a biológiai felszívódást elősegítik, fluor-karbon vegyületeket és/vagy más oldódást segítő vagy diszpergáló segédanyagokat alkalmazhatunk, amelyek a szakirodalomban ismertek.

Az injektálható oldat vagy szuszpenzió formák a szakirodalomban ismert eljárásokkal állíthatók elő és ezekben nem toxikus alkalmas, parenterálisan elfogadható higóanyagokat vagy oldószereket alkalmazhatunk. Ezek lehetnek mannitol, 1,3-butándiol, víz, Ringer oldat vagy izotóniás nátrium-klorid oldat, továbbá ezek a készítmények tartalmazhatnak alkalmas diszpergáló vagy nedvesítő és szuszpendáló segédanyagokat, mint például steril nem fertőzött fixált olajokat, beleértve a szintetikus mono- vagy diglicerideket és zsírsavakat, beleértve az olajsavat.

Amennyiben a készítményt rektálisan adagoljuk kúp formában, ezek a formák úgy állíthatók elő, hogy a hatóanyagot alkalmas nem irritáló hatású hordozóanyaggal, mint például kakaóvajjal, szintetikus glicerid-észterekkel vagy polietilén-glikollokkal elegyítjük, amely utóbbi anyagok szokásos hőmérsékleten szilárdak, azonban a rektális üregben megolvadnak és/vagy oldódnak és így a hatóanyagot kibocsátják.

A fent leírt betegségek kezelésére alkalmas dózisszint a találmány szerinti vegyületekből 0,02-5,0 vagy 10 g/nap érték és orális dózis adagolása esetében ez a dózis magasabb. Például a HIV fertőzés hatásosan kezelhető 1-50 mg/kg testtömeg találmány szerinti vegyület dózis adagolásával napi 1-3 alkalommal végzett adagolás esetében. Természetesen az adagolt dózis, illetve a dózis gyakorisága bármely beteg esetében nagymértékben változhat különféle faktorok függvényében, amely például lehet az alkalmazott vegyület aktivitása, az adott vegyület metabolitikus stabilitása és hatásának hossza, a beteg kora, testtömege, általános egészségi állapota, neme, táplálkozása és az adagolás ideje, az ürítés gyakorisága, a hatóanyag kombinációja és az adott betegség súlyossága.



A találmány szerinti eljárás továbbá a HIV proteáz-inhibitor vegyületek kombinációira is vonatkozik, amikor a kombinációt egy vagy több AIDS kezelésre alkalmazott vegyület felhasználásával készítjük, amely vegyület lehet például bármely ismert vírusellenes szer, amely alkalmas HIV-1 és HIV-2 vírusos fertőzés kezelésére, például AZT, PNPase inhibitorral vagy enélkül vagy kombinációs terápia DDI és PNPase inhibitor alkalmazásával.

A találmány szerinti vegyületek hatásosságát HIV-proteáz inhibálásban az alábbi ismert módszerekkel határozhatjuk meg.

Retrovírusos enzim előállítás

és

Proteáz-gátlás vizsgálata

A) Retrovirális enzim előállítás

A rekombinációs proteáz enzimet úgy állítjuk elő, hogy a HIV proteáz enzimet *E. coli* segítségével expresszáljuk a közzétett C. Guénet és munkatársai, European Journal of Pharmacology, Molecular Pharmacology Section, 172 (1989) 443-451 eljárásnak megfelelően.

B) Rekombinációs vírus proteáz inhibálási tesztvizsgálat

A proteáz inhibálási reakcióját a [Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Val-NH₂, K_m = 1 mM peptid szubsztrát alkalmazásával 50 mmol Ma-acetát, 10% glicerol, 5% etilén-glikol, pH 5,5 közegben 37°C hőmérsékleten 1 órán át végeztük. Különféle koncentrációjú inhibitor molekula 10 µl dimetil-szulfoxidban készült oldatát adagoltuk 80 µl tesztvizsgálati oldathoz, majd a reakciót 10 µl (1,6 µg) rekombinációs proteáz adagolásával elindítottuk. A reakciót 16 µl 4m perklórsav adagolásával állí-



tottuk le. A reakcióban nyert termékeket nagynyomású folyadékkromatográfia segítségével (HPLC) (VYDAC szélespórusú 5 cm C-18 reverz fázisú oszlop acetonitril gradiens eluens, amely végén 0,1% trifluor-ecetsavat tartalmaz) analizáltuk. A reakció inhibíálási mértékét úgy határoztuk meg, hogy meghatároztuk a termékek csúcsmagasságát. A független eljárásban szintetizált termékek nagynyomású folyadékkromatográfiás csúcsai kvantitatív sztenderdként szolgáltak, és így a termék összetételének meghatározását biztosították.

A fent leírt eljárások szerint továbbá egyéb ismert eljárások alkalmazásával és a szakirodalomban a fent említett betegségek kezelésére ismert vegyületek hatásával összehasonlítva kimutattuk, hogy a találmány szerinti vegyületek megfelelő hatásosságúak és ezt a szakember a találmány szerinti eljárásokkal is kimutathatja.

A találmány szerinti vegyületek általánosságban alkalmazhatók a gyógyszerészeti iparban, viszont ezen vegyületek egyes alcsoportjai előnyösebben alkalmazhatók és ezeket a vegyületeket az alábbi táblázatokban bemutatjuk. A találmány tárgykörén belül azt találtuk, hogy az előnyös vegyületek azok, amelyekben az általános képletben R_5 jelentése $CH(Y)(Z)$ általános képletű csoport és P_1 jelentése B, különösen amennyiben T' jelentése hidrogénatom.

R ₁	P ₂	P ₃	R ₆ =H, R ₅
benziloxi	izopropil	4-(benziloxi)-benzil	(XXXVIII)
benziloxi	izopropil	4-(benziloxi)-benzil	(XXXIX)
benziloxi	izopropil	4-(benziloxi)-benzil	(XL)
benziloxi	izopropil	4-[(3-piridil)-metiloxi]-benzil	(XLI)
benziloxi	izopropil	4-[(3-piridil)-metiloxi]-benzil	(XLII)
benziloxi	izopropil	4-[(2-piridil)-metiloxi]-benzil	(XLIII)
benziloxi	izopropil	4-[(2-piridil)-metiloxi]-benzil	(XLIV)
benziloxi	izopropil	4-[(3-piridil)-metiloxi]-benzil	(XLV)
(3-piridil)-etil	izopropil	4-[(3-piridil)-metiloxi]-benzil	(XLVI)
(3-piridil)-etil	izopropil	4-[(2-piridil)-metiloxi]-benzil	(XLVII)
benziloxi	terc-butil	4-[(2-piridil)-metiloxi]-benzil	(XLVIII)
benziloxi	terc-butil	4-[(3-piridil)-metiloxi]-benzil	(IL)



R ₁	P ₂	P ₃	R ₆ =H, R ₅
benziloxi	izopropil	4-(benziloxi)-benzil	(L)
benziloxi	izopropil	4-[(3-piridil)-metiloxi]-benzil	(LI)
benziloxi	fenil	4-[(3-piridil)-metiloxi]-benzil	(LII)
benziloxi	izopropil	4-[(2-piridil)-metiloxi]-benzil	(LIII)
benziloxi	izopropil	4-[(2-piridil)-metiloxi]-benzil	(LIV)
(3-piridil)-etil	izopropil	4-[(3-piridil)-metiloxi]-benzil	(LV)
(3-piridil)-etil	izopropil	4-(benziloxi)-benzil	(LVI)
benziloxi	izopropil	4-[(3-piridil)-metiloxi]-benzil	(LVII)
benziloxi	izopropil	4-[(3-piridil)-metiloxi]-benzil	(LVIII)
benziloxi	izopropil	4-[(2-piridil)-metiloxi]-benzil	(LIX)
benziloxi	izopropil	4-[2-(N-morfolil)-etiloxi]- -benzil	(LX)
benziloxi	terc-butil	4-[2-(N-morfolil)-etiloxi]- -benzil	(LXI)

R ₁	P ₂	P ₃	R ₆ =H, R ₅
benziloxi	izopropil	4-[2-(N-morfolil)-etiloxi]-benzil	(LXI)
benziloxi	izopropil	4-[2-(N-morfolil)-etiloxi]-benzil	(LXII)
benziloxi	terc-butil	4-[2-(N-morfolil)-etiloxi]-benzil	(LXIII)
benziloxi	terc-butil	4-[2-(N-morfolil)-etiloxi]-benzil	(LXIV)
benziloxi	izopropil	4-[2-(N-piperidil)-etiloxi]-benzil	(LXV)
benziloxil	izopropil	4-[2-(N-piperidil)-etiloxi]-benzil	(LXVI)
benziloxi	terc-butil	4-[2-(N-piperidil)-etiloxi]-benzil	(LXVII)
benziloxi	izopropil	4-[2-(N-piperidil)-etiloxi]-benzil	(LXVIII)
benziloxi	izopropil	4-[2-(N-piperidil)-etiloxi]-benzil	(LXIX)





SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek, ezek sztereoizomerjei, hidrátjai, izoszter formái és gyógyszerészetileg elfogadható sói, ahol az általános képletben

P_1 jelentése Q vagy B, ahol

B jelentése (III) általános képletű csoport, ahol

T jelentése $[(O)_b-W-R]$ általános képletű csoport és T' jelentése $[(O)_b-W'-R']$

általános képletű csoport vagy hidrogénatom, ahol W és W' mindegyikének jelentése egymástól függetlenül lehet 1-6 szénatomszámú alkilén-csoport vagy nincs jelentése és R és R' mindegyikének jelentése egymástól függetlenül lehet $-CH_2CHO$ csoport, hidroxi-1-6 szénatomszámú alkil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-1-6 szénatomszámú alkil-csoport, hidroxi-1-6 szénatomszámú alkilcsoport, Q (IV) általános képletű csoport vagy R_7 csoport;

azzal a feltétellel, hogy amennyiben W közvetlenül a nitrogén atomhoz kapcsolódik az R csoportban, W jelentése 2-6 szénatomszámú alkilén-csoport;

továbbá azzal a feltétellel, hogy amennyiben az R' csoportban a W' csoport közvetlenül a nitrogén atomhoz kapcsolódik, akkor W' jelentése 2-6 szénatomszámú alkilén-csoport;

továbbá azzal a feltétellel, hogy amennyiben R vagy R' jelentése egyenként egymástól függetlenül valamely arilcsoport, akkor W vagy W' mindegyikének jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomszámú alkilén-csoport;



továbbá azzal a feltétellel, hogy B jelentése nem lehet p-hidroxi-benzil-csoport vagy p-alkoxi-benzil-csoport;

Q jelentése (V) általános képletű csoport;

P₂ jelentése 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, ciklopentil-csoport, hidroxi-1-6 szénatomszámú alkil-csoport, fenilcsoport, benzilcsoport vagy 3-tetrahidro-furil-csoport;

R₁ jelentése benziloxi-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, fenilcsoport, benzilcsoport, fenil-etil-csoport, fluorenil-metilénoxi-csoport, 2-izokinolinil-csoport, PDL csoport, (VI) képletű csoport, (VII) képletű csoport, NHSO_2R_4 általános képletű csoport, $\text{N}(\text{R}_4)(\text{benzil})$ általános képletű csoport vagy $\text{N}(\text{R}_4)(\text{PDL})$ általános képletű csoport, ahol PDL jelentése $-(\text{CH}_2)_a$ -2-, 3- vagy 4-piridil-csoport vagy p-szubsztituált benzil-oxi-csoport, ahol a szubsztituens lehet nitrocsoport, hidroxilcsoport, amino-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, hidroxi-1-6 szénatomszámú alkilén-csoport vagy halogénatom;

R₃ jelentése 1-6 szénatomszámú alkenil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, hidroxi-1-6 szénatomszámú alkil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport vagy hidroxilcsoport;

R₄ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, fenilcsoport vagy benzilcsoport;

R₅ jelentése 7-15 szénatomszámú alkilcsoport, 7-15 szénatomszámú alkoxi-csoport, $\text{CH}\{[(\text{CH}_2)_d\text{-O-CH}_2]_x\text{-R}_8\}_2$ általános képletű csoport, (VIII) általános képletű csoport vagy $\text{CH}(\text{Y})(\text{Z})$ általános képletű csoport, ahol Y jelentése 1-15 szénatomszámú alkilcsoport, hidroxi-1-15 szénatomszámú alkil-csoport vagy (IX) általános képletű csoport, és



Z jelentése $(\text{CH}_2)_d\text{-O-CHO}$ általános képletű csoport, 1-6 szénatomszámú alkilén-O- $(\text{CH}_2)_d\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2)_e\text{-O-}$ 1-6 szénatomszámú alkil-csoport, (IX) általános képletű csoport vagy $(\text{CH}_2)_d\text{-O(CH}_2)_d\text{,R}_7$ általános képletű csoport,

azzal a feltétellel, hogy amennyiben R_7 jelentése piperazinil-csoport, szubsztituált piperazinil-csoport, piperidil-csoport vagy morfolinil-csoport, akkor d' jelentése 2 egész szám; ahol

V jelentése OR_4 általános képletű csoport vagy hidroxil-1-6 szénatomszámú alkil-csoport;

R_6 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomszámú alkilcsoport;

R_7 jelentése piperazinil-csoport, szubsztituált piperazinil-csoport, piperidil-csoport, morfolinil-csoport, piridil-csoport, pirazinil-csoport, pirimidinil-csoport vagy fenilcsoport, ahol a szubsztituált piperazinil-csoport olyan piperazinil-csoport, amely egy nitrogénatomján CHO-csoport, C(O)NHR_4 általános képletű csoport, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport vagy CO_2R_4 általános képletű csoport szubsztituenst tartalmaz;

R_8 jelentése pirimidil-csoport, piridil-csoport, pirazinil-csoport vagy fenilcsoport;

a jelentése 0, 1, 2 vagy 3 egész szám;

b és b' jelentése egymástól függetlenül 0 vagy 1 egész szám;

d és d' jelentése egymástól függetlenül 1 vagy 2 egész szám;

e és e' jelentése egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2 egész szám; és

x jelentése 0 vagy 1 egész szám.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, ahol az általános képletben x jelentése 1.



3. A 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, ahol az általános képletben P_1 jelentése B.

4. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, ahol az általános képletben P_1 jelentése 1-6 szénatomszámú alkilcsoport.

5. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, ahol az általános képletben R_5 jelentése $CH(Y)(Z)$ általános képletű csoport.

6. Az 1. igénypont szerinti

N-{4-[(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-1,3-dioxo-5-(4-benziloxi-fenil)-pentil}-O-[(3-piridil)-metil]-D-valinol;

4-[(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-3-oxo-5-(4-benziloxi-fenil)-N-(1-izopropil-2-metil-propán)-pentánamid;

4-[N-(3-piridil-propionil)-L-valil)-amino]-2,2-difluor-3-oxo-5-(4-benziloxi)-fenil]-N-(1-izopropil-2-metil-propán)-pentánamid;

N-[4-(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-1,3-dioxo-5-(4-benziloxi-fenil)-pentil]-di-(O-benzil)-szerinol;

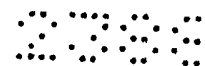
[4-(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-3-oxo-5-(4-benziloxi-fenil)-N-(α -L-metil)-benzil-pentánamid;

N-[4-(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-1,3-dioxo-5-(4-benziloxi-fenil)-pentil]-O-(2-metoxi-etoxi-metil)-D-valinol;

N-[4-(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-1,3-dioxo-5-(4-benziloxi-fenil)-pentil]-O-formil-D-valinol;

N-[4-(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-1,3-dioxo-5-(4-benziloxi-fenil)-pentil]-O-[2-(2-metoxi-etoxi)-1-etil]-D-valinol;

[4-(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-3-oxo-5-(4-benziloxi-fenil)-N-benzhidril-pentánamid;



[4-(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-3-oxo-5-(4-benziloxi-fenil)-N-[1,1-di-(2-piridil)-metil]-pentánamid;

N-[4-(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-1,3-dioxo-5-{4-[(2-N-morfolil)-etiloxi]-fenil}-pentil]-O-[(3-piridil)-metil]-D-valinol; vagy

N-[4-(N-benziloxi-karbonil-L-valil)-amino]-2,2-difluor-1,3-dioxo-5-{4-[(2-N-morfolil)-etiloxi]-fenil}-pentil]-O-[(2-piridil)-metil]-D-valinol.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyület alkalmazása gyógyszerészetileg aktív vegyületként.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyület alkalmazása HIV fertőzés kezelésére.

9. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmazza - ahol a képletben P_1 , P_2 , R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , a, b, d és e jelentése az 1. igénypont szerinti - kívánt esetben gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyaggal kombinációban.

10. A 7. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény alkalmazása HIV fertőzés kezelésében.

11. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület alkalmazása kívánt esetben gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyaggal HIV fertőzés kezelésére alkalmazható kombinációban gyógyszerkészítmény előállítására.

12. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek, ezek sztereoizomerjei, hidrátjai, izoszter formái és gyógyszerészetileg elfogadható sói előállítására, ahol az általános képletben

P_1 jelentése Q vagy B, ahol

B jelentése (III) általános képletű csoport, ahol



T jelentése $[(O)_b-W-R]$ általános képletű csoport és T' jelentése $[(O)_b-W'-R']$ általános képletű csoport vagy hidrogénatom, ahol W és W' mindegyikének jelentése egymástól függetlenül lehet 1-6 szénatomszámú alkilén-csoport vagy nincs jelentése és R és R' mindegyikének jelentése egymástól függetlenül lehet $-CH_2CHO$ csoport, hidroxi-1-6 szénatomszámú alkil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-1-6 szénatomszámú alkil-csoport, hidroxi-1-6 szénatomszámú alkilcsoport, Q (IV) általános képletű csoport vagy R_7 csoport;

azzal a feltétellel, hogy amennyiben W közvetlenül a nitrogén atomhoz kapcsolódik az R csoportban, W jelentése 2-6 szénatomszámú alkilén-csoport;

továbbá azzal a feltétellel, hogy amennyiben az R' csoportban a W' csoport közvetlenül a nitrogén atomhoz kapcsolódik, akkor W' jelentése 2-6 szénatomszámú alkilén-csoport;

továbbá azzal a feltétellel, hogy amennyiben R vagy R' jelentése egyenként egymástól függetlenül valamely arilcsoport, akkor W vagy W' mindegyikének jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomszámú alkilén-csoport;

továbbá azzal a feltétellel, hogy B jelentése nem lehet p-hidroxi-benzil-csoport vagy p-alkoxi-benzil-csoport;

Q jelentése (V) általános képletű csoport;

P₂ jelentése 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, ciklopentil-csoport, hidroxi-1-6 szénatomszámú alkil-csoport, fenilcsoport, benzilcsoport vagy 3-tetrahidro-furil-csoport;



- R_1 jelentése benziloxi-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, fenilcsoport, benzilcsoport, fenil-etil-csoport, fluorenil-metilénoxi-csoport, 2-izokinolinil-csoport, PDL csoport, (VI) képletű csoport, (VII) képletű csoport, NHSO_2R_4 általános képletű csoport, $\text{N}(\text{R}_4)(\text{benzil})$ általános képletű csoport vagy $\text{N}(\text{R}_4)(\text{PDL})$ általános képletű csoport, ahol PDL jelentése $-(\text{CH}_2)_a$ -2-, 3- vagy 4-piridil-csoport vagy p-szubsztituált benzil-oxi-csoport, ahol a szubsztituens lehet nitrocsoport, hidroxilcsoport, amino-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, hidroxil-1-6 szénatomszámú alkilén-csoport vagy halogénatom;
- R_3 jelentése 1-6 szénatomszámú alkenil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, hidroxil-1-6 szénatomszámú alkil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport vagy hidroxilcsoport;
- R_4 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, fenilcsoport vagy benzilcsoport;
- R_5 jelentése 7-15 szénatomszámú alkilcsoport, 7-15 szénatomszámú alkoxi-csoport, $\text{CH}\{[(\text{CH}_2)_d\text{-O-CH}_2]_x\text{-R}_8\}_2$ általános képletű csoport, (VIII) általános képletű csoport vagy $\text{CH}(\text{Y})(\text{Z})$ általános képletű csoport, ahol Y jelentése 1-15 szénatomszámú alkilcsoport, hidroxil-1-15 szénatomszámú alkil-csoport vagy (IX) általános képletű csoport, és Z jelentése $(\text{CH}_2)_d\text{-O-CHO}$ általános képletű csoport, 1-6 szénatomszámú alkilén-O- $(\text{CH}_2)_d\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2)_e\text{-O-1-6}$ szénatomszámú alkil-csoport, (IX) általános képletű csoport vagy $(\text{CH}_2)_d\text{-O}(\text{CH}_2)_d\text{,R}_7$ általános képletű csoport, azzal a feltétellel, hogy amennyiben R_7 jelentése piperazinil-csoport, szubsztituált piperazinil-csoport, piperidil-csoport vagy morfolinil-csoport, akkor



d' jelentése 2 egész szám; ahol

V jelentése OR_4 általános képletű csoport vagy hidroxi-1-6 szénatomszámú alkil-csoport;

R_6 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomszámú alkilcsoport;

R_7 jelentése piperazinil-csoport, szubsztituált piperazinil-csoport, piperidil-csoport, morfolinil-csoport, piridil-csoport, pirazinil-csoport, pirimidinil-csoport vagy fenilcsoport, ahol a szubsztituált piperazinil-csoport olyan piperazinil-csoport, amely egy nitrogénatomján CHO-csoport, $C(O)NHR_4$ általános képletű csoport, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport vagy CO_2R_4 általános képletű csoport szubsztituenst tartalmaz;

R_8 jelentése pirimidil-csoport, piridil-csoport, pirazinil-csoport vagy fenilcsoport;

a jelentése 0, 1, 2 vagy 3 egész szám;

b és b' jelentése egymástól függetlenül 0 vagy 1 egész szám;

d és d' jelentése egymástól függetlenül 1 vagy 2 egész szám;

e és e' jelentése egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2 egész szám; és

x jelentése 0 vagy 1 egész szám

azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű vegyületet, ahol az általános képletben R_1 , P_2 , P_1 , R_5 és R_6 jelentése a fent megadott, oxidáljuk és kívánt esetben a kapott oxidált vegyületeket gyógyszerészetileg elfogadható sókká alakítjuk.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az oxidációt Dess-Martin oxidációs eljárással hajtjuk végre.

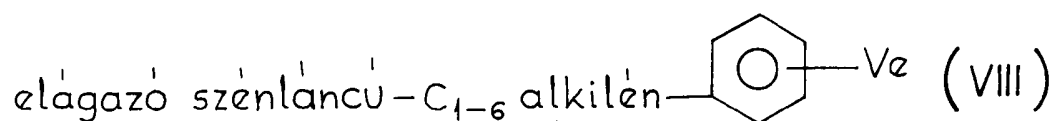
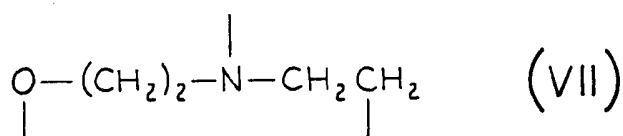
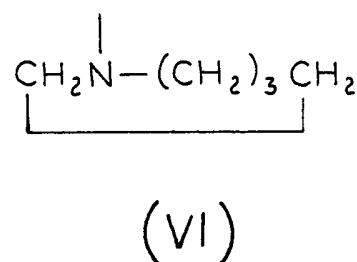
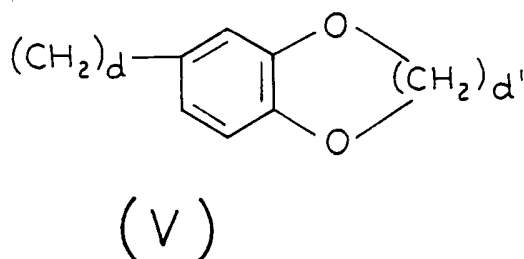
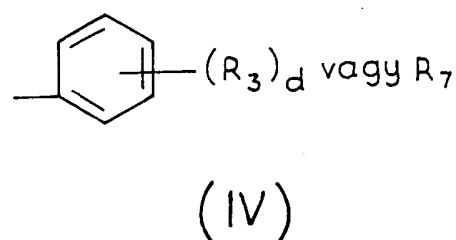
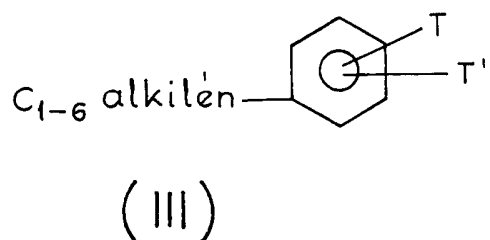
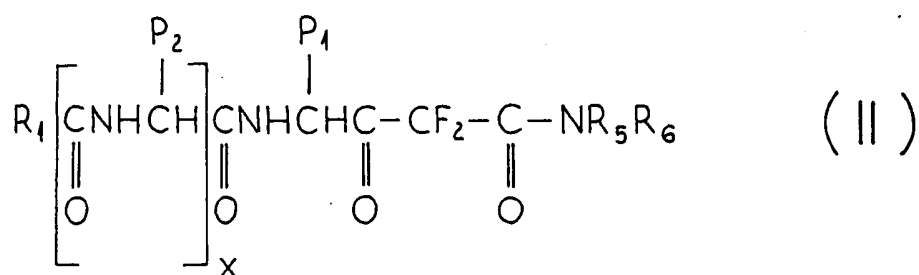
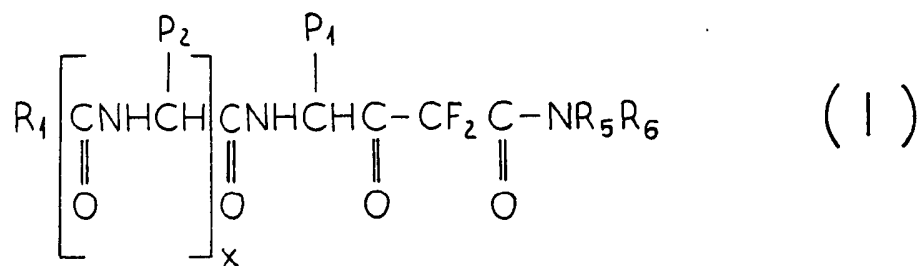
14. A 12. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az oxidációt Swern oxidáció segítségével hajtjuk végre.

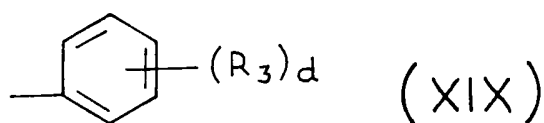
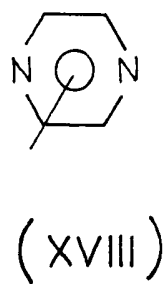
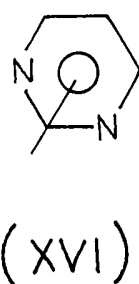
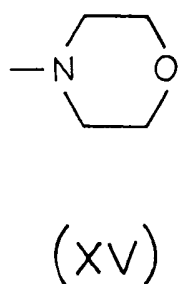
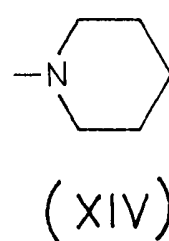
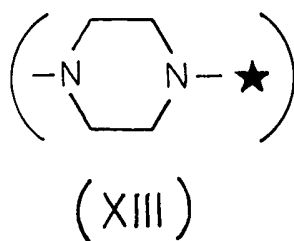
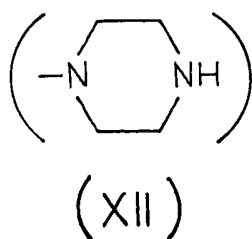
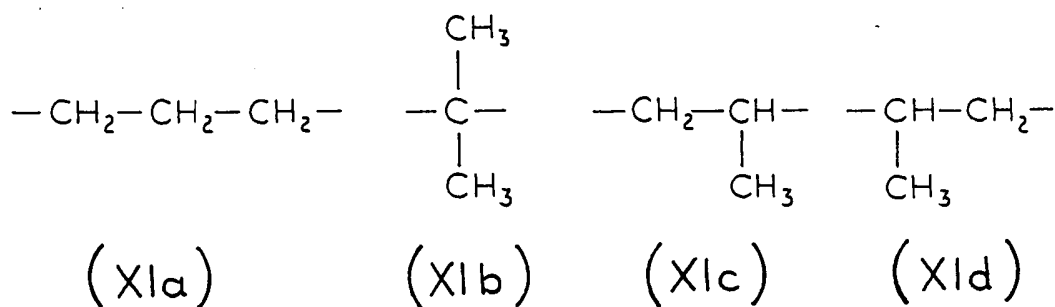
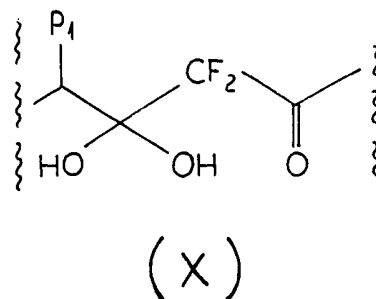
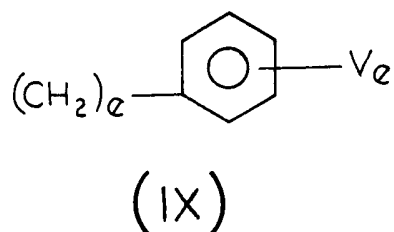
61.758/SM

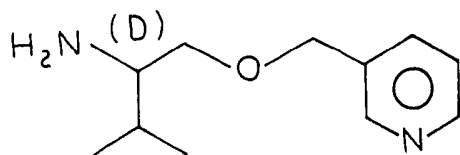
12. m. 2
Gyal d

A meghatalmazott

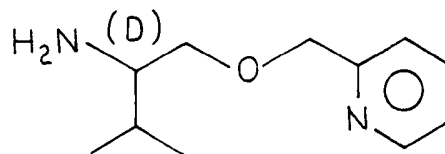

Somlai Mária
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950 Fax: 34-24-951



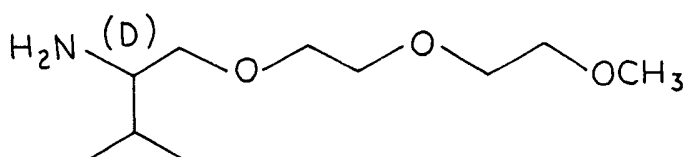




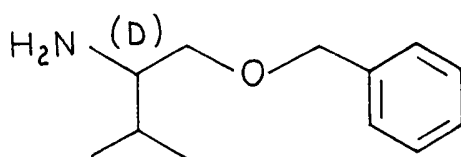
(XX)



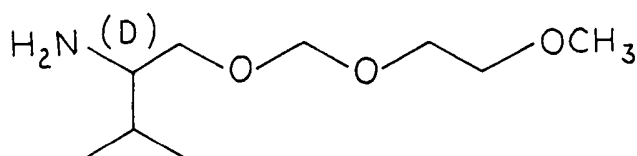
(XXI)



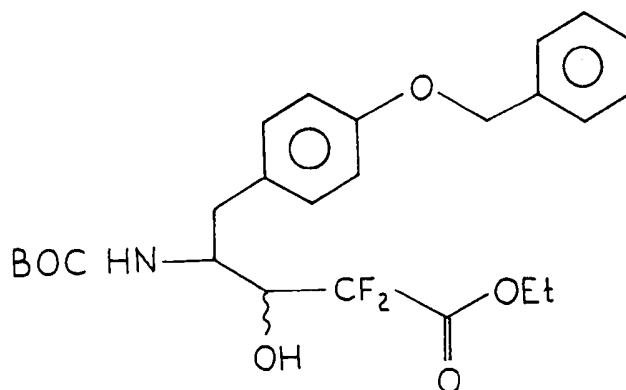
(XXII)



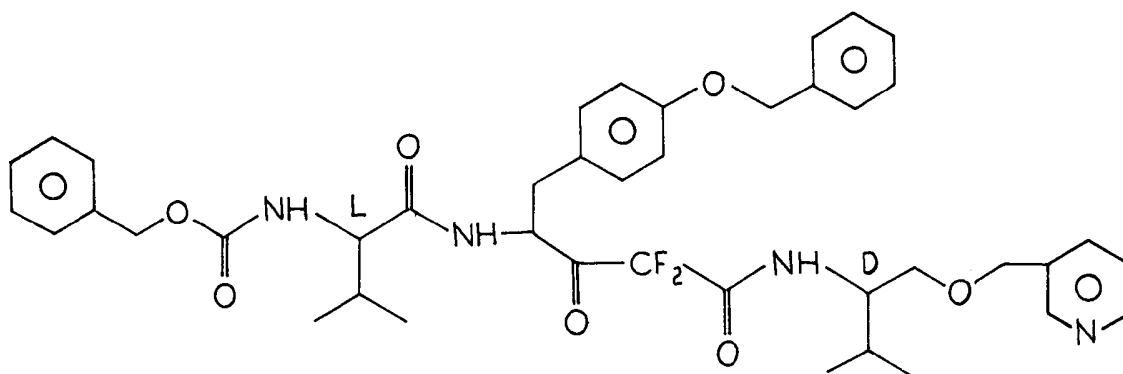
(XXIII)



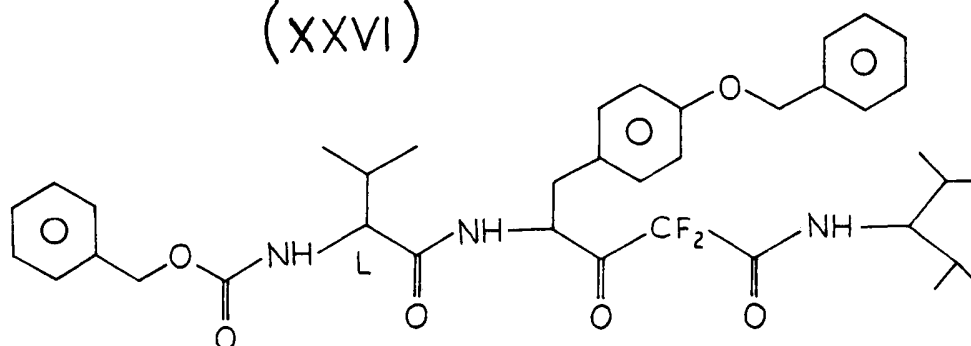
(XXIV)



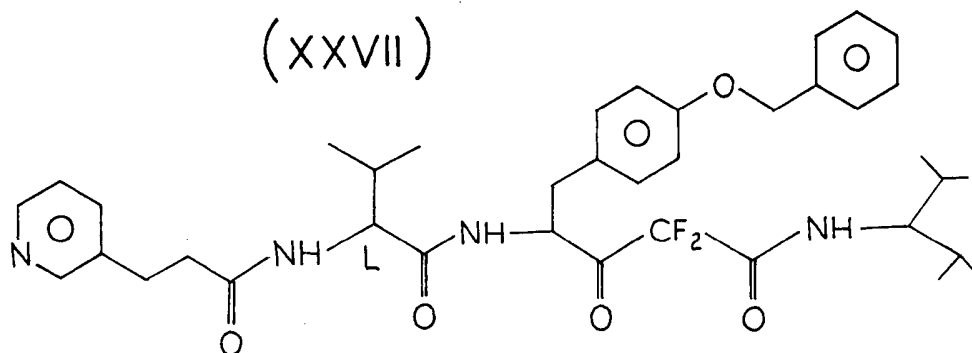
(XXV)



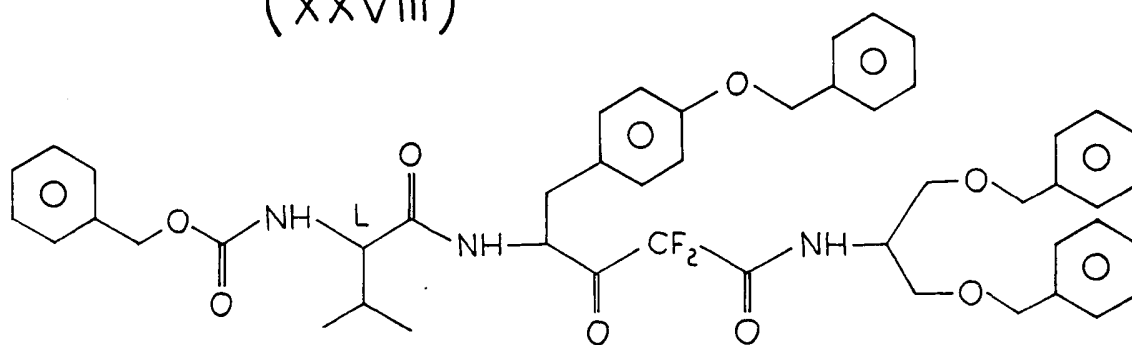
(XXVI)



(XXVII)

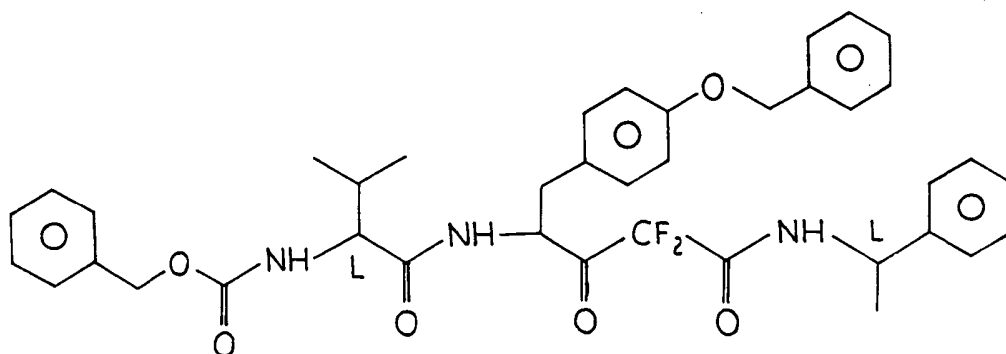


(XXVIII)

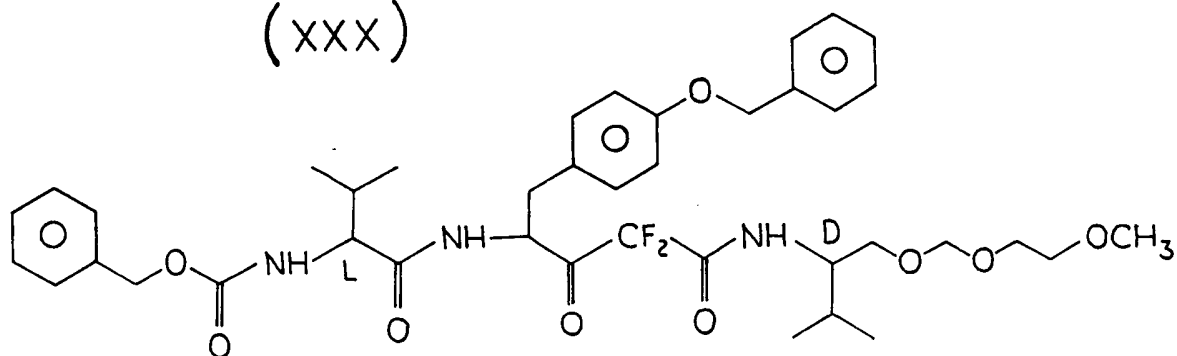


(XXIX)

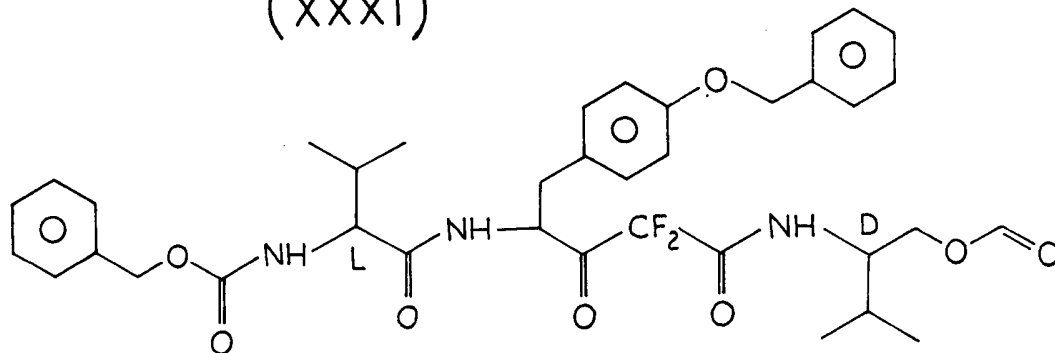
12/5



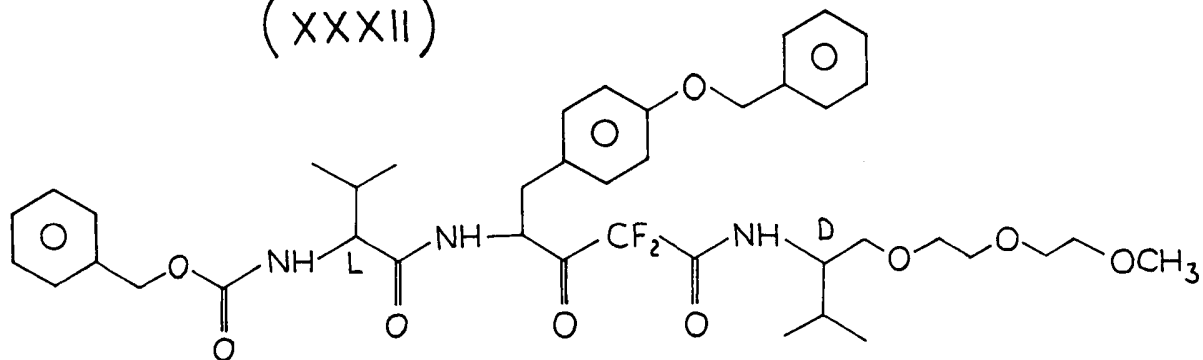
(XXX)



(XXXI)



(XXXII)



(XXXIII)

Somlai Mária

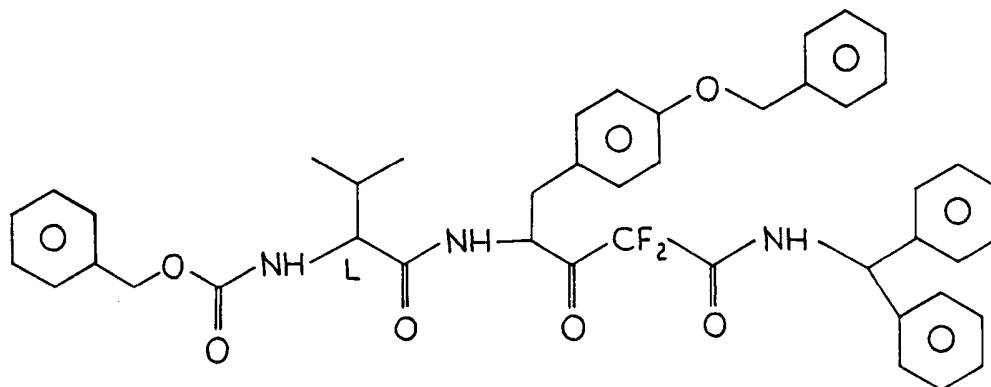
szabadalmi ügyvivő

az S.B.G. & K. Nemzetközi

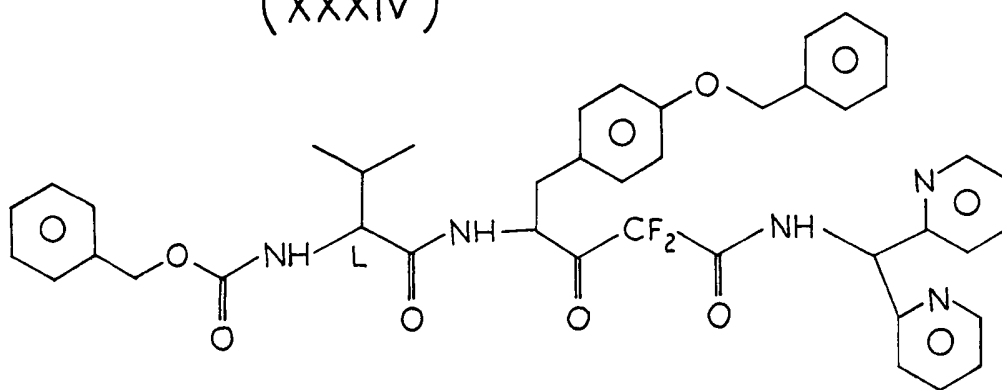
Szabadalmi Iroda tagja

H-1162 Budapest, Andrássy út 113.

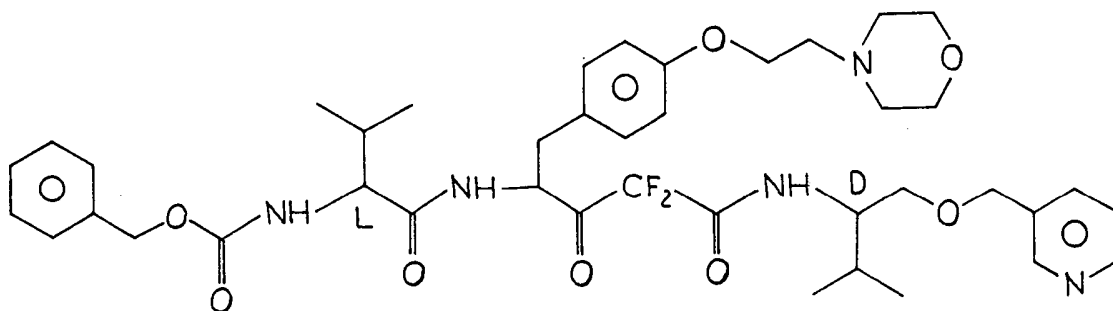
Telefon: 34-24 950 Fax: 34-24 951



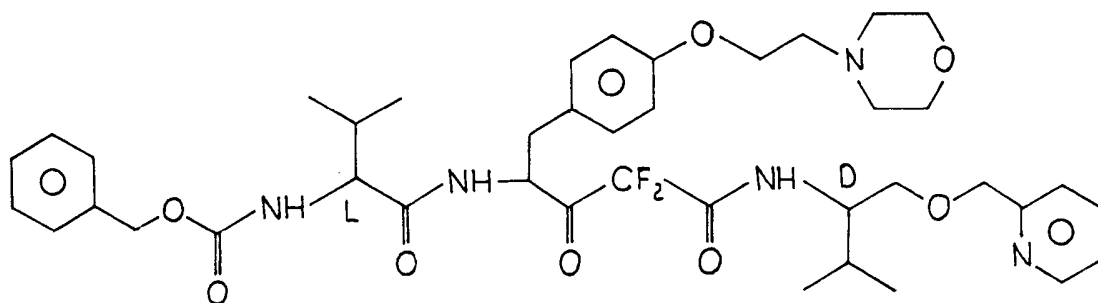
(XXXIV)



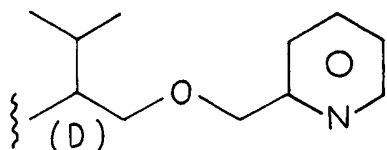
(XXXV)



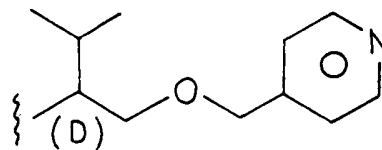
(XXXVI)



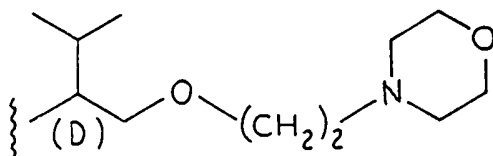
(XXXVII)



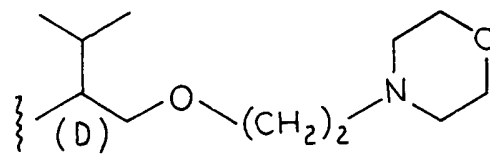
(XXXVIII)



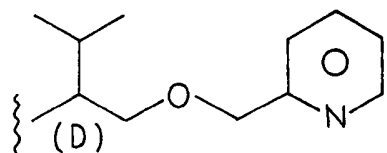
(XXXIX)



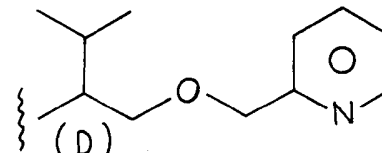
(XL)



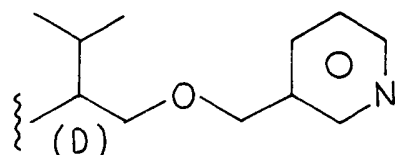
(XLI)



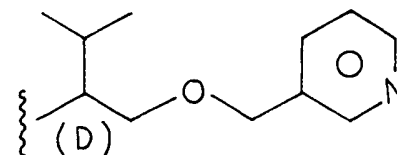
(XLII)



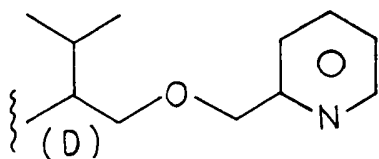
(XLIII)



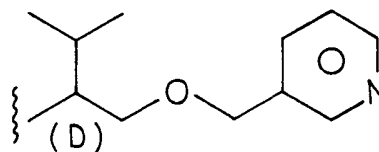
(XLIV)



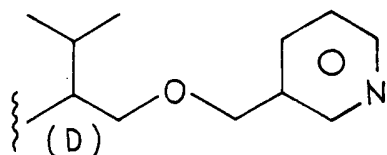
(XLV)



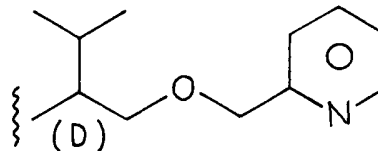
(XLVI)



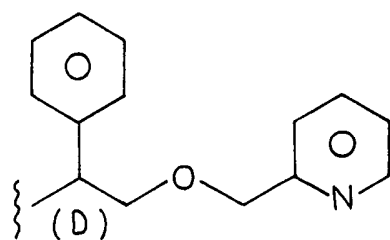
(XLVII)



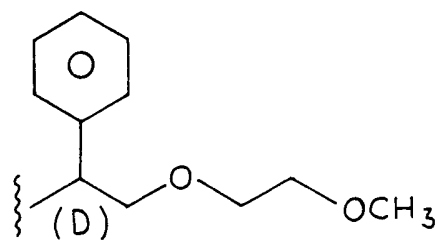
(XLVIII)



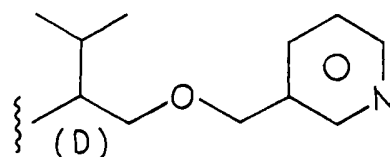
(IL)



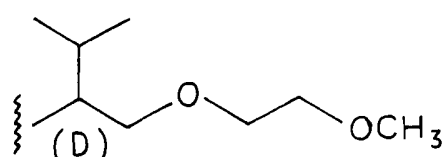
(L)



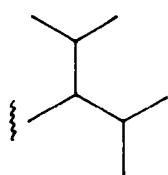
(LI)



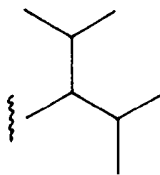
(LII)



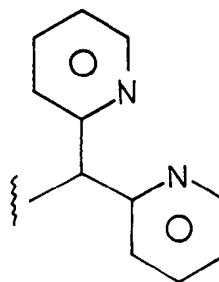
(LIII)



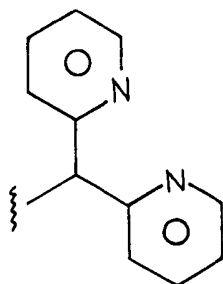
(LIV)



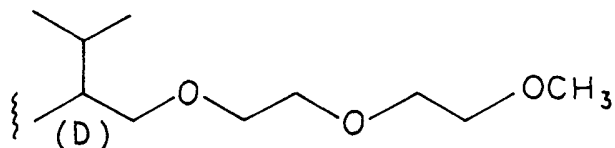
(LV)



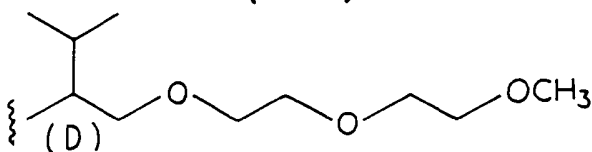
(LVI)



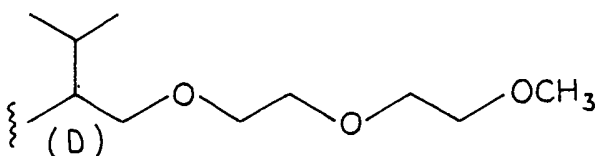
(LVII)



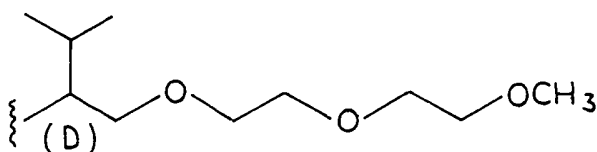
(LVIII)



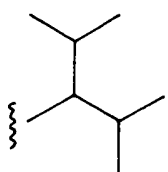
(LIX)



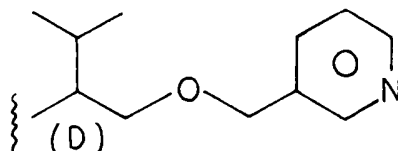
(LX)



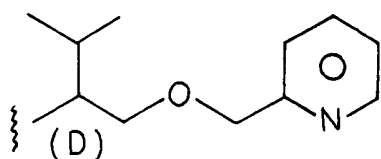
(LXI)



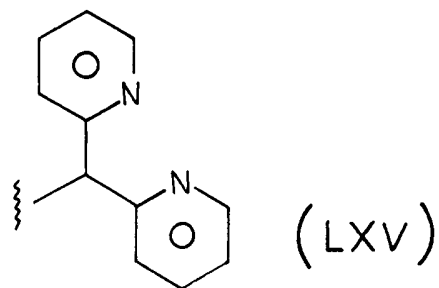
(LXII)



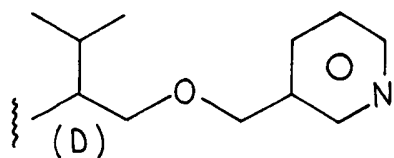
(LXIII)



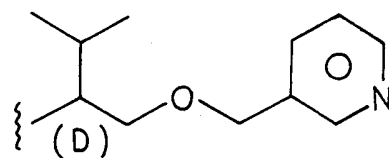
(LXIV)



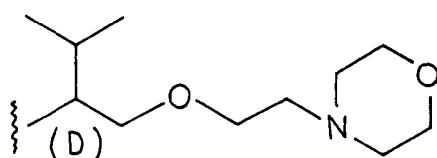
(LXV)



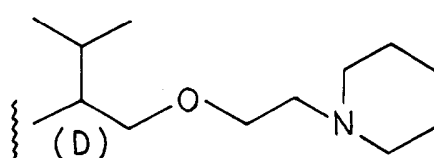
(LXVI)



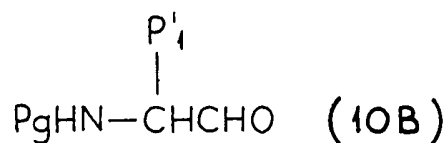
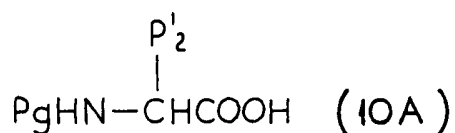
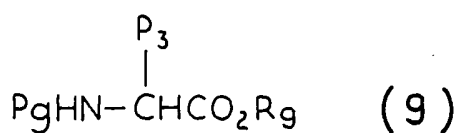
(LXVII)



(LXVIII)



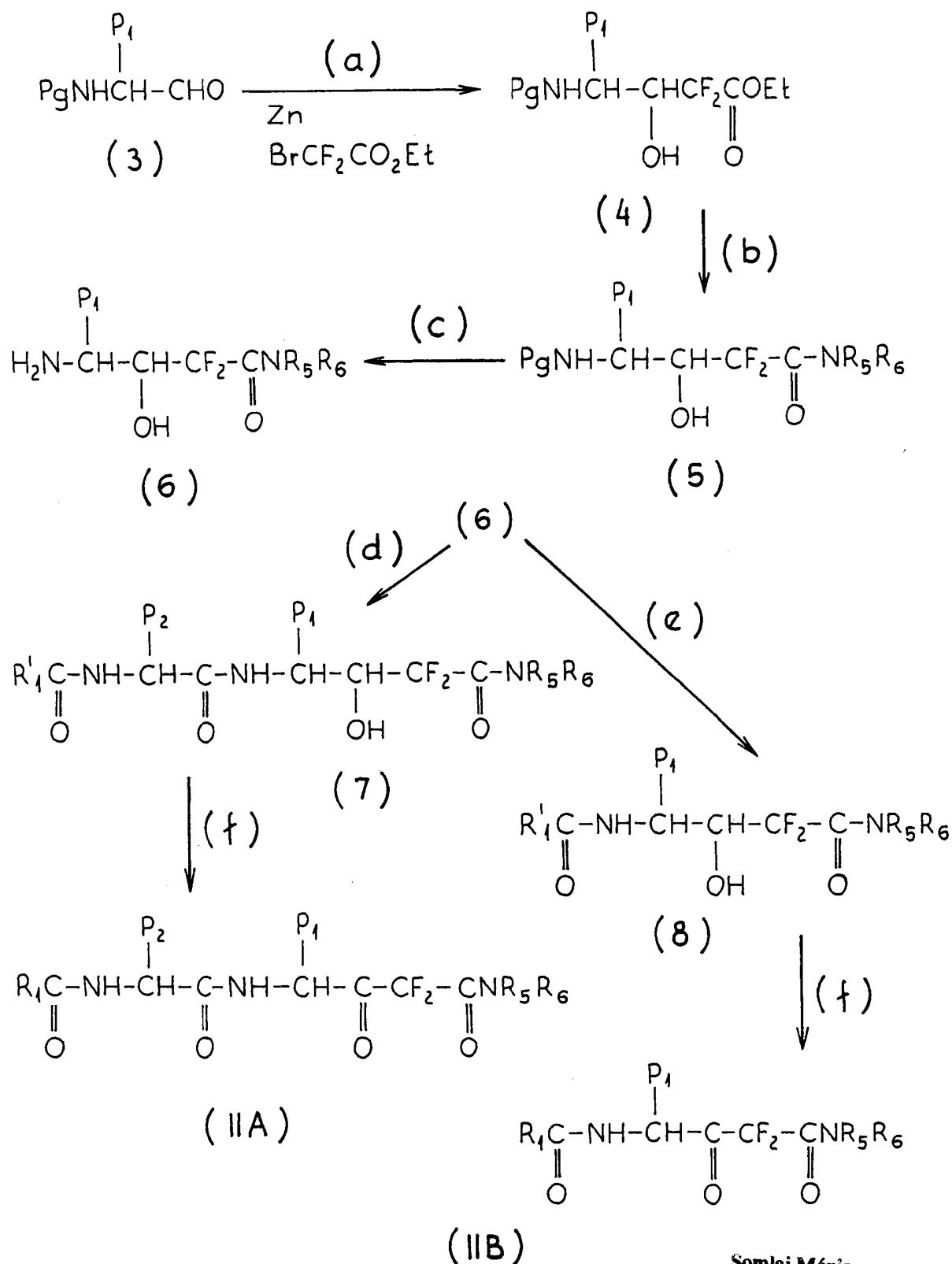
(LXIX)





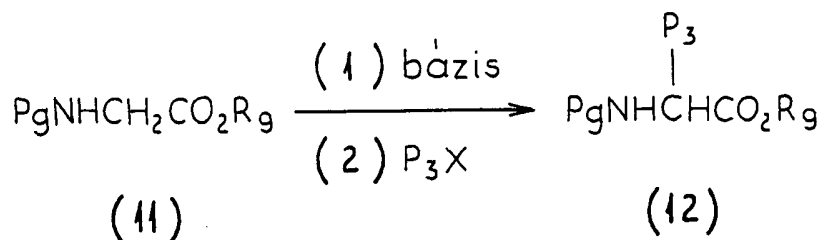
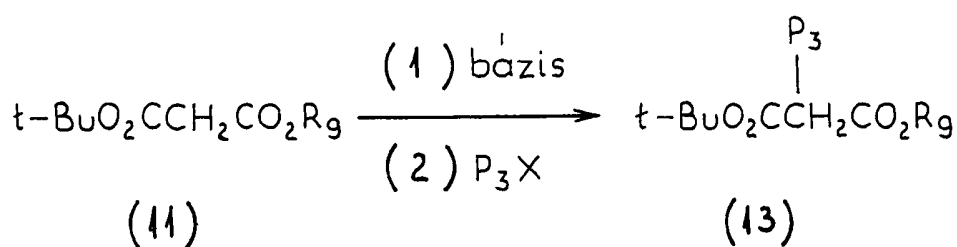
12/11

A Reakcióvázlat

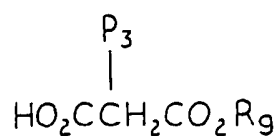




12/12

B ReakcióvázlatC Reakcióvázlat

↓
terc-Bu eltávolítás



(14)

↓
Curtius-
átrendeződés

(12)