

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

3677/93

18533

69703

58.211/SZE

K I V O N A T

HIV proteáz inhibitorok

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, Indiana,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1993. 12. 20.

Elsőbbsége: 1992. 12. 22. (07/995,621),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány tárgya az AIDS kezelésére alkalmas (I) általános képletű - ahol

R és R^O jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomszámú alkil-, arilcsoporttal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkil-, heterociklusos csoporttal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkil- vagy telítetlen heterociklusos csoporttal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkilcsoport; vagy az R és R^O a nitrogénatommal együtt, melyhez kapcsolódnak egy heterociklusos vagy telítetlen heterociklusos csoportot alkotnak, azzal a feltétellel, hogy a nitrogénatom nem lehet kvaterner;

Z jelentése ~~(II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) vagy (IX) általános képletű csoport;~~

0-4 R²-vel helyettesített benzol-, piridin-, triazin-, vagy furán-,
vagy imidazolgyűrű, ahol

~~q~~ jelentése 0, 1, 2, 3 vagy 4;

r jelentése 0, 1, 2 vagy 3;

~~s~~ jelentése 0, 1 vagy 2;

R² jelentése ~~hidrogénatom~~ halogénatom, 1-6 szénatomszámú ~~alkil-~~ arilcsoporttal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkil-, 1-6 szénatomszámú alkoxi-, 1-6 szénatomszámú alkil-tio-, amino-, 1-4 szénatomszámú alkil-amino-, dialkil-amino-csoport, ~~ahol az alkilcsoportok 1-4 szénatomszámúak,~~ karbamoil- vagy N-alkil-karbamoil-csoport, ~~ahol az alkilcsoport 1-4 szénatomszámú;~~

R¹ jelentése aril-, heterociklusos, telítetlen heterociklusos csoport, 5-7 szénatomszámú cikloalkil- vagy -S-R^{1a} általános képletű csoport, melyen belül R^{1a} jelentése aril-, heterociklusos, telítetlen heterociklusos vagy 5-7 szénatomszámú cikloalkilcsoport;

X jelentése ~~(X), (XI) vagy (XII)~~ ^{helyettesített} általános képletű csoport;

~~Y~~ jelentése aril- vagy ~~telítetlen~~ heterociklusos csoport;

~~y¹~~ jelentése ~~heterociklusos csoport;~~

~~R^{3a}~~ jelentése ~~-C(O)-NR⁴R⁴, (XIII) vagy (XIV) általános képletű csoport;~~

R^{3b} jelentése (XV), (XVI) vagy (XVII) általános képletű csoport;

p jelentése 4 vagy 5;

~~l~~ jelentése 3, 4 vagy 5;

R^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatom-számú alkilcsoport vagy hidroxilcsoporttal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkilcsoport;

R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-, 1-6 szénatomszámú alkoxi-, amino-, 1-4 szénatomszámú alkil-amino-, hidroxil-csoporttal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkil-, karb-oxil-, 1-4 szénatomszámú alkoxi-karbonil-, karbamoil-, N-alkil-karbamoil-csoport, melyben belül az alkilcsoport 1-4 szénatomszámú, aril-, heterociklusos vagy telítetlen heterociklusos csoport -

vegyület vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sója és ezek előállítása.

U.
C.

3677/93

10530

A

58.211/SZE

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
1109 Budapest, Daisziház u. 10.
Tel: 153-3733, Fax: 153-3664

NS206: COTD 217/06

401/12

217/14

215/12

241/12

213/40

AGIK 21/47

31/44

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

HIV proteáz inhibitorok

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, Indiana,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltaálók:

DRESSMAN Bruce Anthony, INDIANAPOLIS, Indiana,

HAMMOND Marlys, PASADENA, California,

KALDOR Stephen Warren, INDIANAPOLIS, Indiana,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1993. 12. 20.

Elsőbbsége:

1992. 12. 22. (07/995,621),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány tárgya azok az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati szempontból alkalmazható sóik, melyek gátolják az 1-típusú (HIV-1) és a 2-típusú (HIV-2) emberi immunhiány vírus (human immunodeficiency vírus, HIV) által kódolt proteázt. Ezek a vegyületek alkalmasak a HIV fertőzés, valamint az általa okozott szerzett immunhiányszindróma (acquired immune deficiency syndrome, AIDS) megelőzésére és kezelésére. A vegyületek gyógyászati szempontból alkalmazható sóik és gyógyszerkészítményeik alkalmazhatók önmagukban vagy más vírusellenes szerrel, immunszabályozóval, antibiotikummal vagy más oltóanyaggal együtt.

Foglalkozik a találmány az AIDS kezelésének és megelőzésének, a HIV fertőzés kezelésének és megelőzésének, valamint a HIV-szaporodás meggátlásának módszereivel.

Az emberi immunhiány vírusnak (HIV) elnevezett retrovírus az AIDS-nek nevezett összetett betegség okozati tényezője és a retrovírusok a lentivírus családjába tartozik [M.A. Gonda, F. Wong-Staal, R. C. Gallo; "Sequence homology and morphological similarity of HTLV III and visna virus, a pathogenic lentivirus", Science, 227: 173 (1985); P. Sonigo, N. Alizon és munkatársai, "Nucleotide sequence of the visna lentivirus: relationship to the AIDS virus", Cell: 42: 369 (1985)]. Az összetett AIDS betegség magába foglalja az immunrendszer súlyosbodó pusztulását, valamint a központi és környéki idegrendszer elfajulását. A HIV vírus azelőtt LAV, HTLV-III vagy ARV vírusként volt ismert.

A retrovírusok közös tulajdonsága, hogy a transzláció után

egy, a vírus által kódolt proteáz poliprotein előanyagokat alakít át, melynek következtében olyan, az érett vírusra jellemző proteinek keletkeznek, melyek a vírus kialakulásához és működéséhez szükségesek. Ennek a folyamatnak a megszakítása megakadályozni látszik a fertőző vírus létrejövését. Az emberből elkülönített nem-fertőző HIV törzsek klónjaiban ugyancsak megfigyelték a kifejeletlen struktúrfehérjét. Az eredmények azt sugallják, hogy a HIV proteáz gátlása hatásos módszer lehet az AIDS, valamint a HIV fertőzés kezelésére és megelőzésére.

A HIV genom gag és pol néven ismert szerkezeti fehérjeelőanyagokat kódol, melyek átalakításával jön létre a proteáz, reverz-transzkriptáz és endonukleáz/integráz. A proteáz továbbhasítja a gag és gag-pol poliproteineket, a vírusmag érett struktúrfehérjeit eredményezve.

Jelentős erőfeszítések történnek a HIV közvetlen befolyásolására azon struktúrproteinek előanyagain keresztül, melyek átalakítása eredményezi a retrovírus proteázt, reverz-transzkriptázt és endonukleáz/integrázt. Például a jelenleg használt gyógyszer, az AZT, a vírus reverz-transzkriptázának gátlója [H. Mitsuya NS. Broder, "Inhibition of the in vitro infectivity in cytopathic effects of HTLV III", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 83: 1911 (1986)].

Kutatási erőfeszítések történnek a HIV proteáz inhibitorok irányában is; lásd például a 346 847 nyilvántartási számú európai szabadalmat, mely a HIV-proteázt gátló vegyületekkel foglalkozik.

Sajnos az ismert vegyületek többségét toxicitási problémák kísérik, élettani szempontból alkalmazhatatlanok vagy rövid az in vivo felezési idejük.

Tekintettel a betegség krónikus voltára kívánatos lehet, hogy a HIV-proteáz gátlóanyagait szájon át lehessen adagolni. A peptidek és a peptideket utánzó hatóanyagok azonban ismertek arról a kedvezőtlen tulajdonságukról, hogy alkalmatlanok a felszívódásra szájon át történő adagolásuk esetén.

Annak ellenére tehát, hogy ismert a proteázgátlással kapcsolatos potenciális gyógyítási lehetőség, és az ilyen irányú kutatás erőteljesen folyik, igazán használható gyógyszer ezidáig még nem jelent meg.

A találmány tárgya (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sója, ahol a képletben R és R^O jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomszámú alkil-, arilcsoporttal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkil-, heterociklusos csoporttal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkil- vagy telítetlen heterociklusos csoporttal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkilcsoport; vagy az R és R^O a nitrogénatommal együtt, melyhez kapcsolódnak egy heterociklusos vagy telítetlen heterociklusos csoportot alkotnak, azzal a feltétellel, hogy a nitrogénatom nem lehet kvaterner;

Z jelentése (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) vagy (IX) általános képletű csoport;

- q jelentése 0, 1, 2, 3 vagy 4;
- r jelentése 0, 1, 2 vagy 3;
- s jelentése 0, 1 vagy 2;
- R^2 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-6 szénatomszámú alkil-, arilcsoporttal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkil-, 1-6 szénatomszámú alkoxi-, 1-6 szénatomszámú alkil-tio-, amino-, 1-4 szénatomszámú alkil-amino-, dialkil-amino-csoport, ahol az alkilcsoportok 1-4 szénatomszámúak, karbamoil- vagy N-alkil-karbamoil-csoport, ahol az alkilcsoport 1-4 szénatomszámú;
- R^1 jelentése aril-, heterociklusos, telítetlen heterociklusos csoport, 5-7 szénatomszámú cikloalkil- vagy $-S-R^{1a}$ általános képletű csoport, melyen belül R^{1a} jelentése aril-, heterociklusos, telítetlen heterociklusos vagy 5-7 szénatomszámú cikloalkilcsoport;
- X jelentése (X), (XI) vagy (XII) általános képletű csoport;
- Y jelentése aril- vagy telítetlen heterociklusos csoport;
- Y^1 jelentése heterociklusos csoport;
- R^{3a} jelentése $-C(O)-NR^4R^4$, (XIII) vagy (XIV) általános képletű csoport;
- R^{3b} jelentése (XV), (XVI) vagy (XVII) általános képletű csoport;
- p jelentése 4 vagy 5;
- l jelentése 3, 4 vagy 5;
- R^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatom-

számú alkilcsoport vagy hidroxilcsoporttal helyettesített
1-4 szénatomszámú alkilcsoport;

R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxil-
csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-, 1-6 szénatomszámú
alkoxi-, amino-, 1-4 szénatomszámú alkil-amino-, hidroxil-
csoporttal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkil-, karb-
oxil-, 1-4 szénatomszámú alkoxi-karbonil-, karbamoil-, N-
-alkil-karbamoil-csoport, melyben belül az alkilcsoport
1-4 szénatomszámú, aril-, heterociklusos vagy telítetlen
heterociklusos csoport.

Az "1-6 szénatomszámú alkilcsoport" jelentése: 1-6
szénatomból álló, egyenes vagy elágazó alkilcsoport, például
metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-
-butil-, terc-butil-, pentil-, neopentil-, hexilcsoport, stb. Az
"1-6 szénatomszámú alkilcsoport" kifejezésbe beleértjük az "1-4
szénatomszámú alkilcsoportot" is.

A "halogénatom" kifejezés jelentése: klór-, fluor-, bróm-
vagy jódatom.

A "halogénatommal helyettesített 1-4 szénatomszámú
alkilcsoport" kifejezés jelentése: olyan 1-4 szénatomból álló,
egyenes vagy elágazó alkilcsoport, mely 1-3 halogénatommal
helyettesített; például klór-metil-, 2-bróm-etil-, 1-klór-izo-
propil-, 3-fluor-propil-, 2,3-dibróm-butil-, 3-klór-izobutil-,
jód-terc-butil-, trifluor-metil-csoport, stb.

A "hidroxilcsoporttal helyettesített 1-4 szénatomszámú

alkilcsoport" kifejezés olyan 1-4 szénatomból álló, egyenes vagy elágazó alkilcsoportot jelent, melyhez egy hidroxilcsoport kapcsolódik. Ilyen például a hidroxil-metil-, 2-hidroxil-etil-, 1-hidroxil-izopropil-, 2-hidroxil-propil-, 2-hidroxil-butil-, 3-hidroxil-izobutil-, hidroxil-terc-butil-csoport, stb.

Az "1-6 szénatomszámú alkil-tio-csoport" jelentése: olyan egyenes vagy elágazó, 1-6 szénatomból álló alkilcsoport, mely egy kénatomhoz kapcsolódik; például metil-tio-, etil-tio-, propil-tio-, izopropil-tio-, butil-tio-, szek-butil-tio-, terc-butil-tio-, pentil-tio-, hexil-tio-csoport, stb.

Az "1-4 szénatomszámú alkil-amino-csoport" kifejezés jelentése: olyan 1-4 szénatomból álló, egyenes vagy elágazó alkilcsoport, mely egy aminocsoporttal kapcsolódik; például a metil-amino-, etil-amino-, propil-amino-, izopropil-amino-, butil-amino-, szek-butil-amino-csoport, stb.

A "dialkil-amino-csoport, melyen belül az alkilcsoport 1-4 szénatomszámú" kifejezés jelentése: egy aminocsoport, melyhez két, egymástól függetlenül 1-4 szénatomból álló, egyenes vagy elágazó alkilcsoport kapcsolódik; például dimetil-amino-, etil-metil-amino-, metil-propil-amino-, etil-izopropil-amino-, butil-metil-amino-, szek-butil-etil-amino-csoport, stb.

Az "1-6 szénatomszámú alkoxicssoport" kifejezés jelentése: olyan 1-6 szénatomból álló, egyenes vagy elágazó alkilcsoport, mely egy oxigénatomhoz kapcsolódik; például metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, terc-butoxi-, szek-butoxi-,

pentoxi-, hexoxicsoport, stb.

Az "1-6 szénatomszámú alkoxicsoport" kifejezésbe beletartozik az "1-4 szénatomszámú alkoxicsoport" is.

Az "1-4 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport" kifejezés jelentése: olyan 1-4 szénatomból álló, egyenes vagy elágazó alkoxicsoport, mely egy karbonilcsoporthoz kapcsolódik; például metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, propoxi-karbonil-, izopropoxi-karbonil-, butoxi-karbonil-csoport, stb.

Az "N-alkil-karbamoil-csoport, melyen belül az alkilcsoport 1-4 szénatomszámú" kifejezés olyan 1-4 szénatomból álló, egyenes vagy elágazó alkilcsoportot jelent, amelyik egy karbamoil csoport nitrogénatomjához kapcsolódik. Ilyen például az N-metil-karbamoil-, N-etil-karbamoil-, N-propil-karbamoil-, N-izopropil-karbamoil-, N-butil-karbamoil-, N-terc-butil-karbamoil-csoport, stb.

Az "5-7 szénatomszámú cikloalkilcsoport" kifejezés jelentése: olyan 5-7 szénatomból álló telített szénhidrogén gyűrű, mely lehet szubsztituálatlan vagy 1, 2 vagy 3 szubsztituenssel helyettesített, mely szubsztituens lehet halogénatom, halogénatommal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxicsoport, karboxilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, karbamoilcsoport, N-alkil-karbamoil-csoport, melyen belül az alkilcsoport 1-4 szénatomszámú, aminocsoport, 1-4 szénatomszámú alkil-amino-csoport, dialkil-amino-csoport, melyen belül az

alkilcsoportok 1-4 szénatomszámúak vagy olyan $-(CH_2)_a-R^7$ általános képletű csoport, ahol a jelentése 1, 2, 3 vagy 4 és R^7 jelentése hidroxilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxi-, karboxil-, 1-4 szénatomszámú alkoxi-karbonil-, amino-, karbamoil-, 1-4 szénatomszámú alkil-amino- vagy dialkil-amino-csoport, melyen belül az alkil-csoportok 1-4 szénatomszámúak. Ilyen például a ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, 3-metil-ciklopentil-, 4-etoxi-ciklohexil-, 5-karboxi-cikloheptil-, 6-klór-ciklohexil-csoport, stb.

A "heterociklusos" kifejezés olyan telített gyűrűszerkezetre utal, mely egy szubsztituálatlan vagy helyettesített, stabil 5-7 tagszámú egygyűrűs vagy 7-10 tagszámú kétgyűrűs heterociklusos gyűrűszerkezetet jelent, mely a szénatomokon kívül 1-3 heteroatomot tartalmaz, ami lehet nitrogénatom, oxigénatom vagy kénatom, a nitrogén, és a kén heteroatom adott esetben oxidált lehet, a nitrogén heteroatom adott esetben kvaterner, és a kifejezés magába foglalja azt a kétgyűrűs szerkezetű csoportot is, melyben egy bármelyik fent megnevezett heterociklusos gyűrű egy benzolgyűrűvel fuzionált. A heterociklusos gyűrű kapcsolódhat bármelyik heteroatomjánál vagy szénatomjánál, feltéve, hogy így egy stabil szerkezet jön létre. A heterociklusos gyűrű helyettesítetlen vagy 1, 2 vagy 3 szubsztituenssel helyettesített, mely szubsztituens lehet halogénatom, halogénatommal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxics csoport, karboxilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, karbamoilcsoport, N-alkil-karbamoil-cso-

port, melyen belül az alkilcsoport 1-4 szénatomszámú, aminocsoport, 1-4 szénatomszámú alkil-amino-csoport, dialkil-amino-csoport, melyen belül az alkilcsoportok 1-4 szénatomszámúak vagy $-(CH_2)_a-R^7$ általános képletű csoport, ahol a jelentése 1, 2, 3 vagy 4; és R^7 jelentése hidroxilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxilcsoport, karboxilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, aminocsoport, karbamoilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkil-amino-csoport vagy dialkil-amino-csoport, melyben belül az alkilcsoportok 1-4 szénatomszámúak, vagy $-(CH_2)_a-R^7$ általános képletű csoport, melyen belül a jelentése 1, 2, 3 vagy 4 és R^7 jelentése hidroxilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxi-, karboxil-, 1-4 szénatomszámú alkoxi-karbonil-, amino-, karbamoil-, 1-4 szénatomszámú alkil-amino- vagy dialkil-amino-csoport, melyen belül az alkilcsoportok 1-4 szénatomszámúak.

A "telítetlen heterociklusos" kifejezés olyan telítetlen gyűrűsszerkezetre utal, mely egy szubsztituálatlan vagy szubsztituált, stabil 5-7 tagszámú egygyűrűs vagy 7-10 tagszámú kétgyűrűs heterociklusos gyűrűs szerkezetet jelent, mely egy vagy több kettőskötést és a szénatomokon kívül 1-3 heteroatomot tartalmaz, mely heteroatom lehet nitrogénatom, oxigénatom vagy kénatom, a nitrogén és a kén heteroatom adott esetben oxidált lehet, a nitrogén heteroatom adott esetben kvaterner lehet, és a kifejezés magába foglalja azokat a kétgyűrűs szerkezetű csoportokat is, ahol bármelyik fent meghatározott heterociklusos gyűrű egy benzolgyűrűvel fuzionált. A telítetlen heterociklusos

gyűrű bármelyik heteroatomján vagy szénatomján kapcsolódhat, feltéve, hogy így egy stabil szerkezet jön létre. A telítetlen heterociklusos csoport lehet szubsztituálatlan vagy 1, 2 vagy 3 szubsztituenssel helyettesített, mely szubsztituens egymástól függetlenül lehet halogénatom, halogénatommal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxycsoport, karboxilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, karbamoilcsoport, N-alkil-karbamoil-csoport, melyen belül az alkilcsoport 1-4 szénatomszámú aminocsoport, 1-4 szénatomszámú alkil-amino-csoport, dialkil-amino-csoport, melyben belül az alkilcsoport 1-4 szénatomszámú vagy egy $-(CH_2)_a-R^7$ általános képletű csoport, ahol a jelentése 1, 2, 3 vagy 4; és R^7 jelentése hidroxilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxi-, karboxil-, 1-4 szénatomszámú alkoxi-karbonil-, amino-, karbamoil-, 1-4 szénatomszámú alkil-amino-, vagy dialkil-amino-csoport, melyben belül az alkilcsoport 1-4 szénatomszámú.

A heterociklusos, illetve telítetlen heterociklusos csoportokra példaként említhetjük a piperidinil-, piperazinil-, azepinil-, pirrolil-, 4-piperidonil-, pirrolidinil- pirazolil-, pirazolidinil-, imidazolil-, imidazolinil-, imidazolidinil-, piridil-, pirazinil-, pirimidinil-, piridazinil-, oxazolil-, oxazolidinil-, izoxazolil-, izoxazolidinil-, morfolinil-, tiazolil-, tiazolidinil-, izotiazolil-, kvinuklidinil-, izotiazolidinil-, indolil-, kinolinil-, izokinolinil-, benzimidazolil-, tiadiazolil-, benzopiraniil-, benzotiazolil-, benzoazolil-,

furil-, tetrahidrofuril-, tetrahidropiranyl-, tienil-, benzotienil-, tiamorfolinil-, tiamorfolinil-szulfoxid, tiamorfolinil-szulfon, oxadiazolil-, triazolil-, tetrahidrokinolinil-, tetrahidroizokinolinil-, 4-metil-imidazolil-, 3-metoxi-piridil-, 4-klór-kinolinil-, 4-amino-tiazolil-, 8-metil-kinolinil-, 6-klór-kinoxalonil-, 3-etil-piridil-, 6-metoxi-benzimidazolil-, 4-hidroxi-furil-, 4-metil-izokinolinil-, 6,8-dibróm-kinolinil-, 4,8-dimeti-naftil-, 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinil-, N-metil-kinolin-2-il-, 2-terc-butoxi-karbonil-1,2,3,4-izokinolin-7-il-csoport, stb.

A "telítetlen heterociklusos csoporttal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkilcsoport" kifejezés olyan 1-4 szénatomból álló, egyenes vagy elágazó alkilcsoportot jelent, melyhez egy telítetlen heterociklusos csoport kapcsolódik. Ilyen például a pirrolil-metil-, kinolinil-metil-, 1-indolil-etil-, -2-furil-etil-, 3-tien-2-il-propil-, 1-imidazolil-izopropil-, 4-tiazolil-butyl-csoport, stb.

A "heterociklusos csoporttal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkilcsoport" kifejezés olyan 1-4 szénatomból álló, egyenes vagy elágazó alkilcsoportot jelent, melyhez egy heterociklusos csoport kapcsolódik.

Az "arilcsoport" kifejezés jelentése: egy fenil vagy naftil gyűrű, mely adott esetben 1, 2 vagy 3 szubsztituenssel helyettesített, mely szubsztituens egymástól függetlenül lehet halogénatom, morfolino-(1-4 szénatomszámú)-alkoxi-karbonil-csoport,

piridil-(1-4 szénatomszámú)-alkoxi-karbonil-csoport, halogénatommal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkil-, 1-4 szénatomszámú alkoxi-, karboxil-, 1-4 szénatomszámú alkoxi-karbonil-, karbamoil-, N-alkil-karbamoil-csoport, ahol az alkilcsoport 1-4 szénatomszámú, amino-, 1-4 szénatomszámú alkil-amino-, dialkil-amino-csoport, ahol az alkilcsoportok 1-4 szénatomszámúak vagy $-(CH_2)_a-R^7$ általános képletű csoport, ahol a jelentése 1, 2, 3 vagy 4; és R^7 jelentése hidroxil-, 1-4 szénatomszámú alkoxi-, karboxil-, 1-4 szénatomszámú alkoxi-karbonil-, amino-, karbamoil-, 1-4 szénatomszámú alkil-amino- vagy dialkil-amino-csoport, melyen belül az alkilcsoportok 1-4 szénatomszámúak.

Az "arilcsoporttal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkilcsoport" kifejezés jelentése: olyan 1-4 szénatomból álló egyenes vagy elágazó alkilcsoport, melyhez egy arilcsoport kapcsolódik. Ilyen például a fenil-metil-, 2-fenil-etil-, 3-naftil-propil-, 1-naftil-izopropil-, 4-fenil-butyl-csoport, stb.

Az "aminocsoportot védő csoport" kifejezésen értjük az aminocsoportok azon szubsztituenseit, melyeket általánosságban használnak az aminocsoport blokkolására vagy védelmére azalatt az idő alatt, mialatt a molekula más funkciós csoportján reakciót hajtunk végre. Ilyen aminocsoportot védő csoport lehet például: a formil, tritil, ftálimido, triklór-acetil, klór-acetil, bróm-acetil, jód-acetil vagy olyan uretán-típusú védőcsoport, mint például a benzil-oxi-karbonil, 4-fenil-benzil-

-oxi-karbonil, 2-metil-benzil-oxi-karbonil, 4-metoxi-benzil-oxi-karbonil, 4-fluor-benzil-oxi-karbonil, 4-klór-benzil-oxi-karbonil, 3-klór-benzil-oxi-karbonil, 2-klór-benzil-oxi-karbonil, 2,4-diklór-benzil-oxi-karbonil, 4-bróm-benzil-oxi-karbonil, 3-bróm-benzil-oxi-karbonil, 4-nitro-benzil-oxi-karbonil, 4-ciano-benzil-oxi-karbonil, 2-(4-fenil)-izopropoxi-karbonil, 1,1-difenil-et-1-il-oxi-karbonil, 1,1-difenil-prop-1-il-oxi-karbonil, 2-fenil-prop-2-il-oxi-karbonil, 2-(p-toluil)-prop-2-il-oxi-karbonil, ciklopentanil-oxi-karbonil, 1-metil-ciklopentanil-oxi-karbonil, ciklohexanil-oxi-karbonil, 1-metil-ciklohexanil-oxi-karbonil, 2-metil-ciklohexanil-oxi-karbonil, 2-(4-toluil-szulfonil)-etoxi-karbonil, 2-(metil-szulfonil)-etoxi-karbonil, 2-(trifenil-foszfino)-etoxi-karbonil, fluorenil-metoxi-karbonil (Fmoc), 2-(trimetil-szilil)-etoxi-karbonil, allyl-oxi-karbonil, 1-(trimetil-szilil-metil)-prop-1-enil-oxi-karbonil, 5-benzizoxalil-metoxi-karbonil, 4-acetoxi-benzil-oxi-karbonil, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil, 2-etinil-2-propoxi-karbonil, ciklopropil-metoxi-karbonil, 4-(deciloxi)-benzil-oxi-karbonil, izobornil-oxi-karbonil, stb. vagy benzoil-metil-szulfonil, 2-nitro-fenil-szulfenil, difenil-foszfin-oxid és hasonló védőcsoportok.

Az aminocsoportot védő csoport típusa nem döntő addig, amíg az aminocsoporton kialakított származék stabil azok között a reakciókörülmények között, melyeknél a molekula más területén reakció(ka)t hajtunk végre, és adott időben szelektíven eltá-

volítható anélkül, hogy a molekula más részét - beleértve más védett aminocsoport(ka)t is - sérelem érné. Előnyös védőcsoport a terc-butoxi-karbonil- (t-Boc) és a benzil-oxi-karbonil-csoport (Cbz). A védőcsoportokra további példákat találunk: J. W. Barton, "Protective groups in organic chemistry", szerk. J. G. W. McOmie., Plenum Press, New York, N.Y., 1973, 2. fejezet; és T. W. Greene, "Protective groups in organic synthesis", John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1981, 7. fejezet.

A "karboxilcsoportot védő csoport" kifejezésen a karboxilcsoportoknak azon általánosan használt szubsztituenseit értjük, melyek blokkolják vagy védik a karboxilcsoportot, miközben a molekula más funkciós csoportjain reakciót hajtunk végre. Karboxilcsoportot védő csoportra példaként említhetjük az alábbiakat: metil, p-nitrobenzil, p-metil-benzil, p-metoxi-benzil, 3,4-dimetoxi-benzil, 2,4-dimetoxi-benzil, 2,4,6-trimetoxi-benzil, 2,4,6-trimetil-benzil, pentametil-benzil, 3,4-metilén-dioxi-benzil, benzhidril, 4,4'-dimetoxi-benzhidril, 2,2',4,4'-tetrametoxi-benzhidril, terc-butil, terc-amil, tritil, 4-metoxi-tritil, 4,4'-dimetoxi-tritil, 4,4',4''-trimetoxi-tritil, 2-fenil-prop-2-il, trimetil-szilil, terc-butil-dimetil-szilil, fenacil, 2,2,2-triklór-etil, β -[di(metil)-szilil]-etil, p-toluolszulfonil-etil, 4-nitrobenzil-szulfonil-etil, allil, cinnamil, 1-(trimetil-szilil-metil)-prop-1-en-3-il és hasonló csoportok. Előnyös karboxilcsoportot védő csoport a benzhidril. A védőcsoportokra további példákat találunk: E. Haslam, "Protective

groups in organic chemistry", szerk. J.G. W. McOmie, Plenum Press, New York, N.Y., 1973, 5. fejezet; és T. W. Greene, "Protective groups in organic synthesis", John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1981. 5. fejezet.

A jelen találmányban tárgyalt vegyületeknek legalább két aszimmetrikus központja van, melyeket az (IA) általános képletben csillagokkal jelöltünk.

Az aszimmetrikus szénatomok jelenléte miatt a találmány szerinti vegyületek megjelenhetnek diasztereomerek elegyeként, racém elegyként vagy az egyes enantiomerek alakjában. Valamennyi aszimmetrikus forma, egyedi izomer és ezek kombinációja beletartozik a találmány oltalmi körébe, azzal a kikötéssel, hogy a harmadik, σ betűvel jelölt aszimmetriaközpont nem-természetes konfigurációjú.

Amint fentebb már említettük, az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmazható sói ugyancsak a találmány tárgyát képezik. Noha a találmány szerinti vegyületek általában semlegesek, rendelkezhetnek savas vagy megfelelően bázikus csoporttal vagy mindkettővel, és ennek megfelelően reagálhatnak számos szervetlen bázissal, illetve szervetlen és szerves savval, gyógyászati szempontból elfogadható sókat alkotva.

A fent említett "gyógyászati szempontból alkalmazható só" kifejezésen azokat a sókat értjük, melyek az élő szervezet számára lényegében nem toxikusak. A gyógyászati szempontból alkalmazható sókat általában úgy állítjuk elő, hogy a találmány

szerinti vegyületet egy ásványi vagy szerves savval vagy egy szervetlen bázissal reagáltatjuk. Ezek a sók, mint savaddíciós, illetve bázisaddíciós sók ismertek.

A savaddíciós sók előállítására használt sav lehet például: a hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, hidrogén-jodid, kénsav, foszforsav és más szervetlen savak, illetve a p-toluolszulfonsav, metánszulfonsav, oxálsav, p-bróm-fenil-szulfonsav, szénsav, borostyánkősav, citromsav, benzoésav, ecetsav és hasonló szerves savak.

A gyógyászati szempontból alkalmazható só lehet például: egy szulfát, piroszulfát, hidrogén-szulfát, szulfit, hidrogén-szulfit, foszfát, monohidrogén-foszfát, dihidrogén-foszfát, metafoszfát, pirofoszfát, klorid, bromid, jodid, acetát, propionát, dekanóát, kaprilát, akrilát, formiát, izobutirát, kaproát, heptanoát, propiolát, oxalát, malonát, szukcinát, szuberát, szebakát, fumarát, maleát, butin-1,4-dioát, hexin-1,6-dioát, benzoát, klór-benzoát, metil-benzoát, dinitro-benzoát, hidroxibenzoát, metoxibenzoát, ftallát, szulfonát, xilolszulfonát, fenil-acetát, fenil-propionát, fenil-butirát, citrát, laktát, gamma-hidroxi-butirát, glikolát, tartarát, metánszulfonát, propánszulfonát, naftalin-1-szulfonát, naftalin-2-szulfonát, mandelát és hasonlóak. Előnyös gyógyászati szempontból alkalmazható savaddíciós sók képezhetők az olyan ásványi savakkal, mint például a klór-hidrogénsav és a bróm-hidrogénsav, illetve szerves savaknál a maleinsav és a metánszulfonsav.

Bázisaddíciós sókat képezhetünk az olyan szervesetlen bázisokkal, mint például az ammónium-, alkálifém-, alkáliföldfém-hidroxid, -karbonát, -hidrogén-karbonát és hasonlóké. A sók előállításához alkalmas bázis például a nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, ammónium-hidroxid, kálium-karbonát, nátrium-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát, kálium-hidrogén-karbonát, kalcium-hidroxid, kalcium-karbonát, stb. Különösen előnyösek a kálium- vagy nátriumsók.

Meg kell jegyeznünk, hogy a találmány szerinti bármelyik só képzéséhez felhasznált ellenion típusa mindaddig nem döntő, amíg a teljes só gyógyászati szempontból elfogadható, illetve amíg az ellenion kedvezőtlen tulajdonságokat nem kölcsönöz a teljes sónak.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sóik, ahol

- Z jelentése (II) általános képletű csoport;
- R¹ jelentése aril- vagy -S-R^{1a} általános képletű csoport, melyen belül R^{1a} jelentése arilcsoport;
- R² jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomszámú alkilcsoport;
- q jelentése 0 vagy 1;
- X jelentése (X) vagy (XII) általános képletű csoport;
- R^{3a} jelentése -C(O)-NR⁴R⁴ általános képletű csoport, melyen belül R⁴ jelentése azonos a fentebb tett meghatározásokkal.

Az említett vegyületek és gyógyászati szempontból alkalmazható sóik közül különösen előnyösek azok, ahol az (I) általános képletben

Y jelentése fenilcsoport;

Y¹ jelentése dekahidro-(4aS,8aS)-izokinolinil-csoport; és

R³ jelentése -C(O)NH(terc-butyl) képletű csoport.

A kiemelt vegyületek közül a legelőnyösebbek azok a vegyületek vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sóik, ahol R és R⁰ a nitrogénatommal együtt, melyhez kapcsolódnak egy heterociklusos vagy telítetlen heterociklusos csoportot képeznek, azzal a feltétellel, hogy a nitrogénatom nem lehet kvaterner.

A legelőnyösebb vegyületek:

A (XVIII) képletű

[3'''S-(3'''R*,4'''S*)]-N-[1'-oxo-1'-(3'''-[1'''-oxo-2'''-aza-3'''-fenil-metil-4'''-hidroxi-5'''-(2'''-N-terc-butyl-karbamido)-fenil]-pentil-4'''-metil)-fenil]-metil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin;

a (XIX) képletű

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hidroxi-3'-fenil-metil-4'-aza-5'-oxo-5'-(3'''-[1''',2''',3''',4'''-tetrahidroizokinolin-2'''-il-karbonil]-6'''-metil)-fenil]-pentil-dekahidroizokinolin-3-N-terc-butyl-karboxamid, és

a (XX) képletű

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hidroxi-3'-fenil-metil-4'-aza-5'-oxo-5'-(3'''-[1'''-oxo-2'''-N-metil-aza-3'''-kinolin-2'''-

1-propil]-6''-metil)-fenil]-pentil-dekahidroizokinolin-3-N-terc-butil-karboxamid

vagy ezek gyógyászati szempontból alkalmazható sóik.

Az alábbiakban további példákat adunk meg az (I) általános képletű, találmány szerinti vegyületekre:

[3'''S-(3'''R*,4'''S*)]-N-[1'-oxo-1'-(3''-[1'''-oxo-2'''-aza-3'''-fenil-metil-4'''-hidroxi-5'''-(2'''-N-terc-butil-karbamido)-fenil]-pentil-4''-bróm)-fenil)-metil]-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin,

[3'''S-(3'''R*,4'''S*)]-N-[1'-oxo-1'-(3''-[1'''-oxo-2'''-aza-3'''-naftil-metil-4'''-hidroxi-5'''-(2'''-N-terc-butil-karbamido)-fenil]-pentil-4''-metil)-fenil)-metil]-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin,

[3'''S-(3'''R*,4'''S*)]-N-[1'-oxo-1'-(3''-[1'''-oxo-2'''-aza-3'''-naftil-tio-metil-4'''-hidroxi-5'''-(2'''-N-terc-butil-karbamido)-fenil]-pentil-4''-metil)-fenil)-metil]-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin,

[3'''S-(3'''R*,4'''S*)]-N-[1'-oxo-1'-(3''-[1'''-oxo-2'''-aza-3'''-fenil-metil-4'''-hidroxi-5'''-(2'''-N-terc-butil-karbamido)-fenil]-pentil-4''-metoxi)-fenil)-metil]-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin,

[3'''S-(3'''R*,4'''S*)]-N-[1'-oxo-1'-(3''-[1'''-oxo-2'''-aza-3'''-fenil-metil-4'''-hidroxi-5'''-(2'''-N-terc-butil-karbamido)-fenil]-pentil-4''-metil-tio)-fenil)-metil]-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin,

[3'''S-(3'''R*,4'''S*)]-N-[1'-oxo-1'-(3'''-[1'''-oxo-2'''-aza-3'''-ciklohexil-metil-4'''-hidroxi-5'''-(2'''-N-terc-butil-karbamido)-fenil]-pentil-4'''-metil-tio)-fenil)-metil]-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin,

[3'''S-(3'''R*,4'''S*)]-N-[1'-oxo-1'-(3'''-[1'''-oxo-2'''-aza-3'''-fenil-metil-4'''-hidroxi-5'''-(2'''-N-terc-butil-karbamido)-fenil]-pentil-4'''-amino)-fenil)-metil]-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin,

[3'''S-(3'''R*,4'''S*)]-N-[1'-oxo-1'-(3'''-[1'''-oxo-2'''-aza-3'''-fenil-metil-4'''-hidroxi-5'''-(2'''-N-terc-butil-karbamido)-fenil]-pentil-4'''-karbamoil)-fenil)-metil]-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin,

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hidroxi-3'-naft-2-il-tio-metil-4ε-aza-5'-oxo-5'-(3'''-[1''',2''',3''',4'''-tetrahidroizokinolin-2'''-il-karbonil]-6'''-metil)-fenil]-pentil-dekahidroizokinolin-3-N-terc-butil-karboxamid,

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hidroxi-3'-fenil-tio-metil-4'-aza-5'-oxo-5'-(3'''-[1''',2''',3''',4'''-tetrahidroizokinolin-2'''-il-karbonil]-6'''-metil)-fenil]-pentil-dekahidroizokinolin-3-N-terc-butil-karboxamid,

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hidroxi-3'-fenil-metil-4'-aza-5'-oxo-5'-(3'''-(8'''-metil-1''',2''',3''',4'''-tetrahidroizokinolin-2'''-il-karbonil]-6'''-metil)-fenil]-pentil-dekahidroizokinolin-3-N-terc-butil-karboxamid,

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hidroxi-3'-fenil-metil-4'-

-aza-5'-oxo-5'-(3''-[1''',2''',3''',4'''-tetrahydroizokinolin-
 -2'''-il-karbonil]-6''-klór)-fenil]-pentil-dekahidroizokinolin-
 -3-N-terc-butil-karboxamid,
 [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hidroxi-3'-fenil-metil-4'-
 -aza-5'-oxo-5'-(3''-[1''',2''',3''',4'''-tetrahydroizokinolin-
 -2'''-il-karbonil]-6''-metil)-fenil]-pentil-dekahidroizokinolin-
 -3-N-terc-butil-karboxamid,
 [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hidroxi-3'-fenil-metil-4'-
 -aza-5'-oxo-5'-(3''-[1''',2''',3''',4'''-tetrahydroizokinolin-
 -2'''-il-karbonil]-6''-trifluor-metil)-fenil]-pentil-dekahidro-
 izokinolin-3-N-terc-butil-karboxamid,
 [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hidroxi-3'-fenil-metil-4'-
 -aza-5'-oxo-5'-(3''-[1''',2''',3''',4'''-tetrahydroizokinolin-
 -2'''-il-karbonil]-6''-metil-tio)-fenil]-pentil-dekahidroizoki-
 nolin-3-N-terc-butil-karboxamid,
 [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hidroxi-3'-fenil-metil-4'-
 -aza-5'-oxo-5'-(3''-[1'''-oxo-,2'''-N-metil-aza-3'''-kinolin-
 -2'''-il-propil]-6''-bróm)-fenil]-pentil-dekahidroizokinolin-
 -3-N-terc-butil-karboxamid,
 [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hidroxi-3'-fenil-metil-4'-
 -aza-5'-oxo-5'-(3''-[1'''-oxo-2'''-N-metil-aza-3'''-kinolin-
 -2'''-il-propil]-6''-etoxi)-fenil]-pentil-dekahidroizokino-
 lin-3-N-terc-butil-karboxamid,
 [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hidroxi-3'-naft-1-il-tio-
 -metil-4'-aza-5'-oxo-5'-(3''-[1'''-oxo-2'''-N-metil-aza-3'''-

-kinolin-2''''-il-propil]-6''-bróm)-fenil]-pentil-dekahidroizo-
kinolin-3-N-terc-butil-karboxamid,
[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hidroxi-3'-fenil-metil-4'-
-aza-5'-oxo-5'-(3''-[1'''-oxo-2'''-N-etil-aza-3'''-kinolin-
-2''''-il-propil]-6''-bróm)-fenil]-pentil-dekahidroizokinolin-
-3-N-terc-butil-karboxamid,
[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hidroxi-3'-fenil-metil-4'-
-aza-5'-oxo-5'-(3''-[1'''-oxo-2'''-N-metil-aza-4'''-kinolin-
-2''''-il-butil]-6''-bróm)-fenil]-pentil-dekahidroizokinolin-
-3-N-terc-butil-karboxamid,
[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hidroxi-3'-fenil-metil-4'-
-aza-5'-oxo-5'-(3''-[1'''-oxo-2'''-N-metil-aza-3'''-kinolin-
-8''''-il-propil]-6''-metil)-fenil]-pentil-dekahidroizokinolin-
-3-N-terc-butil-karboxamid,
[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hidroxi-3'-naft-2-il-metil-
-4'-aza-5'-oxo-5'-(3''-[1'''-oxo-2'''-N-metil-aza-3'''-kinolin-
-2''''-il-propil]-6''-bróm)-fenil]-pentil-dekahidroizokinolin-
-3-N-terc-butil-karboxamid,
[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hidroxi-3'-fenil-metil-4'-
-aza-5'-oxo-5'-(3''-[1'''-oxo-2'''-aza-3'''-kinolin- 2'''-il-
propil]-6''-bróm)-fenil]-pentil-dekahidroizokinolin-3-N-terc-
-butil-karboxamid,
[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hidroxi-3'-fenil-metil-4'-
-aza-5'-oxo-5'-(3''-[1'''-oxo-2'''-aza-3'''-naft-2''''-il-
-propil]-6''-metil)-fenil]-pentil-dekahidroizokinolin-

-3-N-terc-butil-karboxamid,

[2'R-(2'R*,3'S*)]-2-[2'-hidroxi-3'-fenil-metil-4'-aza-5'-oxo-
-5'-(3'-(1'-oxo-2'-aza-3'-naft-2''-il)-propil-6''-
-metil)-fenil]-pentil-N-terc-butil-benzamid,

[2'R-(2'R*,3'S*)]-2-[2'-hidroxi-3'-fenil-metil-4'-aza-5'-oxo-
-5'-(3'-(1'-oxo-2'-N-metil-aza-3'-kinolin-2''-il)-
-propil-6''-metil)-fenil]-pentil-N-terc-butil-benzamid,

[2'R-(2'R*,3'S*)]-2-[2'-hidroxi-3'-naftil-metil-4'-aza-5'-oxo-
-5'-(3'-(1'-oxo-2'-N-metil-aza-3'-kinolin-2''-il)-
-propil-6''-metil)-fenil]-pentil-N-terc-butil-benzamid,

[2'R-(2'R*,3'S*)]-2-[2'-hidroxi-3'-fenil-metil-4'-aza-5'-oxo-
-5'-(3'-(1'-oxo-2'-N-metil-aza-3'-(8''-metil)-kinolin-
2''-il)-propil-6''-metil)-fenil]-pentil-N-terc-butil-benzamid,

[2'R-(2'R*,3'S*)]-2-[2'-hidroxi-3'-fenil-metil-4'-aza-5'-oxo-
-5'-(3'-(1'-oxo-2'-aza-3'-kinolin-2''-il)-propil-6''-
-klór)-fenil]-pentil-N-terc-butil-benzamid,

[2'R-(2'R*,3'S*)]-2-[2'-hidroxi-3'-fenil-metil-4'-aza-5'-oxo-
-5'-(3'-(1'-oxo-2'-aza-3'-kinoxalin-2''-il)-propil-6''-
-metil)-fenil]-pentil-N-terc-butil-benzamid,

[2'R-(2'R*,3'S*)]-2-[2'-hidroxi-3'-fenil-metil-4'-aza-5'-oxo-
-5'-(3'-(1'-oxo-2'-aza-3'-naft-2''-il)-propil-6''-
-metil)-fenil]-pentil-4-metil-N-terc-butil-benzamid,

[2'R-(2'R*,3'S*)]-2-[2'-hidroxi-3'-fenil-metil-4'-aza-5'-oxo-
-5'-(3'-(1'-oxo-2'-N-metil-aza-3'-pirid-2''-il)-
-propil-6''-metil)-fenil]-pentil-N-terc-butil-benzamid,

[2'R-(2'R*,3'S*)]-2-[2'-hidroxi-3'-fenil-metil-4'-aza-5'-oxo-5'-(3'-(1'-oxo-2'-aza-3'-kinolin-2'-il)-propil-6'-metil)-fenil]-pentil-N-terc-butil-propilamid,

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*3'R*)]-2-[2'-hidroxi-3'-fenil-metil-4'-aza-4'-oxo-5'-(3'-(1'-oxo-2'-N-metil-aza-3'-pirid-2'-il-propil)-6'-metil)-fenil]-pentil-dekahidroizokinolin-3-N-terc-butil-karboxamid,

[2'R-(2'R*,3'S*)]-2-[2'-hidroxi-3'-fenil-metil-4'-aza-5'-oxo-5'-(3'-(1'-oxo-2'-N-metil-aza-3'-pirid-3'-il)-propil-6'-metil)-fenil]-pentil-N-terc-butil-benzamid,

[2'R-(2'R*,3'S*)]-2-[2'-hidroxi-3'-fenil-metil-4'-aza-5'-oxo-5'-(3'-(1'-oxo-2'-N-metil-aza-3'-pirid-4'-il)-propil-6'-metil)-fenil]-pentil-N-terc-butil-benzamid,

[2'R-(2'R*,3'S*)]-2-[2'-hidroxi-3'-fenil-metil-4'-aza-5'-oxo-5'-(3'-(1'-oxo-2'-N-metil-aza-3'-fenil)-propil-6'-metil)-fenil]-pentil-N-terc-butil-benzamid,

[2'R-(2'R*,3'S*)]-2-[2'-hidroxi-3'-fenil-metil-4'-aza-5'-oxo-5'-(3'-(1'-oxo-2'-N-metil-aza-3'-naft-2'-il)-propil-6'-metil)-fenil]-pentil-N-terc-butil-benzamid,

vagy ezek gyógyászati szempontból alkalmazható sóik.

Az (I) általános képletű vegyületeket az 1. ábrán bemutatott reakciófolyamaton keresztül állíthatjuk elő, ahol az ábrán szereplő képletekben, R, R⁰, R¹, X és Z jelentése azonos a fentebb tett meghatározásokkal.

Az 1. ábrán bemutatott I. reakció a peptidszintéziseknél

általánosan alkalmazott kapcsolási reakció, melyben a (XIII) általános képletű, megfelelően helyettesített amint a (XII) általános képletű, megfelelően helyettesített karbonsavval vagy aktivált származékával reagáltatjuk aprotikus oldószerben vagy oldószerelegyben. A reakciót előnyös kapcsolóágens jelenlétében végezni. A reakció tipikus aprotikus oldószere a tetrahidrofurán és a dimetil-formamid, előnyösen ezek elegye. A reakciót -30°C és 25°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. Az amint és a karbonsavat általában ekvimoláris arányban reagáltatjuk, ugyancsak ekvimoláris vagy kis feleslegben jelenlévő kapcsolóágens jelenlétében. Általában alkalmazott kapcsolóágensek: a karbodiimidek - például diciklohexil-karbodiimid (DCC) és N,N'-dietil-karbodiimid-, az imidazolok - például karbonil-diimidazol-, valamint a bisz(2-oxo-3-oxazolidinil)-foszfin-klorid (BOC-Cl) vagy az N-etoxi-karbonil-2-etoxi-1,2-dihidrokinolin (EEDQ). Előnyös kapcsolóágens a DCC. A reakciót elősegítő ágens is alkalmazható a reakcióhoz - előnyös ilyen vegyület a hidroxibenzotriazol-hidrát (BOBT.H₂O).

Amint a reakció teljes, a vegyületet - ha szükséges - a szokásos módon kinyerhetjük, például kristályosítással és a kristályok kiszűrésével vagy az oldószer extrahálással, bepárlással vagy leöntéssel történő eltávolításával. A termék tovább tisztítható - ha szükséges - az általánosan alkalmazott eljárásokkal, például kristályosítással vagy szilárd abszorbensen, például szilikagélen vagy alumínium-oxidon történő kromatográfiával.

lással.

A (XXI) általános képletű vegyület - ahol X jelentése (X) általános képletű csoport - a 2. ábrán bemutatott reakciófolyamaton át (A reakció) állítható elő. Az ábra képleteiben R^b jelentése aminocsoportot védő csoport; R^1 , R^{3a} és Y jelentése azonos a fentebb tett meghatározásokkal.

Az A reakciófolyamatot az ábrán bemutatott 1-6. reakciólépések sorrendjében hajtjuk végre. Amint a reakció teljes, a köztesterméket - ha szükséges - a szokásos módon kinyerhetjük, például a vegyület kristályosításával és kiszűrésével vagy az oldószer extrakcióval, bepárlással vagy leöntéssel történő eltávolításával. Ha szükséges, a köztesterméket tovább tisztíthatjuk az ismert módszerekkel, például kristályosítással vagy szilárd abszorbensen történő kromatografálással. Az abszorbens lehet például szilikagél vagy alumínium-oxid.

Az A.1 reakciót rendszerint aktíválással végezzük, azaz a megfelelően helyettesített aril- vagy telítetlen heterociklusos karbonsavat tionil-kloriddal, tionil-bromiddal, foszfor-trikloriddal, foszfor-tribromiddal, foszfor-pentakloriddal vagy foszfor-pentabromiddal az ismert módon és reakciókörülmények között savkloriddá vagy savbromiddá alakítjuk. A megfelelő aril-, heterociklusos vagy telítetlen heterociklusos karbonsavak kereskedelmi forgalomból beszerezhetők vagy ismert módon előállíthatók.

Az A.2 reakcióban az A.1 reakcióval elkészített savkloridot

vagy savbromidot ammóniával, $\text{H-NR}^4\text{R}^4$, (XXIII) vagy (XXIV) általános képletű - ahol R^4 , R^5 , R^6 és p jelentése azonos az (I) általános képlet ismertetésénél tett meghatározásokkal - primer vagy szekunder aminnal reagáltatjuk a megfelelő amidot nyerve. A reakciót apoláris, aprotikus oldószerben vagy oldószer-elegyben végezzük savmegkötő jelenlétében vagy anélkül, -20°C és 25°C közötti hőmérsékleten. A tipikus oldószerek: éterek és klórozott szénhidrogének, előnyösen a dietil-éter, kloroform vagy metilén-klorid. Előnyös a savmegkötő, például tercier amin, különösen a trietil-amin alkalmazása.

Az A.3 reakcióban az A.2 reakcióval előállított amidot szolubilizáló ágens jelenlétében egy erős bázissal reagáltatjuk a megfelelő aniont nyerve, ami azután az A.4 reakcióban egy Weinreb amiddal reagál a megfelelő ketont eredményezve. Az A.3. reakciót aprotikus oldószerben végezzük -78°C és 0°C közötti hőmérsékleten. Az A.3 reakcióban alkalmazott tipikus bázisok: lítium-amid bázisok és alkil-lítium bázisok, előnyösen az 1-4 szénatomszámú alkil-lítium bázisok és a lítium-dialkil-amid bázisok, melyekben az alkilcsoportok 1-4 szénatomszámúak. Tipikus szolubilizáló ágensek például a tetrametil-alkilén-diaminok, melyekben az alkilcsoport 1-4 szénatomszámú; előnyösen a tetrametil-etilén-diamin. Az A.4 reakciót aprotikus oldószerben végezzük -80°C és -40°C közötti hőmérsékleten. Az A.3 és A.4 reakciók tipikus oldószerei az éterek, előnyösen a tetrahidrofurán. Az A.4 reakcióban az aniont általában 1-4 moláris mennyi-

ségben, előnyösen két mólekvalens feleslegben alkalmazzuk a Weinreb amiddal szemben.

Az A.5 reakcióban az A.3 reakcióban nyert ketont alkalmas redukálószerrel a megfelelő alkohollá redukáljuk. A reakciót protikus oldószerben -25°C és 25°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. A reakció tipikus redukálószer: a nátrium-bórhidrid, lítium-bórhidrid, diizobutil-alumínium-hidrid vagy a nátrium-bisz(2-metoxi-etoxi)-alumínium-hidrid. Előnyös a nátrium-bórhidrid redukálószer. A reakció tipikus protikus oldószerei az alkoholok, előnyösen az etanol.

Az A.6 reakció az aminocsoportot védő csoport eltávolításának szokásos reakciója. Eredményeként az I. reakció megfelelő aminját nyerve..Az amint felhasználhatjuk további tisztítás nélkül is, de előnyös előzetesen tisztítani.

A (XXI) általános képletű vegyületet, ahol X jelentése (XI) általános képletű csoport, a 3. ábrán bemutatott B reakciófolyamaton át készítjük el. A reakciófolyamatban szereplő képletekben R^b , R^1 , Y és B^{3b} jelentése azonos a fentebb tett meghatározásokkal.

A B reakciófolyamat az 1-7 reakciólépéseken keresztül valósítható meg a megadott sorrendben. Amint az egyik reakció teljes, a köztesterméket az ismert módszerekkel kinyerhetjük, így például kristályosítással és a termék kiszűrésével, vagy az oldószer extrahálással, bepárlással vagy leöntéssel történő eltávolításával. Ha szükséges, a következő reakcióban való

felhasználás előtt a köztesterméket az ismert módszerekkel tovább tisztíthatjuk, például kristályosítással vagy szilárd adszorbensen, például szilikagélen vagy alumínium-oxidon való kromatografálással.

A B.1 reakcióban a megfelelően helyettesített aril-amin vagy telítetlen heterociklusos amin aminocsoportját ismert módon védjük. A B.2 reakciótól a B.5 reakcióig a reakciófolyamatot lényegében az A.3-tól az A.6-ig terjedő reakciófolyamatnál leírtakhoz hasonlóan hajtjuk végre, azzal a különbséggel, hogy a B reakciófolyamatot ki kell egészíteni a B.5 reakckólépéssel, mely reakcióban eltávolítjuk a B.1 reakcióban felvitt aminocsoportot védő csoportot. A reakciót az e célra az általánosan alkalmazott körülmények között hajtjuk végre. Így például a terc-Boc védőcsoportot erős savval, előnyösen trifluor-ecetsavval távolítjuk el.

A B.6 reakcióban a köztesterméket alkalmas savhalogeniddel, izocianáttal vagy klór-formiáttal acilezzük, előnyösen savmegkötő jelenlétében. Előnyös savmegkötők a terciér-aminok, például a trietil-amin. A reakciót -20°C és 25°C közötti hőmérsékleten végezzük. A reakció tipikus oldószerei az éterek és a klórozott szénhidrogének, előnyösen a dietil-éter, kloroform és a metilén-klorid.

A B.7 reakció az aminocsoportot védő csoport ismert módon történő eltávolítása, ami az I. reakcióhoz a szükséges amint eredményezi. Az amin felhasználható tisztítás nélkül is, de

előnyös tisztítani.

Az (I) általános képletű vegyületeket, ahol X jelentése (XII) általános képletű csoport, a 4. ábrán bemutatott C reakciófolyamaton keresztül állítjuk elő. Az ábra képleteiben R^1 , R^{3a} és R^b jelentése azonos a fentebb tett meghatározásokkal, G jelentése halogénatom.

A C reakciófolyamatot az 1-7 reakciólépéseken át valósítjuk meg a megadott sorrendben elvégezve a reakciókat. Amint az egyik reakció teljes, ha szükséges, a köztesterméket ismert módon kinyerhetjük, például kristályosítással és a termék kiszűrésével vagy az oldószer extrahálással, bepárlással vagy leöntéssel történő eltávolításával. A köztestermék tovább tisztítható ismert módszerekkel, például kristályosítással vagy szilárd abszorbensen - szilikagél, alumínium-oxid - történő kromatografálással.

A C.1 reakciót aktiválással végezzük, azaz a védett aminos csoportú karbonsavat a (XXVI) általános képletű vegyülettel ismert módon reagáltatva, a megfelelő kevert savanhidriddé alakítjuk. Így például a védett aminocsoportú karbonsavat 1-6 szénatomszámú alkil-klór-formiáttal, például izobutil-klór-formiáttal reagáltatjuk előnyösen savmegkötő jelenlétében. Előnyös savmegkötők a trialkil-aminok, például a trietil-amin. A reakciót tipikusan aprotikus oldószerben hajtjuk végre, például etil-acetátban. Az oldószer megválasztása mindaddig nem kritikus, amíg az alkalmazott oldószer a reakció lezajlása szempontjából közömbösen viselkedik és a reaktánsokat kellő mértékben oldja. A

nyert kevert anhidridet előnyösen kinyerés és tisztítás nélkül használjuk fel a C.2 reakcióhoz.

A C.2 reakciót két lépésben hajtjuk végre. Először éterrel, előnyösen dietil-éterrel borított nátrium-hidroxid oldatot reagáltatunk N-metil-N-nitro-N-nitrozo-guanidin nagy feleslegével diazometán reagenst készítve. Előnyösen 4-6 mól nátrium-hidroxid vizes oldatot használunk a reakcióhoz. Amint a reakció teljes, a szerves fázist szárítóanyag, például kálium-hidroxid felett szárítjuk. Ezt az oldatot reagáltatjuk a C.1 reakcióban nyert kevert anhidriddel, a megfelelő α -diazokarbonil-vegyülethez jutva. A reakcióhoz a diazometánt előnyösen kinyerés és tisztítás nélkül használjuk fel. A reakciót -50°C és -20°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre, előnyösen -30°C -on.

A C.3 reakcióban a C.2 reakcióban nyert α -diazokarbonil-vegyületet H-G általános képletű savval reagáltatjuk - ahol G jelentése halogénatom - aprotikus oldószerben, például dietil-éterben, α -klór-karbonil-vegyületet kapva. A reakciót tipikusan -30°C és 0°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. Az oldószer megválasztása mindaddig nem döntő, amíg a kiválasztott oldószer a reakció lezajlása szempontjából közömbösen viselkedik és a reaktánsokat kellő mértékben oldja. A savat tipikusan vízmentes gáz alakjában alkalmazzuk kis adagokban adagolva, amíg a reakció nem teljes. A reakció vékonyréteg-kromatográfiával (TLC) követhető nyomon.

A C.4 reakcióban a C.3 reakcióval előállított vegyület

karbonilcsoportját ismert módszerekkel redukáljuk a megfelelő α -klór-hidroxi-vegyületet nyerve. Így például a C.3 reakcióban kapott vegyületet oldószerkelegyen redukálószerrel reagáltatjuk. Tipikus redukálószer a nátrium-bórhidrid, lítium-bórhidrid, cink-bórhidrid, diazobutil-alumínium-hidrid, nátrium-bisz(2-metoxi-etoxi)-alumínium-hidrid. Előnyös redukálószer a nátrium-bórhidrid. A tipikus oldószerkelegy egy protikus és egy aprotikus oldószer, például tetrahidrofurán és víz elegye. Az oldószer megválasztása mindaddig nem kritikus amíg az alkalmazott oldószer a reakció véghezmenetele szempontjából közömbös és a reaktánsokat kellő mértékben oldja. A reakciót -10°C és 10°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre, előnyösen 0°C -on.

A C.5 reakcióban a C.4 reakcióban előállított α -klór-hidroxi vegyületet ismert módon és körülmények között egy erős bázissal reagáltatjuk a megfelelő epoxidot nyerve. Így például az α -klór-hidroxi-vegyületet szerves oldószerben, például etil-acetátban kálium-hidroxid/etanol eleggyel reagáltatjuk. Az oldószer megválasztása mindaddig nem kritikus, amíg az alkalmazott oldószer a reakció véghezmenetele szempontjából közömbös és a reaktánsokat kellő mértékben oldja. A reakciót tipikusan 0°C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten hajtjuk végre, előnyösen szobahőmérsékleten.

A C.6 reakcióban a C.5 reakcióval előállított epoxidot protikus oldószerben $70-100^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten (XII) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk. Az oldószer megválasztása

mindaddig nem kritikus, amíg az alkalmazott oldószer a reakció végbemenetele szempontjából közömbös és a reaktánsokat kellő mértékben oldja. A reakció tipikus oldószerei az alkoholok, előnyösen az etanol. A reakciót előnyösen 80°C hőmérséklet körül hajtjuk végre.

A C.7 reakció az aminocsoport védőcsoportjának szokásos eltávolítása ismert módszerekkel. A nyert amint az I. reakcióban használjuk fel. Az amint tisztítás nélkül is reagáltathatjuk, de előnyös előzőleg megtisztítani.

Az A.4 és a B.3 reakcióban alkalmazott Weinreb amidot egy védett aminocsoportú aminosavnak N-metoxi-N-metil-aminnal történő reagáltatásával állítjuk elő a reakciót elősegítő ágens, kötőágens és savmegkötő jelenlétében. A reakciót aprotikus oldószerben vagy elegyben végezzük -25°C és 25°C közötti hőmérsékleten. A reakciót elősegítő előnyös ágens a HOBT.H ϕ . Előnyös savmegkötők a tercier alkil-aminok, előnyösen a trietil-amin vagy az N-metil-morfolin. Előnyös kapcsolóágens az etil-dimetil-amino-propil-karbodiimid-hidroklorid. A reakcióban nyert Weinreb amidot előnyös tisztítani, mielőtt felhasználjuk az A.4 és B.3 reakcióhoz.

A (XXI) általános képletű vegyületet, ahol R^1 jelentése $S-R^{1a}$ általános képletű csoport, melyben belül R^{1a} jelentése arilcsoport vagy 5-7 szénatomszámú cikloalkilcsoport, a (XXVII) általános képletű Weinreb amid alkalmazásával állítjuk elő az A.4 és B.3 reakciókban. Ennek a Weinreb amidnak az előállításához

először védett aminocsoportú szerint reagáltatunk trifenil-foszfinnal és dietil-azo-dikarboxiláttal (DEAD) aprotikus oldószerben -80°C és 0°C közötti hőmérsékleten, a megfelelő β -laktont nyerve. A reakciót tipikusan egy éterben, például tetrahidrofuránban végezzük -80°C és -50°C közötti hőmérsékleten. Ezt követően felnyitjuk a gyűrűt, a (XXVIII) általános képletű vegyülethez jutva. Ehhez a laktont a megfelelően helyettesített, $-\text{S}-\text{R}^1$ általános képletű - ahol R^1 jelentése azonos az (I) általános képlet ismertetésénél tett meghatározásokkal - tioanionnal reagáltatjuk. A tioanion vegyületét előnyösen a megfelelő tiolnak és egy erős bázisnak - például nátrium-hidrid vagy kálium-hidrid - a reagáltatásával állítjuk elő. A reakciót aprotikus oldószerben, közömbös gáztérben, például nitrogéngáz alatt, 0°C és 40°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. A reakció tipikus oldószerei az éterek, előnyösen a tetrahidrofurán. A kívánt amidot azután a nyert karbonsavnak N-metoxi-N-metil-aminnal történő reagáltatásával állítjuk elő reakciót elősegítő ágens, savmegkötő és kapcsolóágens jelenlétében lényegében a fentiekben már tárgyalt módon.

A C.6 reakcióban felhasznált, (XII) általános képletű heterociklusos reaktáns ismert módon és körülmények között állítható elő. Így például a megfelelő, védett aminocsoportú aminosavat aktiváljuk, majd alkil-aminnal reagáltatjuk. A reakciót savmegkötő, például N-metil-morfolin jelenlétében hajtjuk végre. Az ismert módszerekkel történő védőcsoport-eltá-

volítás után megkapjuk a C.8 reakcióban felhasználandó heterciklusos reaktánst.

Így például a [3S-(3R*,4aR*,8aR*)]-dekahidroizokinolin-3-N-terc-butoxi-karboxamid előállításához (2S)-1,2,3,4-tetrahidro-3-izokinolin-karbonsavat használunk fel az alábbi eljárásokon át:

- 1) aminocsoport védelme (terc-Boc);
- 2) savaktiválás/reakció terc-butyl-ammal;
- 3) katalitikus hidrogénezés;
- 4) az aminocsoport védőcsoportjának eltávolítása.

A piperazin reaktáns úgy állítható elő, hogy a megfelelően helyettesített pirazin vegyületet ismert módon piperazinná alakítjuk. Ehhez előnyösen katalitikus hidrogénezést használunk. Így például a pirazint katalizátor jelenlétében aprotikus oldószerben 0°C és 60°C közötti hőmérsékleten hidrogéngázban hidrogénezzük. Alkalmas katalizátor a palládium/szén, fém-platina, planina-oxid, stb. Előnyös a platina-oxid alkalmazása. A reakció tipikus oldószere a tetrahidrofurán, dimetil-formamid vagy ezek elegye.

A nyert piperazin nitrogénatomja ismert módon alkilezhető. Így például a piperazint halogénatommal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkil-vegyülettel vagy halometil-piridinnel, például metil-jodiddal vagy klór-metil-piridinnel reagáltatjuk. Előnyös halogénszubsztituens a klór-, bróm- és jódatom. A reakciót 0°C és 60°C közötti hőmérsékleten, kölcsönösen közömbös oldószerben, savmegkötő jelenlétében végezzük. Előnyös savmegkötő a kálium-

-karbonát. Tipikus oldószere a reakciónak a protikus és aprotikus oldószerek elegye, például acetonitril/víz elegy. Az oldószer megválasztása mindaddig nem kritikus, amíg az alkalmazott oldószer a reakció végbemenetele szempontjából közömbös és a reaktánsokat kellő mértékben oldja.

Alternatív módon az alkilált piperazin előállítható redukatív aminezéssel is. A piperazint például aldehiddel - például 3-piridin-karboxil aldehidjével, etanollal vagy propanollal - vagy ketonnal reagáltatjuk redukálószer és egy sav jelenlétében. A reakciót tipikusan alkoholban, például metanolban, etanolban vagy izopropanolban hajtjuk végre. Alkalmas redukálószer lehet a nátrium-bórhidrid, lítium-ciano-bórhidrid, nátrium-ciano-bórhidrid, stb. Előnyös redukálószer a nátrium-bórhidrid. Alkalmas savak a protikus savak, például a sósav, kénsav, metánszulfonsav vagy ecetsav. Előnyös sav az ecetsav.

A (XXII) általános képletű karbonsav, mely kereskedelmi forgalomból nem szerezhető be, előállítható ismert módszerekkel. A (XXII) általános képletű vegyület előállításának reakciófolyamatát az 5. ábrán mutatjuk be (II. reakció). Az ábra képleteiben Z, R és R^O jelentése azonos az (I) általános képlet ismertetésénél tett meghatározásokkal; E^* jelentése jódatom vagy 1-4 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport.

Ahol E^* jelentése jódatom, a II. reakciófolyamatot az 1-3 reakciólépéseken keresztül valósítjuk meg a megadott sorrendben. Amint a reakció teljes, a köztesterméket ismert módon

kinyerhetjük, például kristályosítással és a kristályok kiszűrésével vagy az oldószer extrahálással, bepárlással vagy leöntéssel történő eltávolításával. Ha szükséges, a köztesterméket ismert módszerekkel tovább tisztíthatjuk a következő reakciólépésben való felhasználása előtt. Ehhez alkalmazhatunk kristályosítást vagy - például szilikagélen vagy alumínium-oxidon végzett - kromatografálást.

Ahol E^* jelentése 1-4 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, a II.2 reakcióra nincs szükség, a II.1 reakcióban nyert köztesterméket azonnal reagáltatjuk a II.3 reakció szerint.

A II.1 reakció a peptidszintézisben általánosan használt kapcsolási reakció és az ilyen reakciót ismertettük már az I. reakciófolyamat tárgyalásánál. A reakciót egyszerűen úgy hajtjuk végre, hogy az RR^ONH általános képletű, megfelelően helyettesített vegyületet $HOOC-Z-E^*$ általános képletű vegyülettel - ahol E^* jelentése jódatom vagy 1-4 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport; és Z jelentése azonos az (I) általános képletnél tett meghatározásokkal - reagáltatjuk. A reakciót apoláris, aprotikus oldószerben vagy ilyen oldószerek elegyében hajtjuk végre savmegkötő jelenlétében vagy anélkül. A reakció eredményeként a megfelelő amidot nyerjük. A reakció tipikus oldószere a tetrahidrofurán és a dimetil-formamid, előnyösen a tetrahidrofurán. A reakciót $-30^{\circ}C$ és $25^{\circ}C$ közötti hőmérsékleten végezzük. Az amint és a karbonsavat általában ekvimoláris arányban alkalmazzuk, a kapcsolóagens ekvimoláris mennyiségben vagy kis feles-

legben van jelen.

A II.2 reakció a II.1 reakcióban nyert vegyület karbonilezése, melynek eredményeként a jódatom helyébe egy 1-4 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, előnyösen metoxi-karbonil-csoport kerül. A reakciót egyszerűen úgy hajtjuk végre, hogy a jódatommal szubsztituált köztesterméket katalizátor jelenlétében alkoholos oldatként szén-monoxid gázzal reagáltatjuk. Előnyös alkohol a metanol. A reakció eredményeként alkil-észtert nyerünk. A reakciót savmegkötő, előnyösen diciklohexil-amin jelenlétében végezzük, 0°C és 25°C közötti hőmérsékleten. Előnyös katalizátor a bisz(trifenil-foszfín)-palládium(II)-klorid.

A II.3 reakció az alkil-észter szokásos hidrolízise, mely eredményeként az I. reakciófolyamatban felhasználható megfelelő karbonsavat kapjuk. A reakcióban az alkil-észtert alkalmas oldószerben lítium-hidroxiddal reagáltatjuk, majd a reakcióelegy kémhatását pH 2-3 értékre savanyítva megkapjuk a kívánt karbonsavat. Tipikus oldószer egy éter és a víz elegye, például a tetrahidrofurán/víz elegy. A reakciót 0°C és 35°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. A lítium-hidroxidot ekvimoláris vagy 1-2 moláris feleslegben használjuk az észterhez viszonyítva, előnyös az egy mólekvalens felesleg alkalmazása.

Alternatív módon a (XXIX) általános képletű vegyület előállítható úgy, hogy az $RR^{\circ}NH$ általános képletű amint (XXX) általános képletű - ahol R^* jelentése aktiváló csoport, például pentafluor-fenoxi-csoport - vegyülettel ismert módon

reagáltatjuk. A reakciót aprotikus oldószerben, például tetrahidrofuránban, dimetil-formamidban vagy metilén-kloridban hajtjuk végre 0°C és 35°C közötti hőmérsékleten. Előnyös oldószer a metilén-klorid. Előnyös savmegkötőágenst, például trietil-amint vagy N-metil-morfolint alkalmazni. A nyert vegyületet azután hidrolizálva hozzájutunk a kívánt karbonsavhoz, amit az I. reakciófolyamatban használunk fel.

Az RR^ONH amin - ahol R és R^O jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, arilcsoporttal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkil-, heterociklusos csoporttal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkil- vagy telítetlen heterociklusos csoporttal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkilcsoport - ismert módon előállítható. Például a védett aminocsoportú metil-amint $R-X$ (vagy R^O-X) általános képletű - ahol X jelentése halogénatom - vegyülettel reagáltatjuk a reakciót elősegítő ágens, például nátrium-jodid vagy n-butil-lítium jelenlétében, a $CH_3-N(R^b)-R$ (vagy $CH_3-N(R^b)-R^O$) általános képletű vegyületet nyerve, ahol R^b egy aminocsoportot védő csoport; és R és R^O jelentése azonos az előzőekben tett meghatározásokkal. A reakcióhoz aprotikus oldószert, például dimetil-formamidot vagy tetrahidrofuránt használunk; előnyösen dimetil-formamidot. A reakciót -10°C és 10°C közötti hőmérsékleten végezzük, előnyösen 0°C-on. A védőcsoportot azután ismert módon eltávolíthatjuk az aminocsoportnál a szabad aminhoz jutva. A szabad amin kinyerésének megkönnyítésére sót képezhetünk, például a szabad amint

sósavval reagáltatva.

Az RR^ONH általános képletű vegyület előállításának egy másik lehetősége, hogy a védett aminocsoportú, $R-NH-R^b$ általános képletű vegyületet megfelelően helyettesített alkil-jodiddal vagy alkil-bromiddal (R^O-J , R^OBr), például metil-jodiddal vagy etil-bromiddal reagáltatjuk RR^ONH-R^b általános képletű, védett aminocsoportú vegyületet nyerve. Erről a vegyületről eltávolítva a védőcsoportot hozzájutunk a kívánt vegyülethez, amit kinyerve a fenti reakciókhoz felhasználhatunk.

Amint fentebb említettük, valamennyi aszimmetriás forma, az egyes izomerek ugyanúgy, mint ezek kombinációi, részét képezik a találmánynak. Az ilyen izomerek a fenti eljárások alkalmazásával megfelelő előanyagból vagy a racém elegy rezolválásával állíthatók elő. A rezolválást rezolváló ágens felhasználásával hajtjuk végre kromatografálással, ismételt kristályosítással vagy az ismert módszerek kombinálásával. A rezolválásra részletes ismertetést kapunk Jacques és munkatársai "Enantiomers, racemates, and resolutions" című munkájában (John Wiley and Sons, 1981).

A jelen találmány szerinti vegyületek előállításának kiindulási vegyületei ismertek és amennyiben kereskedelmi forgalomból nem szerezhetők be, ismert módon könnyen előállíthatók.

A találmány szerinti gyógyászati szempontból alkalmazható sók tipikus előállítási módja, hogy az (I) általános képletű

vegyületet sav vagy bázis egyenértéksúlynyi vagy feleslegben alkalmazott mennyiségével reagáltatjuk. A reagenseket általában valamelyik közös oldószerükben, savaddíciós sók elkészítéséhez, például dietil-éterben vagy benzolban, a bázisaddíciós sók elkészítéséhez vízben vagy egy alkoholban reagáltatjuk egymással. A sók egy órától tíz napig terjedő idő alatt rendszerint kicsapódnak és szűréssel vagy más módon kinyerhetők.

Az alábbiakban ismertetjük azokban a vizsgálatokat, melyekkel bizonyítható, hogy a találmány szerinti vegyületek gátolják a HIV proteázt.

Az alábbi rövidítéseket használjuk:

BSA	borjúszérumalbumin
BOC	terc-butil-oxi-karbonil-csoport
BrZ	2-bróm-benzil-oxi-karbonil-csoport
2-ClZ	2-klór-benzil-oxi-karbonil-csoport
DCC	diciklohexil-karbodiimid
DIEA	diizopropil-etil-amin
DTT	ditiotreitol
EDTA	etilén-diamin-tetraecetsav
FITC	fluoreszcein-izotio-karbamil-csoport
HEPES	4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazin-etánszulfonsav
MES	4-morfolin-etánszulfonsav
PAM	fenil-acetamido-metil-csoport
TAPS	3-[trisz(hidroxi-metil)-metil]-amino-1-szulfonsav
TRIS	trisz(hidroxi-metil)-amino-metán

TOS p-toluolszulfonil-csoport (tozilcsoport).

I. Proteáz és gag frakciók előállítása

A) E.coli K12 L507/pHP10D törzs tenyésztése

A fagyasztva szárított E.coli K12 L507/pHP10D törzset a Northern Regional Research Laboratorytól (Peoria, Illinois 61604) szerezhethjük be az NRRL B-18560 letéti számon (letétbe helyezve 1989. november 14-én). A liofilizátumokat 10 ml LB tápközeget (literenként 10 g Bacto-tryptone, 5 g Bacto élesztő-kivonat és 10 g vizes nátrium-klorid, pH = 7,5) tartalmazó csövekbe töltjük és egy éjszakán át inkubáljuk 32°C hőmérsékleten.

Az így kapott tenyészet egy kis részét LB agarra helyezzük (LB tápközegben literenként 15 g Bacto agar), mely milliliterenként 12,5 µg tetraciklint tartalmaz. Az E.coli K12 L507/pHP10D törzs egyedülálló telepével 10 ml, milliliterenként 12,5 µg tetraciklint tartalmazó LB tápközeget oltunk be és egy éjszakán át erőteljesen rázatjuk 32°C hőmérsékleten. Ezzel a 10 ml tenyészettel oltjuk be az ugyanilyen tetraciklinkoncentrációjú LB tápközeget és erőteljes rázatás mellett inkubáljuk, amíg a tenyészet a mid-log fázist el nem éri.

B) Az E.coli K12 L507/pHGAG tenyészet

A fagyasztva szárított E.coli K12 L507/pHGAG törzset az NRRL B-18561 letéti számon szerezhethjük be (letétbe helyezés ideje 1989. november 14.). Izoláljuk az E.coli K12 L507/pHGAG törzs egy kitisztított telepét és ebből kiindulva lényegében az E.coli K12 L507/pH10D törzsnél leírtak szerint mid-log fázisig növesztjük a tenyészetet.

C) A proteáz-frakció izolálása

Az E.coli K12 L507/pHP10D törzset mid-log fázisig növesztjük 32°C hőmérsékleten 12,5 µg/ml tetraciklint tartalmazó LB tápközegben. A tenyészet hőmérsékletét gyorsan 40°C-ra emeljük, hogy megindítsuk a génexpressziót, és a sejteket 2,5 órán át ezen a hőmérsékleten növesztjük, majd a tenyészetet jéggel gyorsan lehűtjük. A sejteket centrifugáljuk, az üledéket 20 ml "A" pufferben szuszpendáljuk: 50 mM MES pufferben (pH = 6,0), 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 1 mM PMSF és 10 % glicerin. A sejteket ultrahangos kezeléssel feltárjuk, ehhez egy Fischer Model 300 dismembrator készüléket és mikrocsőcsot használva. A feltárt szuszpenziót 27000 g-én centrifugáljuk, a felülúszót "A" pufferral 60 ml össtérfogatra kiegészítjük és 2,0x19 cm-es QAE-Seharose oszlopra visszük 4°C hőmérsékleten, 1 ml/perc átfolyási sebesség mellett. Ezt követően az oszlopot "A" pufferral kiegyenlítjük. Az oszlopot

180 percen át izokratikusan mossuk, majd 120 percen át grádiens elúciónak vetjük alá, amihez "A" puffert használunk, melyben a nátrium-klorid koncentráció 0-ról 1,0 M-ra változik. Az enzimatis aktivitást HPLC-vel mérjük SQNYPIV szintetikus peptidet használva, ahogyan azt Margolin és munkatársai leírják [Biochem. Biophys. Res. Commun., 167: 554-560 (1990)]. A p1 peptid (SQNY) termelődését mérjük.

Az aktív frakciókat egyesítjük, 1,2 M ammónium-szulfát koncentrációt állítunk be és 2,0x18 cm-es hexil-agaróz oszlopra visszük, amit előzőleg 1,2 M ammónium-szulfátot tartalmazó "A" pufferrel egyenlítünk ki. A mintát 1 ml/perc átfolyási sebességgel, 4°C hőmérsékleten visszük az oszlopra, ugyanezen sebességgel mossuk 240 percen át az oszlopot "A" pufferral", majd fordított lineáris gradienssel eluálunk 120 percen át, melyhez ugyanilyen átfolyási sebességgel "A" puffert használunk, amiben az ammónium-szulfát koncentrációja 1,2 M-ról nullára csökken.

Az aktív frakciókat egyesítjük, Amicon kevertetett cellában YM-10 membrán alkalmazásával 10 ml térfogatra töményítjük és az oldatot 1,0x10 cm-es Mono S kationcserélő gyantaoszlopra visszük, amit előzőleg "A" pufferral kiegyenlítettünk. A minta rávitele 25°C hőmérsékleten történik 1 ml/perc átfolyási sebességgel. Miután 30 percen át izokratikusan mostuk az oszlopot, a proteázt lineáris grádiens elúcióval oldjuk le, melyhez "A" puffert használunk, amelyikben a vizes nátrium-klorid koncentrációja 40 perc alatt nulláról 0,45 M-ra emelkedik. Ezután 40 percen át

izokratikusan mossuk az oszlopot 0,45 M vizes nátrium-kloridos "A" pufferrel.

Az aktív frakciókat egyesítjük, 200 μ m térfogatra betöményítjük egy Amicon kevertetett cellában, YM-10 membrán alkalmazásával. A proteáz oldatot Superose 6 méretkizárásos gyantaoszlopra visszük, amit előzően 0,1 M vizes nátrium-klorid koncentrációjú "A" pufferral egyenlítettünk ki. Az oszlopot izokratikusan 0,5 ml/perc átfolyási sebességnél ezzel a pufferral mossuk, a HIV proteáz egyetlen csúcsban eluálódik az oszlopról.

A QAE-Sepharose-t és a hexil-agarózt a Sigma Chemical Company-tól, a Superose 6 és Mono S gyantákat a Pharmacia cégtől szereztük be. A pufferek és a reagensek a Sigma cégtől származnak.

D) A Gag frakció előállítása

Az előbbiekhöz hasonló módon az E.coli K12 507/pHGAG törzset 32°C hőmérsékleten mid-log fázisig növesztjük, majd 4-5 órára a hőmérsékletet 40°C-ra emeljük. A tenyészetet jégen lehűtjük, centrifugáljuk, majd a sejtüledéket 8 ml 5 mg/ml lizozimot tartalmazó lizáló pufferben szuszpendáljuk. A lizáló puffer összetétele: 50 mM Trisz-HCl (pH = 7,8), 5 mM EDTA, 1 mM DTT, 100 mM NaCl, 1 μ g/ml E64 és 2 μ g/ml aprotinin. A szuszpenziót 30-60 percen át inkubáljuk 4°C hőmérsékleten, majd Branson Cell Disrupter készülékben 60 %-os hatásfok mellett, háromszor 20

másodperces ultrahangos feltárásnak tesszük ki, az egyes kezelések között hűtést alkalmazva. A szuszpenziót 15000 g-én lecentrifugáljuk, a kifejeletlen gag proteint tartalmazó felül-úszót részlegesen tisztítjuk egy Sephadex G-50 méretkizárásos gyantaoszlopon és 50 % glicerint tartalmazó lizáló pufferben tároljuk -20°C hőmérsékleten.

II. Az N^α-biotin-Gly-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Val-Gly-Lys(N^ε-FTCI)-OH képletű szubsztrát előállítása

A) Az N^α-biotin-Gly-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Val-Gly-Lys-OH előállítása

Az N^α-Boc-Gly-Ser-Gln-Asn-Tyr(Brz)-Pro-Ile-Val-Gly-Lys-(2-Clz)-OCH₂-PAM-gyanta képletű védett fehérje/gyanta komplexet az Advanced Chemtech Model 200 peptidszintetizátoron állítjuk elő 1,5 mmól fokozatnál, a szokásos kettős páros eljárást alkalmazva. Az aminoterminális Boc csoportot metilén-kloridban 50 %-os trifluor-ecetsavval távolítjuk el és a gyantát 5 %-os diizopropil-etil-aminnal (DIEA) semlegesítjük metilén-kloridban. A peptid/gyanta komplexhez 20 ml dimetil-szulfoxidban 1,1 g (4,5 mmól) biotint, majd 9 m metilén-kloridban 4,5 mmól diciklohexil-karbodiimidet (DCC) adunk. A reakciókeveréket 11 ml metilén-kloriddal 40 ml össztérfogatra hígítjuk, és hagyjuk reagálni 5 órán át. Az oldatot betöményítjük, a gyantát dimetil-szulfoxiddal, dimetil-formamiddal, majd metilén-kloriddal mossuk

és 5 %-os metilén-kloridos DIEA-val semlegesítjük. Ezt a reakciót kétszer megismételjük, 12 órát hagyva az egyes reakciókra. A gyanta ninhidrines analízise azt mutatja, hogy a biotin és a glicin aminos csoportja között a reakció teljes. A végső peptid/gyanta komplexet dimetil-formamiddal és metilén-kloriddal alaposan kimosva és megszáritva 4,9 g (98 %) terméket kapunk.

B) A védőcsoport eltávolítása

50 ml hidrogén-fluorid/m-krezol oldatban 0°C hőmérsékleten történő egy órás kezeléssel eltávolítjuk a peptid védőcsoportját és lehasítjuk a peptidet a gyantáról. Vákuum-desztillációval eltávolítjuk a hidrogén-fluorid savat, és az m-krezolt 100 ml dietil-éterrel kiextraháljuk a reakcióelegyből. A peptidet ezután 50 %-os vizes ecetsavban oldjuk, fagyasztjuk és így szárítjuk, 2,14 g terméket nyerve.

C) Tisztítás

A nyers N^α-biotin-Gly-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Val-Gly-Lys-OH peptidet feloldjuk 200 ml 0,1 % trifluor-ecetsavat tartalmazó 5 %-os acetonitril vizes oldatában és 0,22 μ-os szűrőn átszűrjük. A szűrletet rávisszük egy 2,2x25 cm méretű fordított fázisú oktadecil-szilikagél oszlopra (Vydac C-18), amit előzőleg ugyanezzel a közeggel kiegyensúlyoztunk. A peptidet 855 perces

lineáris grádiens elúcióval, 2 ml /perc átfolyási sebességnél
odljuk le az oszlopról. A grádiens elúcióhoz az acetonitrilt 7,5
%-ról 25 %-ra emeljük. Az egyes frakciókat 4,6x250 mm méretű
Vydac C-18 oszlopon HPLC-vel analizáljuk, azonos pufferkörülményeket alkalmazva. A kívánt anyagot tartalmazó frakciókat egyesítjük, fagyasztjuk és szárítjuk, 1,206 g (62 %) terméket nyerve.

Az izolált N^α-biotin-Gly-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Val-Gly-Lys-OH peptid aminosavanalízisének eredményei: Asn 1,1, Ser 0,96, Gln 1,1, Pro, 1,1, Gly 2,1, Val 0,80, Ile 0,78, Tyr 1,1, Lys 1,1 - az elméletileg várt eredménynek megfelelően. A "fast-atom bombardment" tömegspektrometria szerint a molekulaion tömege: 1288, az elméletinek megfelelően.

D) Jelölés

A tisztított peptidet a C-terminálison a Pandex vizsgálatnál használt fluoreszcens markerrel jelöljük. 1,206 g (0,936 mmól) N^α-biotin-Gly-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Val-Gly-Lys-OH-t feloldunk 100 ml 0,1M nátrium-borát pufferben (pH = 9,5). Az oldathoz 2 óra alatt 10 egyenlő adagban elosztva hozzáadjuk 3 g (7,7 mmól) fluoreszcein-izotiocianát 15 ml dimetil-szulfoxidban készült oldatát. Az utolsó adagolás utáni 2 órán át hagyjuk lejátszódni a reakciót. Az oldat kémhatását 5 n sósavval p H = 3 értékre állítjuk be, és a keletkezett csapadékot centrifugálással össze-

gyűjtjük.

A peptidoldat kémhatását 5 n nátrium-hidroxiddal pH = 7,8 értékre állítjuk be, majd 0,1M ammónium-acetát oldattal (pH = 7,5) az össztérfogatot 200 ml-re egészítjük ki. A nyert oldatot 0,22 μ -os szűrőn átszűrjük, és 2,2-x25 cm méretű Vydac C-18 oszlopra visszük, amit előzőleg 0,1M ammónium-acetátban (p H = 7,5) készült 5 %-os acetonitril oldattal kiegyensúlyoztunk. A peptidet 855 perc alatt lineáris grádienssel eluáljuk az oszlopról 2 ml/perc átfolyási sebesség mellett, mialatt az acetonitril koncentrációját 5 %-ról 25 %-ra emeljük. Az egyes frakciókat analitikai HPLC-vel elemezzük. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, fagyasztjuk és így szárítjuk, 190,2 mg (12 %) terméket nyerve.

A tisztított peptid aminosavanalízisének eredménye: Asn 1,1, Ser 1,0, Gln 1,1, Pro 1,1, Gly 2,1, Val 0,8, Ile 0,8, Tyr 1,1, Lys 1,0 - az elméletileg várt eredményeknek megfelelően. A "fast-atom bombardment" tömegspektrometriával kapott molekulatömeg: 1678; megfelel az elméletileg várt értéknek.

E) Fluoreszcens HIV-1 proteáz gátlásának vizsgálata

A vizsgálatokban az alábbi összetételű pufferokat és oldatokat használjuk:

MES-ALB puffer: 0,05M 4-morfolin-etánszulfonsav, pH = 5,5

0,02M nátrium-klorid

0,002M EDTA

0,001M DTT

1,0 mg/ml BSA

TBSA puffer: 0,02M Trisz

0,15M nátrium-klorid

1,0 mg/ml BSA

Avidinnel borított gyöngyök szuszpenziója:

0,1 % Fluorion Avidin Assay Particles-t tartalmazó
szuszpenzió (0,6-0,8 μ átmérőjű polisztirol
gyöngyökhöz konjugált Avidin TBSA pufferben)

Enzimoldat: 27 IU/ml koncentrációjú tisztított HIV-1 proteáz
oldat MES-ALB pufferben (1 UI megfelel
annak az enzimmennyiségnek, ami 37°C hőmér-
sékleten percenként 1 μ mól szubsztrátot
hidrolizál el).

A 96 lukú lemez mindegyik lukának aljába bemérünk 20 μ l
enzimoldatot, majd hozzáadunk a vizsgálandó vegyület 20 %-os
vizes dimetil-szulfoxidos oldatából 10 μ l-t. A tisztított HIV-1
proteázt a fentiekben leírtak szerint kapjuk meg. A reakcióele-
gyet egy órán át inkubáljuk szobahőmérsékleten, majd 20 μ l
N ^{α} -biotin-Gly-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Val-Gly-Lys(N ^{ϵ} -FITC)-OH
szubsztrátot tartalmazó MES-ALB pufferben (1,5 μ l/ml) készült
oldatot adunk minden egyes lukhoz. Szobahőmérsékleten inkubálunk

16 órán át, majd az egyes lukak tartalmát meghígítjuk 150 μ l MES-ALB pufferrel.

Egy másik 96 lukú Pandex lemez minden lukába bemérünk 25 μ l avidinnal borított gyöngy szuszpenziót, majd 25 μ l fenti hígított inkubált oldatot. Az elegyet alaposan összekeverjük és a lemezt Pandex készülékbe helyezzük, mossuk, kiürítjük és mérjük. A minta kiértékelésénél az excitációhoz 485 nm hullámhosszú fényt használunk, az epifluoreszcencia mérése 535 nm-en történik.

A találmány szerinti vegyületekre kapott IC₅₀ értékeket az I. táblázatban foglaljuk össze. Valamennyi érték az [1S-(1R*,4R*,5S*)]-N-(1-(2-amino-oxo-etil)-2-oxo-3-aza-4-fenil-metil-5-hidroxil-6-(2-(1-terc-butil-amino)-1-oxo-metil)-fenil)-hexil)-2-kinolinil-karboxamid pozitív kontrolljához viszonyított.

I. T Á B L Á Z A T

Az (I) általános képletű vegyületek gátlási aktivitása

példaszám	IC ₅₀ fluoreszcencia vizsgálat alapján (mg/ml)
kontroll	1,0
8.	3,6
9.	300
10.	1000
11.	35
12.	400
13.	2,7
14.	0,7
15.	28
16.	19,1*
17.	5,7*
18.	4,5
19.	5
20.	13,4
21.	16,1
22.	6,6*
23.	8,4*
24.	5,6*
25.	278*

26.	5,3
27.	185
28.	14,8*
29.	2,8
30.	11,3
31.	4,6
32.	n.v.
33.	n.v.
34.	n.v.
35.	n.v.

* átlagos IC₅₀ érték

n.v. - nem vizsgált.

1. példa

A) N-(terc-Butil)-2-metil-benzamid

139,2 g (0,9 mól) o-toluil-klorid 1200 ml metilén-kloridban készült, 0°C hőmérsékletű oldatához nitrogéngáz alatt hozzáadunk 180,0 g (1,8 mól) trietil-amint, majd cseppenként 73,14 g (1,0 mól) terc-butil-amin 200 ml metilén-kloridban készült oldatát. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük és hagyjuk reagálni 2,5 órán át. A reakcióelegyet ezután 1800 ml vízzel hígítjuk, a fázisokat elválasztjuk és a szerves fázist 2 n nátrium-hidroxid-oldattal, 1,0 n sósavoldattal és végül sóoldattal mossuk, mag-

nézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. 167,6 g (97 %) kívánt köztesterméket kapunk szennyes-fehér szilárd anyag alakjában.

Op.: 77-78°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.41 (s, 9H), 2.41 (s, 3H),
5.54 (br.s, 1H), 7.13-7.30 (m, 4H).

IR (CHCl_3): 3430, 3011, 2971, 2932, 1661, 1510, 1484,
1452, 1393, 1366, 1304, 1216, 876 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 191 (M^+), 191 (100).

Elemanalízis a $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$ képlet alapján:

számított: C: 75.35, H: 8.76, N: 7.32 %;

mért: C: 75.10, H: 9.11, N: 7.20 %.

B) S-N-terc-Butil-2-(3-(N-benzil-oxi-karbonil)-amino-2-oxo-4-fenil-butil)-benzamid

7,0 g (36,5 mmól) az 1A) példában leírtak szerint előállított köztestermék 200 ml vízmentes tetrahidrofuránban készült oldatához egy fecskendőn keresztül hozzáadunk 12,1 ml (80,3 mmól) N,N,N',N'-tetrametil-etilén-diamint (TMEDA). A nyert oldatot -78°C-ra hűtjük és cseppenként egy fecskendőn keresztül 55,9 ml szek-butil-lítiumot adunk hozzá, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét -60°C alatt tartjuk. Az oldatot 1 órán át kevertetjük -78°C-on, majd 5,00 g (14,6 mmól) (S)-N-metoxi-N-metil-2-(N-benzil-oxi-karbonil)-amino-3-fenil-propánamid 50 ml vízmentes tetrahidrofuránban készült oldatát adjuk egy vékony csövön keresztül hozzá, mialatt az oldat hőmérsékletét -65°C alatt

tartjuk. A reakcióelegyet -20°C hőmérsékletre melegítjük, 20 ml ammónium-klorid telített oldatának hozzáadásával leállítjuk a reakciót, és 200 ml dietil-éterrel hígítunk. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist vízzel, 0,2 n nátrium-hidrogén-szulfát oldattal, végül sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk színtelen olajat nyerve. Ezt az olajos terméket "flash"-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 25 % etil-acetátot tartalmazó metilén-kloridot használva. 6,08 g (88 %) kívánt vegyületet kapunk színtelen hab alakjában.

$[\alpha]_{\text{D}} -289.26^{\circ}$ (c 0.12, MeOH).

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (s, 9H), 2.99 (dd, $J=15$; 6 Hz, 1H),
 3.24 (dd, $J=15$; 6 Hz, 1H),
 3.89 (d, $J=18$ Hz, 1H),
 4.16 (d, $J=18$ Hz, 1H),
 4.72 (dd, $J=15$, 6 Hz, 1H),
 5.00-5.09 (m, 2H), 5.56 (d, $J=6$ Hz, 1H),
 5.93 (br.s, 1H), 7.03-7.40 (m, 14H).

IR (CHCl_3): 3431, 3027, 3012, 2973, 1713, 1658, 1511,
 1454, 1383, 1366, 1307, 1231, 1046 cm^{-1} .

MS (FD) m/e 472 (M^+), 218 (100).

Elemanalízis a $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ képlet alapján:

számított: C: 73.70, H: 6.82, N: 5.93 %;

mért: C: 73.41, H: 6.98, N: 5.83 %.

C) $[\text{R}-(\text{R}^*, \text{S}^*)]$ -N-terc-Butil-2-(3-(N-benzil-oxi-karbonil)-
 -amino-2-hidroxi-4-fenil-butyl)-benzamid

6,96 g (14,7 mmól) az 1B) példában leírtak szerint előállított köztestermék 200 ml vízmentes etanolban készült oldatához nitrogéngáz alatt hozzáadunk 2,78 g (73,5 mmól) nátrium-bórhidridet. Amikor a reakció teljes, amit TLC-vel követünk nyomon, a reakcióelegyet 200 ml etil-acetáttal meghígítjuk, és 20 ml ammónium-klorid telített oldatának cseppenként való hozzáadásával leállítjuk a reakciót. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist 1 n sósavval, nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával, végül sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. 6,4 g színtelen olajat kapunk, amit "flash"-kromatográfiával tisztítunk, a grádiens elúcióhoz etil-acetátot használva, melyben a metilén-klorid koncentrációját 2 %-ról 10 %-ra emeljük. 5,12 g (74 %) kívánt vegyületet nyerünk.

$[\alpha]_D +10.38^\circ$ (c 0.10, MeOH).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.40 (s, 9H), 2.79 (dd, $J=12$, 3 Hz, 1H),
2.90-2.98 (m, 2H), 3.04 (dd, $J=12$, 3 Hz, 1H), 3.70-3.81 (m, 1H), 3.97 (m, 1H),
4.96-5.08 (m, 2H), 5.10 (d, $J=9$ Hz, 1H),
5.88 (d, $J=6$ Hz, 1H), 5.93 (s, 1H),
7.13-7.42 (m, 14H).

IR (CHCl_3): 3431, 3028, 3012, 2971, 1773, 1643, 1515,
1454, 1367, 1229, 1028 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 475 (M^+), 475 (100).

Elemanalízis a $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ képlet alapján:

számított: C: 73.39, H: 7.22, N: 5.99 %;

mért: C: 73.12, H: 7.48, N: 5.62 %.

D) [R-(R*,S*)]-N-terc-Butil-2-(3-amino-2-hidroxi-4-fenil-
-butil)-benzamid

41,0 g (120 mmól) az 1C) példában leírtak szerint
elkészített köztestermékből és 500 mg 10 %-os palládium/szén
katalizátorból 150 ml vízmentes etanolban szuszpenziót készítünk.
A szuszpenziót Parr készülékben rázatjuk 60 psi nyomású hidrogén-
gáz alatt. A katalizátort szűréssel eltávolítjuk, a szűrletet
csökkentett nyomáson bepárolva 31,1 g (96 %) kívánt vegyületet
kapunk halványsárga hab alakjában. A terméket további tisztítás
nélkül használjuk fel.

[α]_D +34.68° (c 1.0, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.46 (s, 9H),
2.71 (dd, J=13.7; 9.5 Hz, 1H),
2.84 (dd, J=13.3; 2.51 Hz, 1H),
2.95-3.06 (m, 2H), 3.23-3.29 (m, 1H),
3.84-3.90 (m, 1H), 6.23 (s, 1H),
7.19-7.37 (m, 12H).

IR (CHCl₃): 3440, 3382, 3007, 2970, 2934, 1643, 1516, 1454,
1367, 1213 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 341 (M⁺), 341 (100).

2. példa

A) [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[3'-N-(Benzil-oxi-
-karbonil)-amino-2'-hidroxi-4'-fenil]-butil-N-(terc-
-butil)-dekahidroizokinolin-3-karboxamid

[1R-(1R*,3S*,1'S*,4aS*,8aS*)]-1-[(1'-N-benzil-oxi-karbonil-

-amino-2'-fenil)-etil]-oxirán és dekahidroizokinolin-3-N-terc-butil-karboxamid vízmentes etanolban készült oldatát 80°C hőmérsékleten tartjuk egy éjszakán át. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk. a bepárlási maradékot "flash"-kromatográfiával tisztítjuk, a grádiens elúcióhoz metilén-kloridot használva, melyben az etil-acetát koncentrációját 10 %-ról 50 %-ra emeljük. 6,47 g (75 %) kívánt vegyületet kapunk szennyesfehér hab alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.29 (s, 9H), 1.25-2.05 (m, 2H),
2.20-2.35 (m, 2H), 2.55-2.70 (m, 11H),
2.85-3.10 (m, 3H), 3.24 (br.s, 1H),
3.82 (br.s, 1H), 3.98 (br.s, 1H),
4.99 (br.s, 2H), 5.16-5.18 (m, 1H),
5.80 (br.s, 1H), 7.05-7.38 (m, 10H).

IR (CDCl_3): 3600-3100 (br.), 3031, 2929, 1714, 1673, 1512,
1455, 1368, 1232, 1199, 1047 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 536 (M^+H), 1068 (100).

B) [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[3'-Amino-2'-hidroxi-4'-fenil]-butil-dekahidroizokinolin-3-N-terc-butil-karboxamid

6,37 g (11,91 mmól) a 2A) példában leírtak szerint előállított köztestermék és 1,2 g 10 %-os palládium/szén 200 ml vízmentes etanolban készült szuszpenzióját erőteljesen kevertetve hidrogéngáz atmoszféra alá helyezzük. 48 óra elteltével a reakciókeveréket celite rétegen átszűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. 5,09 g kívánt vegyületet

kapunk, amit további tisztítás nélkül használunk fel.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.33 (s, 9H), 1.40-1.95 (m, 10H),
2.25-2.48 (m, 2H), 2.59-2.75 (m, 3H),
2.80-3.40 (m, 7H), 3.75-3.90 (m, 1H),
6.19 (br.s, 1H), 7.18-7.35 (m, 5H).

IR (CDCl_3): 3600-3100 (br.), 2929, 2865, 1671, 1515, 1455,
1367, 1245, 1047 cm^{-1} .

MS (FD) m/e 402 (M^+ , 100).

3. példa

A) 2R-N-(Benzil-oxi-karbonil)-amino-3-naft-2-il-tio-propánsav

1,28 g (8,00 mmól) naftalin-2-tiol 30 ml tetrahidrofuránban készült oldatához nitrogéngáz alatt lassan hozzáadunk 1,77 g (8,16 mmól) 60 %-os nátrium-hidridet. 15 perces kevertetés után 20 ml tetrahidrofuránban N-(benzil-oxi-karbonil)-szerin- β -laktont adunk lassan hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten reagáltatjuk 1 órán át, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepárlási maradékot etil-acetátban oldjuk, és az oldatot 0,5 n nátrium-hidrogén-szulfát oldattal, majd telített sóoldattal mossuk. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. Ezt a maradékot "flash"-kromatográfiával tisztítjuk, 2,08 g (68 %) kívánt vegyületet nyerve halványsára szilárd anyag alakjában.

$[\alpha]_D$ -55.72° (c 1.0, MeOH).

^1H NMR (CDCl_3): δ 3.42-3.61 (br.m, 2H),
5.53-5.76 (br.s, 1H),
4.85-5.08 (br.m, 2H),
5.54-5.76 (br.s, 1H),
7.06-7.97 (m, 12H).

IR (KBr): 3348, 3048, 1746, 1715, 1674, 1560, 1550, 1269,
1200, 1060 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 381 (M^+), 381 (100).

Elemanalízis a $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$ képlet alapján:

számított: C: 66.12, H: 5.02, N: 3.67 %;

mért: C: 66.22, H: 5.04, N: 3.86 %.

B) 3R-Benzil-[2-aza-3-(naft-2-il-tio-metil)-4-oxo-5-diazo-
-pentanoát]

15,38 g (40,3 mmól) a 3A) példában leírtak szerint előállított köztestermék 230 ml etil-acetátban készült, -30°C hőmérsékletű oldatához nitrogéngáz alatt egy fecskendőn keresztül lassan hozzáadunk 5,62 ml (40,3 mmól) trietil-amint. Ezt követően 7,84 ml (60,5 mmól) izobutil-klór-formiátot adunk az oldathoz egy fecskendőn át. Egy külön edényben 10 g N-(metil)-N-(nitro)-N-(nitrozo)-guanidint adunk óvatosan 170 ml dietil-éter és 170 ml 5 n nátrium-hidroxid-oldat kétfázisú rendszeréhez, miközben erős gázfejlődést tapasztalunk. Amikor a reakció teljes, a vizes fázisról a szerves fázist kálium-hidroxidra öntjük és megszáritjuk. Ezt a diazometán-képzést és addíciót azonos mennyiségű dietil-éterrel és nátrium-hidroxiddal, valamint 30 g N-(metil)-N-(nitro)-N-(nitrozo)-guanidinnel megismételjük. A diazometán reagenst hozzáadjuk a fentiek szerint elkészített kevert anhidrid oldatához, és a reakcióelegyet -30°C -on reagál-

tatjuk 20 percen át. Amikor a reakció teljes, amit TLC-vel követünk nyomon, nitrogéngázt buborékoltatunk át az oldaton egy leolvasztott végű pasztőr pipettán keresztül. Ezzel eltávolítjuk a diazometán felesleget, majd az oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepárlási maradékot "flash"-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 10 % etil-acetátot tartalmazó metilén-kloridot használva. 13,62 g (83 %) kívánt vegyületet kapunk sárga olaj alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 3.32-3.46 (m, 2H), 4.40-4.67 (m, 1H),
5.00-5.09 (m, 2H), 5.44 (s, 1H),
5.76 (d, $J=7.8$ Hz, 1H),
7.25-7.86 (m, 12H).

C) 3R-Benzil-[2-aza-3-(naft-2-il-tio-metil)-4-oxo-5-klór-
-pentanoát]

13,62 g (33,59 mmól) a 3B) példában leírtak szerint előállított köztestermék 230 ml dietil-éterben készült, -20°C hőmérsékletű oldatán két másodpercen keresztül vízmentes hidrogén-klorid gázt nyomunk át, melynek eredményeként gázfejlődés történik. Az eljárást megismételjük vigyázva arra, hogy a hidrogén-kloridot ne alkalmazzuk feleslegben. Amikor a reakció teljes, amit TLC-vel követünk nyomon, az oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepárlási maradékot "flash"-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 10 % etil-acetátot tartalmazó metilén-kloridot használva. 12,05 g (87 %) kívánt vegyületet kapunk halvány cserbarna szilárd anyag alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 3.41 (dd, $J=12,6$ Hz, 1H),
 3.53 (dd, $J=12,6$ Hz, 1H),
 4.18 (AB q, $J=41.9$ Hz, $J=15.9$ Hz, 2H),
 4.77 (dd, $J=9, 3$ Hz, 1H),
 5.04 (AB q, $J=12$ Hz, $J=10.4$ Hz, 2H),
 5.59 (d, $J=7$ Hz, 1H),
 7.24-7.85 (komplex, 12H).
 $[\alpha]_D$ -80.00° (c 1.0, MeOH).
 IR (CHCl_3): 3426, 3031, 3012, 1717, 1502, 1340, 1230,
 1228, 1045 cm^{-1} .
 MS (FD): m/e 413 (M^+), 413 (100).

Elemenanalízis a $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{SCl}$ képlet alapján:

számított: C: 63.84, H: 4.87, N: 3.38 %;

mért: C: 64.12, H: 4.95, N: 3.54 %.

D) [3R-(3R*,4S*)]-Benzil-[2-aza-3-(naft-2-il-tio-metil)-4-hidroxi-5-klór-pentanoát]

530 mg (1,28 mmól) a 3C) példában leírtak szerint előállított köztestermék 10 ml tetrahidrofurán és 1 ml víz elegyében készült oldatához hozzáadunk 73 mg (1,92 mmól) nátrium-bórhidridet. Amikor a reakció teljes, amit TLC-vel követünk nyomon, az oldat kémhatását 10 ml ammónium-klorid telített vizes oldatával és 500 μl 5 n sósavoldattal pH 3 = értékre állítjuk be. Az így nyert oldatot kétszer metilén-kloriddal extraháljuk, az egyesített szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett

szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. Ezt a terméket radiál-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként metilén-kloridot használva. 212 mg (40 %) kívánt vegyületet kapunk cserbarna szilárd anyag alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 3.40 (s, 2H), 3.61-3.71 (m, 2H),
3.97-3.99 (m, 2H), 4.99 (s, 2H),
5.16 (br.s, 1H), 7.21-7.83 (komplex, 12H).

MS (FD): m/e 415 (M^+), 415 (100).

$[\alpha]_D$ -47.67° (c 0.86, MeOH).

IR (CHCl_3): 3630, 3412, 3011, 1720, 1502, 1236, 1044 cm^{-1} .

Elemanalízis a $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{ClS}$ képlet alapján:

számított: C: 63.53, H: 5.33, N: 3.17 %;

mért: C: 63.72, H: 5.60, N: 3.64 %.

E) [3R-(3R*,4S*)]-Benzil-[2-aza-3-oxiranyl-4-naft-2-yl-tio-butanoát]

31 mg (0,55 mmól) kálium-hidroxid 1 ml etanolban készült oldatát hozzáadjuk 190 mg (0,46 mmól) a 3D) példában leírtak szerint előállított köztestermék 6 ml etanol/etil-acetát, 1:2 arányú elegyében készült oldatához. Amikor a reakció teljes, amit TLC-vel követünk nyomon, a reakcióelegyet víz/metilén-klorid keverékéhez öntjük. A fázisokat szétválasztjuk, a szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepárlási maradékot radiál-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 10 % etil-acetátot

tartalmazó metilén-kloridot használva. 172 mg (99 %) kívánt vegyületet kapunk halvány cserbarna szilárd anyag alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.76 (br.s, 2H) 3.01 (br.s, 1H),
3.31 (d, $J=5$ Hz, 2H), 3.77 (br.s, 1H),
5.05 (s, 2H), 5.22 (d, $J=6$ Hz, 1H),
7.25-7.85 (komplex, 12H).

$[\alpha]_D$ -125.42° (c 0.59, MeOH).

MS (FD): m/e 379 (M^+), 379 (100).

IR (CHCl_3): 3640, 3022, 2976, 1720, 1502, 1235, 1045 cm^{-1} .

Elemanalízis a $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ képlet alapján:

számított: C: 69.63, H: 5.58, N: 3.69 %;

mért: C: 69.41, H: 5.53, N: 3.64 %.

F) [3R-(3R*,4R*,3'S*,4a'S*,8a'S*)]-Benzil-[[2-Aza-3-(naft-2-il-tio-metil)-4-hidroxi-5-(3'-(1''-N-(terc-butyl)-amino-1''-oxo-metil)-dekahidroizokinolin-2'-il)]-pentanoát]

165 mg (0,40 mmól) a 3E) példában leírtak szerint előállított köztesterméket és 94 mg (0,43 mmól) 3-(1-N-(terc-butyl)-amino-1-oxo-metil)-dekahidro-(2H)-izokinolint feloldunk 5 ml etanolban. Az oldatot 80°C hőmérsékleten reagáltatjuk 19 órán át, majd szobahőmérsékletre hűtjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepárlási maradékot radiál-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 10 % etil-acetátot tartalmazó metilén-kloridot használva. 103 mg (42 %) kívánt vegyületet kapunk szennyesfehér hab alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.10-1.73 (m, 20H), 2.13-2.31 (m, 2H),
 2.44-2.53 (m, 1H), 2.56-2.68 (m, 1H),
 2.86-2.97 (m, 1H), 3.52 (br.s, 2H),
 4.02 (br.s, 2H), 4.98 (s, 2H),
 5.65 (s, 1H), 5.94 (s, 1H),
 7.25-7.83 (komplex, 13H).

MS (FD): m/e 629 (M^+), 138 (100).

$[\alpha]_D$ -92.45° (c 1.06, MeOH).

IR (CHCl_3): 3429, 3010, 2929, 1713, 1670, 1514, 1455,
 1047 cm^{-1} .

Elemanalízis a $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ képlet alapján:

számított: C: 69.98, H: 7.67, N: 6.80 %;

mért: C: 69.86, H: 7.78, N: 6.58 %.

G) [2R-(2R*,3R*,3'S*,4a'S*,8a'S*)]-N-(terc-Butil)-2'-[2-
 -hidroxi-3-amino-4-(naft-2-il-tio)]-butil-dekahidro-
 izokinolin-3'-karboxamid

50 mg (0,081 mmól) a 3F) példában leírtak szerint
 előállított köztesterméket és 1 ml 38 %-os hidrogén-bromid vizes
 oldatot ecetsavban oldunk. A nyert reakcióelegyet szobahőmérsék-
 leten reagáltatjuk 1 órán át, majd csökkentett nyomáson
 bepároljuk. A bepárlási maradékot toluolban eldörzsöljük, majd
 csökkentett nyomáson bepárolva, 61 mg kívánt köztesterméket
 nyerünk. Ezt a vegyületet további tisztítás nélkül használjuk
 fel.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.14 (s, 1H), 1.17-2.07 (komplex, 15H),
 2.66-2.87 (m, 2H), 3.21-3.25 (m, 2H),
 3.75 (d, $J=12$ Hz, 1H),
 3.85 (d, $J=6$ Hz, 1H), 4.36-4.47 (m, 1H),
 6.73 (s, 1H), 7.39-7.90 (komplex, 7H).

MS (FD): 483 (M^+), 483 (100).

4. példa

A) 2R-2-N-(Benzil-oxi-karbonil)-amino-3-fenil-tio-propánsav

A kívánt vegyületet lényegében a 3A) példában leírtak szerint állítjuk elő, 13,1 ml (127 mmól) tiofenolból, 4,6 g (117 mmól) 60 %-os nátrium-hidrid-oldatból és 25,6 g (116 mmól) (L)-N-(benzil-oxi-karbonil)-szerin- β -laktonból kiindulva 450 ml tetrahidrofuranban. A nyersterméket "flash"-kromatográfiával tisztítjuk, a grádiens elúcióhoz metilén-klorid/etil-acetát, 4:1 arányú elegyét használva, melyben az ecetsav koncentrációját 0 %-ról 2 %-ra emeljük. 27,9 g (72 %) kívánt vegyületet kapunk fehér szilárd anyag alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.55-7.18 (m, 10H),
 5.55 (d, $J=7$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H),
 4.73-4.60 (m, 1H), 3.55-3.30 (m, 2H).

IR (KBr): 3304, 3035, 1687, 1532, 736 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 332, 288, 271, 181.

Elemanalízis a $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$ képlet alapján:

számított: C: 61.61, H: 5.17, N: 4.23 %;

mért: C: 61.69, H: 5.22, N: 4.47 %.

B) 3R-Benzil-[2-aza-3-fenil-tio-metil-4-oxo-5-diazo-pentanoát]

A kívánt vegyületet lényegében a 3B) példában leírtak szerint állítjuk elő, 12,1 g (37 mmól) a 4A) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 5,09 ml (37 mmól) trietil-aminből, 7,13 ml (55 mmól) izobutil-klór-formiátból, 146 mmól diazometánból kiindulva. A diazometános oldatot 100 ml dietil-éter, 150 ml 5 n nátrium-hidroxid-oldat és 21 g (146 mmól) N-(metil)-N-(nitro)-N-(nitrozo)-guanidin felhasználásával az 1B) példában leírtak szerint. A nyersterméket "flash"-kromatográfiával tisztítjuk, a grádiens elúcióhoz metilén-kloridot használva, melyben az etil-acetát koncentrációját 0 %-ról 5 %-ra emeljük. 73 %-os hozammal kapjuk meg a kívánt terméket sárga olaj alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.50-7.19 (m, 10H),
5.62 (d, $J=7$ Hz, 1H), 5.47 (br.s, 1H),
5.11 (s, 2H), 4.50-4.32 (m, 1H),
3.33 (d, $J=6$ Hz, 1H).

IR (KBr): 3012, 2115, 1720, 1501, 1367, 1228 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 356, 328, 242.

C) 3R-Benzil-[2-aza-3-fenil-tio-metil-4-oxo-5-klór-pentanoát]

A kívánt vegyületet lényegében a 3C) példában leírtak szerint állítjuk elő, 22,3 g (63 mmól) a 4B) példában leírtak

szerint előállított vegyületből és kevés mennyiségű hidrogén-klorid gázból kiindulva, 400 ml dietil-éterben. 21 g fehér szilárd anyag alakjában nyerjük a kívánt vegyületet, amit további tisztítás nélkül használunk fel.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.50-7.15 (m, 10H),
 5.56 (dd, $J=2,6.7$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H),
 4.78-4.67 (m, 1H),
 4.20 (d, $J=15.9$ Hz, 1H),
 4.12 (d, $J=15.9$ Hz, 1H),
 3.48-3.23 (m, 2H).

IR (KBr): 3349, 1732, 1684, 1515, 1266 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 363 (M^+).

Elemanalízis a $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{SCl}$ képlet alapján:

számított: C: 59.42, H: 4.99, N: 3.85 %;

mért: C: 59.57, H: 5.09, N: 4.13 %.

D) [3R-(3R*,4S*)]-Benzil-[2-aza-3-fenil-tio-metil-4-hidroxi-5-klór-pentanoát]

A kívánt vegyületet lényegében a 3D) példában leírtak szerint állítjuk elő 21 g (58 mmól) a 4C) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 2,4 g (63 mmól) nátrium-bórhidridből kiindulva 300 ml tetrahidrofuránban. A nyersterméket "flash"-kromatográfiával tisztítjuk, a grádiens elúcióhoz metilén-kloridot használva, melyben a metán koncentrációja 0 %-ról 2 %-ra emelkedik. Ezt követően a tisztítást ugyancsak "flash"-kromatográfiával folytatjuk, ahol a grádiens elúcióhoz

kloroformot használunk, melyben az etil-acetát koncentrációját 0 %-ról 2 %-ra emeljük, végül a terméket -78°C -on metilén-kloridban kristályosítjuk át. 8,3 g (39 %) kívánt vegyületet kapunk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.47-7.19 (m, 10H), 5.22-5.03 (m, 1H),
5.09 (s, 2H), 4.01-3.89 (m, 2H),
3.75-3.58 (m, 2H), 3.32 (d, $J=4$ Hz, 2H).

IR (KBr): 3321, 2951, 1688, 1542, 1246, 738 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 366 (M^+), 119.

Elemanalízis a $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{SCl}$ képlet alapján:

számított: C: 59.09, H: 5.51, N: 3.83 %;

mért: C: 59.03, H: 5.50, N: 3.96 %.

E) [3R-(3R*,4S*)]-Benzil-[2-aza-3-oxiranil-4-fenil-tio-butanoát]

A kívánt vegyületet lényegében a 3E) példában leírtak szerint állítjuk elő, 400 ml etanolban 8,3 g (23 mmól) a 4D) példában leírtak szerint előállított vegyületből és 1,4 g (25 mmól) kálium-hidroxidból kiindulva. A nyersterméket "flash"-kromatográfiával tisztítjuk, a gárádiens elúcióhoz metilén-kloridot használva, melyben az etil-acetát koncentrációja 0 %-ról 2 %-ra emelkedik. 6,4 g (85 %) kívánt vegyületet nyerünk fehér szilárd anyag alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.45-7.15 (m, 10 H), 5.12 (s, 1H),
5.08 (s, 2H), 3.77-3.62 (m, 1H),
3.21 (d, $J=6$ Hz, 2H), 2.99 (m, 1H),
2.77 (m, 2H).

IR (KBr): 3303, 3067, 1694, 1538, 1257, 741 cm^{-1} .

MS (FD) m/e 329.

Elemanalízis a $C_{32}H_{45}N_3O_4S$ képlet alapján:

számított: C: 65.63, H: 5.81, N: 4.25 %;

mért: C: 65.48, H: 5.82, N: 4.29 %.

F) [3R-(3R*,4R*,3'S*,4a'S*,8a'S*)]-Benzil-[[2-aza-3-fenil-tio-
-metil-4-hidroxi-5-(3'-(1''-N-(terc-butyl)-amino-1''-oxo-
-metil)-dekahidroizokinolin-2'-il)]-pentanoát]

A kívánt vegyületet lényegében a 3F) példában leírtak szerint állítjuk elő, 300 ml etanolban 6,3 g (19 mmól) a 4E) példában leírtak szerint előállított vegyületből és 5 g (21 mmól) 3-[N-(terc-butyl)-amino-karbonil]-dekahidro-(2H)-izokinolinból kiindulva. A nyersterméket "flash"-kromatográfiával tisztítjuk, a gradiens elúcióhoz metilén-kloridot használva, melyben az etil-acetát koncentrációját 0 %-ról 20 %-ra emeljük. 4,3 g (40 %) kívánt vegyületet kapunk fehér szilárd anyag alakjában.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.41-7.11 (m, 10H),
5.90 (d, J=5 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H),
5.05 (d, J=4 Hz, 2H), 4.08-3.90 (m, 2H),
3.40 (d, J= 6, 2H), 3.05 (s, 1H),
2.95-2.85 (m, 1H), 2.62-2.45 (m, 2H),
2.28-2.15 (m, 2H), 2.05-1.88 (m, 2H),
1.78-1.10 (m, 7H), 1.29 (s, 9H).

IR(KBr): 3330, 2925, 2862, 1706, 1661, 1520, 1454, 1246,
738, 694 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 568 (M^+), 467.

Elemanalízis a $C_{32}H_{45}N_3O_4S$ képlet alapján:

számított: C: 67.69, H: 7.99, N: 7.40 %;

mért: C: 67.64, H: 8.20, N: 7.45 %.

G) [2R-(2R*,3R*,3'S*,4a'S*,8a'S*)]-N-(terc-Butil)-2'-[2-hidroxi-3-amino-4-fenil-tio]-butil-dekahidroizokinolin-3'-karboxamid]

A kívánt vegyületet lényegében a 3G) példában leírtak szerint állítjuk elő 1 g (1,8 mmól) a 4F) példában leírtak szerint előállított vegyületből és 40 ml 30 %-os bróm-hidrogén-sav ecetsavas oldatából kiindulva, azzal a különbséggel, hogy a nyersterméket 30 ml metanolban oldjuk. Ehhez az oldathoz hozzáadunk 2 ml dietil-amint és 2 ml ammónium-hidroxid tömény oldatát, majd a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk. A nyert bepárlási maradékot vízben és etil-acetátban oldjuk, a fázisokat szétválasztjuk és a szerves fázist nátrium-hidrogén-karbonát vizes oldatával, majd sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepárlási maradékot "flash"-kromatográfiával tisztítjuk, a gradiens elúcióhoz 1000 ml-enként 3 csepp ammónium-hidroxidot tartalmazó kloroformot használva, melyben a metanol koncentrációját 0 %-ról 10 %-ra emeljük. 0,54 g (71 %) kívánt vegyületet kapunk fehér hab alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.41-7.16 (m, 5H), 6.07 (s, 1H),
3.78-3.70 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H),
3.03-2.84 (m, 3H), 2.38-2.20 (m, 3H),
2.00-1.05 (m, 12H), 1.33 (s, 9H).
IR (KBr): 2924, 2862, 1660, 1517, 1454, 1439, 737,
691 cm^{-1} .
MS (FD): m/e 434 (M^+), 293.

5. példa

A) Pirazin-2-N-(terc-butyl)-karboxamid

50 g (0,403 mól) pirazin-2-karbonsav 600 ml tetrahidrofuran és 100 ml dimetil-formamid elegyében készült szuszpenziójához hozzáadunk 65,9 g (0,407 mól) karbonil-diimidazolt. A reakcióelegyet 50°C hőmérsékleten reagáltatjuk, amíg a gázfejlődés meg nem szűnik. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, és 73,5 g (1,00 mól) terc-butyl-amint adunk lassan hozzá. A reakcióelegyet 30 percen át reagáltatjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot 500 ml metilén-kloridban felvesszük és az oldatot vízzel, sósavas oldattal (pH 2), nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával, vízzel, 1M kálium-hidroxid-oldattal és végül sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. 68,5 g (95 %) kívánt terméket kapunk fehér szilárd anyag alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.51 (s, 9H), 7.73 (br.s, 1H),
8.49 (m, 1H), 8.72 (m, 1H), 9.38 (s, 1H).

B) (+/-)-Piperazin-2-N-(terc-butyl)-karboxamid

68,5 g (0,382 mól) az 5A) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 70 g (0,308 mól) platina-oxidból 186 ml etanolban készült reakcióelegyet 60 psi nyomású hidrogéngázban reagáltatunk egy éjszakán át 40°C hőmérsékleten. A reakciókeveréket megszűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. 65 g (95 %) kívánt vegyületet kapunk fehér szilárd anyag alakjában.

MS (FD): m/e 185 (M^+ , 100).

C) (+/-)-4-(Pirid-3'-il-metil)-piperazin-2-N-(terc-butyl)-
-karboxamid

5,0 g (0,027 mól) az 5B) példában leírtak szerint előállított vegyület 160 ml víz/acetonitril, 1:1 arányú elegyében készült oldatához hozzáadunk 18,65 g (0,135 mól) kálium-karbonátot. A reakcióelegyet erőteljesen kevertetjük, mialatt 4,43 g (0,027 mól) 3-klór-metil-piridin-hidrokloridot adunk hozzá, majd egy éjszakán át reagáltatjuk. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot 20 % izopropanolt tartalmazó kloroformban eldörzsöljük, majd vízzel és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A bepárlási maradékot "flash"-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 1 % ammónium-hidroxidot tartalmazó metilén-kloridot

használva, melyben 5 % metanol van. 1,34 g (18 %) kívánt vegyületet kapunk tiszta sárga olaj alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.10 (s, 9H), 1.89-2.01 (m, 2H),
2.35 (m, 1H), 2.57-2.74 (m, 4H),
3.09 (m, 1H), 3.27 (s, 2H),
6.71 (br.s, 1H), 7.03 (m, 1H),
7.44 (m, 1H) 8.26 (m, 2H).

IR (KBr): 3691, 3611, 3366, 2974, 1666, 1602, 1521,
1479, 1456, 1427, 1393, 1366, 1324, 1139,
1047, 839 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 276 (M^+ , 100).

D) [2S-(2R*,2'S*,3'R*)]-1-[2-Hidroxi-3'-(N-benzil-oxi-
-karbonil)-amino-4'-fenil-butyl]-4-(pirid-3''-il-metil)-
-piperazin-2-N-(terc-butyl)-karboxamid

0,377 g (1,27 mmól) [1S-(1R*,1'R*)]-1-[(1'-N-benzil-oxi-
-karbonil)-amino-2'-fenil)-etil]-oxirán és 0,350 g (1,27 mmól) az
5C) példában leírtak szerint előállított vegyület 12 ml izopro-
panolban készült oldatát 45°C-on reagáltatjuk 48 órán át. A
reakcióelegyet lehűtjük, csökkentett nyomáson bepároljuk. A
nyersterméket radiál-kromatográfiával tisztítjuk, melyhez 6 mm-es
lemezt, a grádiens elúcióhoz metilén-kloridot használunk, melyben
az izopropanol koncentrációt 5 %-ról 1. %-ra emeljük. 120 mg A-
-izomert és 68 mg B-izomert nyerünk (összesen 26 %).

A-izomer:

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.33 (s, 9H), 2.26-2.89 (m, 13H),
3.29 (m, 1H), 3.45 (s, 2H),
3.79-3.95 (m, 3H), 4.73 (br.s, 1H),
4.97 (br.s, 2H), 5.20 (m, 1H),
7.14-7.29 (m, 6H) 7.57 (m, 1H),
7.82 (br.s, 1H), 8.53 (m, 2H).

IR (KBr): 3692, 3434, 2970, 2829, 1714, 1661, 1604,
1579, 1512, 1455, 1427, 1393, 1365, 1231,
1149, 1029, 909 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 573 (M^+ , 100).

E) [2S-(2R*,2'S*,3'R*)]-1-[2'-Hidroxi-3'-amino-4'-fenil]-
-butil-4-(pirid-3''-il-metil)-piperazin-2-N-(terc-butyl)-
-karboxamid

0,062 g (0,11 mmól) az 5D) példában leírtak szerint előállított vegyületet (A-izomer) 1,5 ml 30 %-os bróm-hidrogénsav ecetsavas oldatában oldjuk. A reakcióelegyet betöményítjük, toluollal háromszor azeotróp desztillációnak vetjük alá, a maradékot 1 ml dietil-amint és 1 ml ammónium-hidroxid-oldatot tartalmazó metanolban oldjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A nyersterméket radiál-kromatográfiával tisztítjuk 2 mm-es lemezen, a grádiens elúcióhoz 1 % ammónium-hidroxidot tartalmazó metilén-kloridot használva, melyben a metanol koncentrációt 15 %-ról 25 %-ra emeljük. 13 mg (28 %) kívánt vegyületet kapunk fehér szilárd anyag alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.33 (s, 9H), 2.36-3.21 (m, 15H),
 3.47 (d, 2H), 3.75 (m, 1H),
 7.19-7.30 (m, 6H) 7.57 (m, 2H),
 8.52 (m, 2H).

MS (FD): m/e 440 (M^+ , 100).

6.példa

A) [2S-(2R*,2'S*,3'S*)]-1-[3'-N-(Benzil-oxi-karbonil)-amino-2'-
 -hidroxi-4'-fenil-tio-butyl]-4-[pirid-3''-il-metil]-pipera-
 zin-2-N-terc-butyl-karboxamid (B-izomer)

 596 mg (1,81 mmól) [1S-(1R*,1'S*)]-1-[1'-N-(benzil-oxi-kar-
 bonil)-amino-2'-(fenil-tio)-etil]-oxiránt és 500 mg (1,81 mmól)
 az 5C) példában leírtak szerint előállított vegyületet 15 ml
 izopropanolban oldunk és 43°C-on tartjuk 48 órán át. A reakció
 előrehaladtát TLC-vel követjük nyomon (eluens: 1 % ammónium-
 -hidroxidot tartalmazó metilén-kloridban 10 % izopropanol; A-
 -izomer $R_f = 0,7$; B-izomer $R_f = 0,6$). Amikor a reakció teljes, a
 reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk. A nyersterméket
 radiál-kromatográfiával tisztítjuk 6 mm-es lemezen, a grádiens
 elúcióhoz 1 % ammónium-hidroxidot tartalmazó metilén-kloridot
 használva, melyben az izopropanol koncentrációját 5 %-ról 15 %-ra
 emeljük. 200 mg A-izomert kapunk halvány cserbarna hab alakjában,
 és 119 mg B-izomert szennyesfehér hab alakjában.

A-izomer (18 %)

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.31 (s, 9H), 2.25-2.62 (m, 7H),
 2.78-2.95 (m, 2H), 2.98-3.08 (m, 1H),
 3.10-3.25 (m, 2H), 3.40-3.55 (m, 2H),
 3.72-3.85 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 1H),
 5.05 (s, 2H), 7.01 (br.s, 1H),
 7.10-7.40 (m, 11H),
 7.62 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.49 (s, 2H).

MS (FD): m/e 606 (M^+ , 100).

Elemanalízis a $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ képlet alapján:

számított: C: 65.42, H: 7.15, N: 11.56 %;

mért: C: 65.38, H: 7.27, N: 11.36 %.

B-izomer (11 %)

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.33 (s, 9H), 2.25-2.85 (m, 8H),
 3.20-3.32 (m, 3H), 3.47 (s, 2H),
 3.78-3.95 (m, 2H), 5.06 (s, 2H),
 5.30-5.38 (m, 1H),
 7.10-7.42 (m, 12H),
 7.55-7.85 (m, 2H), 8.50-8.60 (m, 2H).

MS (FD): m/e 606 (M), 497 (100).

HR MS(FAB) a $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ képlet alapján:

számított: 606.3114;

mért: 606.3141.

B) [2S-(2R*,2'S*,3'S*)]-1-[2'-Hidroxi-3'-amino-4'-fenil-tio-
 -butil]-4-[pirid-3''-il-metil]-piperazin-2-N-terc-butyl-
 -karboxamid

 110 mg (0,18 mmól) a 6A) példában leírtak szerint előállí-

tott B-izomert feloldunk 5 ml 30 %-os bróm-hidrogénsav ecetsavas oldatában. Az oldatot szobahőmérsékleten kevertetjük 1 órán át, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 4 ml ammónium-hidroxid-oldatban oldjuk fel. Az oldatot négyszer 10 ml 10 %-os izopropanolt tartalmazó kloroformmal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A nyersterméket radiál-kromatográfiával tisztítjuk 2 mm-es lemezen, a grádiens elúcióhoz 1 % ammónium-hidroxidot tartalmazó metilén-kloridot használunk, melyben a metanol koncentrációját 10 %-ról 30 %-ra emeljük. 65 mg (72 %) kívánt vegyületet kapunk halványsárga hab alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.25 (s, 9H), 2.25-2.78 (m, 7H),
3.00-3.32 (m, 4H), 3.47 (s, 2H),
3.60-3.75 (m, 1H), 4.18-4.35 (m, 1H),
6.90-7.65 (m, 9H), 8.40-8.60 (m, 2H).

MS (FD): m/e 473 (M^+ , 100).

7. példa

3-Metoxi-karbonil-4-metil-benzoát-pentafluor-fenil-észter

1,0 g (5,15 mmól) 3-metoxi-karbonil-4-metil-benzoésav és 1,9 g (10,3 mmól) pentafluor-fenol 15 ml metilén-kloridban készült oldatához hozzáadunk 2,0 g (10,30 mmól) EDC-t. A reakcióelegyet 4 órán át reagáltatjuk, majd metilén-kloriddal meghígítjuk. Az oldatot négyszer mossuk 1M kálium-karbonát-oldattal, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk, elu-

ensként 50 % hexánt tartalmazó etil-acetátot használva. 1,80 g (97 %) kívánt vegyületet kapunk fehér szilárd anyag alakjában.

8. példa

A) N-[(1'-Oxo-1'-(3''-jód-4''-metil)-fenil)-metil]-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin

5,00 g (19,1 mmól) 3-jód-4-metil-benzoészav és 3,40 g (21,0 mmól) 1,1-karbonil-diimidazol 80 ml tetrahydrofuranban készült oldatához hidrogéngáz alatt fecskendőn át hozzáadunk 2,7 ml (21,0 mmól) 1,2,3,4-tetrahydroizokinolint. A reakcióelegyet két órán át hagyjuk reagálni, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A bepárlási maradékot 100 ml etil-acetátban oldjuk, az oldatot nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával, majd sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A nyert halványsárga olajos anyagot "flash"-kromatográfiával tisztítjuk, a gradiens elúcióhoz etil-acetátot használva, melyben a hexán koncentrációját 14 %-ról 20 %-ra emeljük. 6,92 g (96 %) kívánt vegyületet kapunk tiszta olaj alakjában, ami állás közben megszilárdul.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.46 (s, 3H), 2.90 (br.s, 2H),
3.65 (br.s, 1H), 3.95 (br.s, 1H),
4.85 (br.s, 1H), 7.17-7.34 (m, 6H),
7.90 (s, 1H).

IR (CDCl_3): 3010, 1624, 1586, 1547, 1497, 1370, 1300,
1253, 1108, 1050, 1035, 831 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 377 (M^+ , 100).

Elemanalízis a $C_{17}H_{16}NOI$ képlet alapján:

számított: C: 54.13, H: 4.28, N: 3.71, I: 33.64 %;

mért: C: 53.89, H: 4.24, N: 3.61, I: 33.52 %.

B) N-[1'-Oxo-1'-(3''-metoxi-karbonil-4''-metil)-fenil]-metil-
-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin

6,35 g (16,8 mmól) a 8A) példában leírtak szerint előállított vegyület, 3,35 ml (16,8 mmól) diciklohexil-amin és 1,18 g (1,68 mmól) bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)-klorid 150 ml vízmentes metanolban készült oldatát szén-monoxid gáz alatt erőteljesen kevertetjük. Amikor a reakció teljes, amit TLC-vel követünk nyomon, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A bepárlási maradékot 200 ml etil-acetátban oldjuk, a nyert keveréket celite rétegen átszűrve eltávolítjuk az oldhatatlan szerves sót. A szűrletet nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával, majd sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A kapott nyersterméket "flash"-kromatográfiával tisztítjuk, a grádiens elúcióhoz hexánt használva, melyben az etil-acetát koncentrációját 14 %-ról 20 %-ra emeljük. 4,54 g (87 %) kívánt vegyületet kapunk tiszta olaj alakjában.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 2.64 (s, 3H), 2.90 (br.s, 2H),
3.89 (s, 3H), 3.98 (br.s, 1H),
4.59 (br.s, 1H), 4.87 (br.s, 1H),
7.05-7.51 (m, 6H), 8.03 (s, 1H).

IR (CDCl₃) 3010, 1722, 1626, 1584, 1497, 1436, 1306, 1268,
1236, 1210, 1149, 1109, 1085 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 309 (M⁺, 100).

Elemanalízis a C₁₉H₁₉NO₃ képlet alapján:

számított: C: 73.77, H: 6.19, N: 4.53 %;

mért: C: 73.95, H: 6.43, N: 4.57 %.

C) N-[1'-Oxo-1'-(3''-karboxi-4''-metil)-fenil]-metil-1,2,3,4-
-tetrahydroizokinolin

4,25 g (13,8 mmól) a 8B) példában leírtak szerint előállított vegyület 200 ml tetrahidrofuran/víz, 3:1 arányú elegyében készült oldatához hozzáadunk 661 mg (27,6 mmól) lítium-hidroxidot. A reakcióelegyet 24 órán át hagyjuk reagálni, majd csökkentett nyomáson betöményítjük, és 1 n sósav cseppenkénti hozzáadásával pH = 2-3 értékre savanyítjuk. A kicsapódó nyers termék szuszpenziójához 75 ml etil-acetátot adunk és a fázisokat ezután elválasztjuk. A vizes fázist etil-acetáttal kétszer extraháljuk, és az egyesített szerves fázist sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepárlási maradékot szilikagélen szűrjük át és 15 % metanolt tartalmazó metilén-kloriddal eluálunk. 4,05 g kívánt vegyületet kapunk szennyesfehér hab alakjában.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.68 (s, 3H), 2.92 (br.s, 2H),
3.67 (br.s, 1H), 4.00 (br.s, 1H),
4.62 (br.s, 1H), 4.91 (br.s, 1H),
7.18-7.58 (m, 6H),
8.17 (s, 1H).

IR (CDCl₃): 3500-2500 (br.), 1699, 1625, 1584, 1498, 1445,
1371, 1301, 1237, 1202, 1167, 1060, 981, 934,
838 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 295 (M⁺, 100).

Elemenálízis a C₁₈H₁₇NO₃ képlet alapján:

számított: C: 73.20, H: 5.80, N: 4.74 %;

mért: C: 73.14, H: 5.90, N: 4.44 %.

D) [3'''S-(3'''R*,4'''S*)]-N-[1'-Oxo-1'-(3'''-[1'''-oxo-2'''-
-aza-3'''-fenil-metil-4'''-hidroxi-5'''-(2'''-N-terc-
-butil-karbamido)-fenil]-pencil-4'''-metil)-fenil]-metil-
-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin

59 mg (0,2 mmól) a 8C) példában leírtak szerint előállított
vegyület, 48 mg (0,2 mmól) az 1D) példában leírtak szerint
előállított köztestermék és 27 mg (0,2 mmól) 1-hidroxi-benzo-
-triazol-hidrát (HOBT.H₂O) 4 ml vízmentes tetrahidrofuránban
készült -10°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 41,3 mg (0,2
mmól) 1,3-diciklohexil-karbodiimidet (DCC). 10 perc elmúltával a
reakcióelegy hőmérsékletét szobahőmérsékletűre emeljük és hagyjuk
reagálni egy éjszakán át. A reakcióelegyet 50 ml etil-acetáttal
meghígítjuk, celite rétegen átszűrjük, és a szűrletet vízzel,
nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával és végül telített
sóoldattal mossuk. Miután nátrium-szulfát felett megszáritottuk,
a reakcióelegyet megsűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A
nyersterméket radiál-kromatográfiával tisztítjuk 1 mm-es lemezen,

eluensként metilén-klorid/etil-acetát, 3:2 arányú elegyét használva. 30,2 mg (24 %) kívánt vegyületet kapunk fehér hab alakjában.

$[\alpha]_D -0.99^\circ$ ($c=1.014$, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.45 (s, 9H), 2.21 (s, 3H),
2.78-3.20 (m, 7H), 3.53 (br.s, 1H),
3.89-3.95 (m, 2H), 4.55-4.62 (m, 2H),
4.85 (br.s, 1H), 5.92 (s, 1H),
6.27 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.09-7.43 (m, 16H).

IR (CDCl_3): 3428, 3500-3100 (br.), 3010, 1644, 1514, 1455,
1395, 1368, 1300, 1237, 1223, 1210 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 618 (M^+ , 100).

Elemanalízis a $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_4$ képlet alapján:

számított: C: 75.82, H: 7.02, N: 6.80 %;

mért: C: 75.60, H: 6.89, N: 6.87 %.

9. példa

A) 5-Metil-3-metoxi-karbonil-benzoészav

23,93 g (131 mmól) 5-metil-izoftálsavat és 18,2 ml (137 mmól) N,N-dimetil-formamid-dimetil-acetált 200 ml metilén-kloridban oldunk és az oldatot visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, és így reagáltatunk 2 órán át. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, a monoacidot elválasztjuk a diacidtól "flash"-kromatográfia alkalmazásával, eluensként 7 % metanolt tartalmazó metilén-kloridot használva. R_f (monoacid) = 0,5; R_f (diacid) = 0,1-0,3. A monoacidot tartalmazó frakciókat egyesítjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepárlási ma-

radékot 200 ml etil-acetátban oldjuk, és kétszer 150 ml 1M kálium-karbonát-oldattal extraháljuk. Az egyesített vizes extraktumot 1 n sósavval pH 2 értékre savanyítjuk, és a nyert oldatot háromszor 150 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepárolva fehér szilárd anyagot kapunk. Ezt a terméket etil-acetát/hexán elegyében átkristályosítva tisztítjuk, 6,65 g (26 %) kívánt vegyületet kapunk kis, fehér tűalakú kristályok alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.47 (s, 3H), 3.95 (s, 3H),

8.10 (br.s, 2H), 8.57 (s, 1H).

IR (CDCl_3): 3400-2200 (br.), 1721, 1606, 1441, 1272, 1214,

1129, 985, 757, 703, 584, 475 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 194 (M^+ , 100).

Elemenálízis a $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4$ képlet alapján:

számított: C: 61.85, H: 5.19 %,

mért: C: 61.83, H: 5.31 %.

B) N-[1'-Oxo-1'-(3''-metoxi-karbonil-5''-metil)-fenil]-metil-
-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin

A kívánt vegyületet lényegében a 8A) példában leírtak szerint állítjuk elő, 1,0 g (5,15 mmól) a 10A) példában leírtak szerint előállított köztestermékből, 0,88 g (5,40 mmól) 1,1-karbonil-diimidazolból és 0,68 ml (5,40 mmól) 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolinból kiindulva 10 ml vízmentes tetrahidrofuránban. A

nyersterméket "flash"-kromatográfiával tisztítjuk, a grádiens elúcióhoz hexánt használva, melyben az etil-acetát koncentrációját 30 %-ról 45 %-ra emeljük. 1,48 g (93 %) kívánt vegyületet kapunk tiszta olaj alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.43 (s, 3H), 2.90-3.10 (m, 2H),
3.62 (br.s, 1H), 3.91 (s, 3H),
4.01 (br.s, 1H), 4.56 (br.s, 1H),
4.89 (br.s, 1H), 7.10-7.30 (m, 4H),
7.47 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H).

IR (CDCl_3): 3025, 3010, 1723, 1627, 1441, 1317, 1294,
1238 cm^{-1} .

MS (FD) m/e 309 (M^+ , 100).

Elemanalízis a $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ képlet alapján:

számított: C: 73.77, H: 6.19, N: 4.53 %;

mért: C: 73.55, H: 6.19, N: 4.55 %.

C) N-[1'-Oxo-1'-(3''-karboxi-5''-metil)-fenil]-metil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin

A kívánt vegyületet lényegében a 8C) példában leírtak szerint állítjuk elő, tetrahidrofurán/víz, 3:1 arányú elegyében 304 mg (12,7 mmól) lítium-hidroxidból és 1,31 g (4,23 mmól) a 10D) példában leírtak szerint előállított köztestermékből kiindulva. A nyersterméket etil-acetátban való átkristályosítással tisztítjuk, 1,03 g (90 %) kívánt vegyületet nyerve fehér szilárd anyag alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.37 (s, 3H), 2.81 (br.s, 2H),
 3.52 (br.s, 1H), 3.81 (br.s, 1H),
 4.55 (br.s, 1H), 4.74 (br.s, 1H),
 6.95-7.30 (m, 4H), 7.48 (s, 1H),
 7.81 (s, 1H).

IR (KBr): 3600-2200 (br), 1715, 1577, 1485, 1438, 1280,
 1208, 933, 885, 837, 778, 765, 748, 680, 635 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 295 (M^+), 591 (100).

Elemanalízis a $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ képlet alapján:

számított: C: 73.20, H: 5.80, N: 4.74 %;

mért: C: 73.21, H: 5.92, N: 4.77 %.

D) $[\text{3''''S}-(\text{3''''R}^*, \text{4''''S}^*)]-\text{N}-(\text{1''-Oxo-1''}-(\text{3''}-(\text{1''''-oxo-2''''}-$
 $-\text{aza-3''''-fenil-metil-4''''-hidroxi-5''''}-(\text{2''''-N-terc-}$
 $-\text{butil-karbamido)-fenil}]-\text{pentil-5''-metil)-fenil}]-\text{metil-}$
 $-\text{1,2,3,4-tetrahidroizokinolin}$

A kívánt vegyületet lényegében a 8D) példában leírtak szerint állítjuk elő, 0,5 ml dimetil-formamidot tartalmazó 10 ml vízmentes tetrahidrofuranban 439 mg (1,69 mmól) DCC, 229 mg (1,69 mmól) HOBT. H_2O -ból, 500 mg (1,69 mmól) a 10C) példában leírtak szerint előállított köztestermékből és 349 mg (1,22 mmól) az 1D) példában leírtak szerint előállított köztestermékből kiindulva. A nyersterméket rotari-kromatográfiával tisztítjuk 6 mm-es lemezen, a grádiens elúcióhoz hexánt használva, melyben az etil-acetát koncentrációját 30 %-ról 50 %-ra emeljük. 740 mg (71 %) kívánt vegyületet kapunk fehér hab alakjában.

$[\alpha]_D -18.73^\circ$ ($c=1.004$, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.42 (s, 9H), 2.35 (s, 3H),
2.78-3.05 (m, 5H), 3.54 (br.s, 1H),
3.90-4.06 (m, 1H), 4.48-4.55 (m, 2H),
4.84 (br.s, 1H), 5.94-5.99 (m, 2H),
6.86 (br.s, 1H), 7.12-7.55 (m, 15H).

IR (CDCl_3): 3600-3100 (br.), 3028, 3008, 1642, 1600, 1515,
1455, 1369, 1233, 1050 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 618 (M^+ , 100).

Elemanalízis a $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_4$ képlet alapján:

számított: C: 75.82, H: 7.02, N: 6.80 %,

mért: C: 76.04, H: 7.01, N: 6.92 %.

10. példa

A) N-[1'-Oxo-1'-(3''-jód-2''-metil)-fenil]-metil-1,2,3,4-
-tetrahydroizokinolin

A kívánt vegyületet lényegében a 8A) példában leírtak szerint állítjuk elő, 80 ml vízmentes tetrahydrofuránban 4,93 g (18,82 mmól) 3-jód-2-metil-benzoesavból, 3,36 g (20,70 mmól) 1,1-karbonil-diimidazolból és 2,6 ml (20,2 mmól) 1,2,3,4-tetrahydroizokinolinból kiindulva. A nyersterméket "flash"-kromatográfiával tisztítjuk, a gradiens elúcióhoz etil-acetátot használva, melyben a hexán koncentrációját 14 %-ról 50 %-ra emeljük. 6,87 g (97 %) kívánt vegyületet kapunk halványsárga olaj alakjában, ami állás közben megszilárdul.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.31, 2.40 (2s, 3H (rotamerek)),
 2.70-3.05 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 1H),
 4.95-4.20 (m, 1H), 4.32-4.42 (m, 1H),
 4.94 (dd, $J=35.6$; 17.3 Hz, 1H),
 6.80-7.40 (m, 6H), 7.87 (d, $J=7.8$ Hz, 1H).

IR (CDCl_3): 3011, 1626, 1586, 1431, 1338, 1299, 1259,
 1200, 1157, 1102, 1048, 1003, 932, 910 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 377 (M^+ , 100).

Elemanalízis a $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NOI}$ képlet alapján:

számított: C: 54.13, H: 4.54, N: 3.71 %;

mért: C: 54.35, H: 4.15, N: 3.55 %.

B) N-[1'-Oxo-1'-(3''-metoxi-karbonil-2''-metil)-fenil]-metil-
 -1,2,3,4-tetrahidroizokinolin

A kívánt vegyületet lényegében a 8B) példában leírtak szerint állítjuk elő, 230 ml vízmentes metanolban 6,77 g (17,9 mmól) a 10A) példában leírtak szerint előállított köztestermékből, 3,6 ml (17,9 mmól) diciklohexil-aminból és 490 mg (0,70 mmól) bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)-kloridból kiindulva szén-monoxid gáz légtér alatt. A nyersterméket "flash"-kromatográfiával tisztítjuk, a grádiens elúcióhoz hexánt használva, melyben az etil-acetát koncentrációját 14 %-ról 25 %-ra emeljük. 3,15 g (57 %) kívánt vegyületet kapunk halványsárga olaj alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.44, 2.52 (2s, 3H (rotamerek)),
 2.75-2.85 (m, 1H), 2.97-3.01 (m, 1H),
 3.41-3.44 (m, 1H), 3.90 (s, 3H),
 3.92-4.13 (m, 1H), 4.25-4.40 (m, 1H),

4.96 (dd, $J=40.1$; 17.4 Hz, 1H),

6.85 (d, $J=7.3$ Hz, 0.5H),

7.10-7.36 (m, 4.5H), 7.88-7.91 (m, 1H).

IR (CDCl₃): 1723, 1626.

MS (FD): m/e 309 (M^+ , 100).

C) N-[1'-Oxo-1'-(3''-karboxi-2''-metil)-fenil]-metil-1,2,3,4-
-tetrahydroizokinolin

A kívánt vegyületet lényegében a 8C) példában leírtak szerint állítjuk elő, 200 ml tetrahydrofurán/víz, 3:1 arányú elegyében, 464 mg (19,4 mmól) lítium-hidroxidból és 2,99 g (9,68 mmól) a 10B) példában leírtak szerint előállított köztestermékből kiindulva. A nyersterméket "flash"-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként etil-acetát/metilén-klorid, 1:1 arányú elegyét használva, mely 1 % ecetsavat tartalmaz. 2,79 g (98 %) kívánt vegyületet kapunk halványbarna hab alakjában.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.50, 2.58 (2s, 3H (rotamerok),

2.76-2.81 (m, 1H),

3.01 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 3.43-3.47 (m, 1H),

3.99-4.08 (m, 1H), 4.30-4.01 (m, 1H),

4.98 (dd, $J=38.7$; 17.4 Hz, 1H),

6.87 (d, $J=7.2$ Hz, 0.5H),

7.11-7.43 (m, 4.5H), 8.04-8.07 (m, 1H).

IR (CDCl₃): 3600-2400 (br.), 1700, 1626, 1478, 1257, 1222,

1160, 1039 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 295 (M^+ , 100).

Elemanalízis a C₁₈H₁₇NO₃ képlet alapján:

számított: C: 73.20, H: 5.80, N: 4.74 %;

mért: C: 73.45, H: 5.66, N: 4.80 %.

D) [3'''S-(3'''R*,4'''S*)]-N-[1'-Oxo-1'-(3'''-[1'''-oxo-2'''-
-aza-3'''-fenil-metil-4'''-hidroxi-5'''-(2'''-N-terc-
-butil-karbamido)-fenil]-pentil-2''-metil)-fenil]-metil-
-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin

A kívánt vegyületet lényegében a 8D) példában leírtak szerint állítjuk elő, 10 ml vízmentes tetrahidrofuránban, 176 mg (0,85 mmól) DCC, 250 mg (0,85 mmól) a 10C) példában leírtak szerint előállított köztestermékből, 290 mg (1,01 mmól) az 1D) példában leírtak szerint előállított köztestermékből, és 115 mg (0,85 mmól) HOBT.H₂O-ból kiindulva. A nyersterméket rotari-kromatográfiával tisztítjuk 4 mm-es lemezen, a grádiens elúcióhoz metilén-kloridot használva, melyben az etil-acetát koncentrációját 30 %-ról 60 %-ra emeljük. 373 mg (71 %) kívánt vegyületet kapunk fehér hab alakjában.

[α]_D -13.34° (c=1.004, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.46 (s, 9H), 1.91, 1.97, 2.11,
2.20 (4s, 3H (rotamerek), 2.72 (br.s, 1H),
2.86-3.20 (m, 6H), 3.39 (br.s, 1H),
3.80-4.01 (m, 2H), 4.28 (m, 1H),
4.59 (br.s, 1H), 4.78 (d, J=17.2 Hz, 1H),
4.99 (d, J=17.6 Hz, 1H), 6.04 (br.s, 1H),
6.33 (br.s, 1H), 6.86-7.41 (m, 16H).

IR (CDCl₃): 3600-3100 (br.), 3009, 1642, 1514, 1455, 1369,
1300 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 618 (M⁺), 220 (100).

Elemanalízis a $C_{39}H_{43}N_3O_4$ képlet alapján:

számított: C: 75.82, H: 7.02, N: 6.80 %;

mért: C: 75.53, H: 7.03, N: 6.71 %.

11. példa

A) N-[1'-Oxo-1'-(3''-jód-4''-etil)-fenil]-metil-1,2,3,4-
-tetrahydroizokinolin

A kívánt vegyületet lényegében a 8A) példában leírtak szerint állítjuk elő, 70 ml vízmentes tetrahydrofuránban 4,74 g (17,17 mmóló 4-etil-3-jód-benzoesavból, 2,80 g (17,17 mmól) 1,1-karbonil-diimidazolból, és 2,2 ml (17,17 mmól) 1,2,3,4-tetrahydroizokinolinból kiindulva nitrogéngáz légtér alatt. A nyers-terméket "flash"-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 14 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 4,40 g (65 %) kívánt vegyületet kapunk halványsárga olaj alakjában, ami állás közben megszilárdul.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.22 (t, $J=7.5$ Hz, 3H),
2.76 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.90 (br.s, 2H),
3.59-4.05 (m, 2H), 4.50-4.95 (m, 2H),
6.90-7.38 (m, 6H), 7.90 (s, 1H).

IR ($CDCl_3$): 3010, 2974, 1624, 1586, 1545, 1498, 1434,
1299, 1253, 1220, 1034, 840 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 391 (M^+ , 100).

Elemanalízis a $C_{18}H_{18}NOI$ képlet alapján:

számított: C: 55.26, H: 4.64, N: 3.58, I: 32.44 %;

mért: C: 54.96, H: 4.71, N: 3.67, I: 32.48 %.

B) N-[1'-Oxo-1'-(3''-metoxi-karbonil-4''-etil)-fenil]-metil-
-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin

A kívánt vegyületet lényegében a 8B) példában leírtak szerint előállítjuk elő, 200 ml vízmentes metanolban 4,13 g (10,56 mmól) a 10A) példában leírtak szerint előállított köztes-termékből, 2,2 ml (11,09 mmól) diciklohexil-aminból és 140 mg (0,20 mmól) bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)-kloridból kiindulva, szén-monoxid légtér alatt. A nyersterméket "flash"-kromatográfiával tisztítjuk, a grádiens elúcióhoz hexánt használva, melyben az etil-acetát koncentrációját 11 %-ról 20 %-ra emeljük. 1,76 g (52 %) kívánt vegyületet kapunk halványsárga olaj alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.25 (t, $J=7.4$ Hz, 3H),
2.80-3.10 (m, 4H), 3.60-4.05 (m, 5H),
4.50-4.95 (m, 2H), 7.19-7.25 (m, 4H),
7.34 (d, $J=7.9$ Hz, 1H),
7.52 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H).
IR (CDCl_3): 3010, 1724, 1625, 1585, 1498, 1435, 1299,
1234, 1194, 1151, 1109, 1088, 1051 cm^{-1} .
MS (FD): m/e 323 (M^+ , 100).

Elemanalízis a $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ képlet alapján:

számított: C: 74.28, H: 6.25, N: 4.34 %;

mért: C: 74.02, H: 6.50, N: 4.59 %.

C) N-[1'-Oxo-1'-(3''-karboxi-4-etil)-fenil]-metil-1,2,3,4-
-tetrahydroizokinolin

A kívánt vegyületet lényegében a 8C) példában leírtak szerint állítjuk elő, 40 ml tetrahydrofurán/víz, 3:1 arányú elegyében 357 mg (14,91 mmól) lítium-hidroxidból és 1,60 g (4,92 mmól) a 10B) példában leírtak szerint előállított köztestermékből kiindulva, azzal a különbséggel, hogy a reakcióelegyet 50°C-on hagyjuk reagálni egy éjszakán át. A nyersterméket oszlopkromatográfiával (aktivált szén) tisztítjuk, 1,35 g (88 %) kívánt vegyületet nyerve fehér hab alakjában.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.27 (t, $J=7.5$ Hz, 3H),
2.96 (br.s, 2H), 3.10 (q, $J=7.4$ Hz, 2H),
3.66 (br.s, 1H), 3.99 (br.s, 1H),
4.62 (br.s, 1H), 4.89 (br.s, 1H),
7.13-7.25 (m, 4H), 7.38 (d, $J=7.9$ Hz, 1H),
7.58 (d, $J=7.2$ Hz, 1H),
8.12 (d, $J=1.6$ Hz, 1H).

IR (KBr): 3600-2300 (br.), 1700, 1625, 1497, 1443, 1300,
1237, 1150, 1109, 1048, 933 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 309 (M^+ , 100).

D) [3'''S-(3'''R*,4'''S*)]-N-[1'-Oxo-1'-(3''-[1'''-oxo-2'''-
-aza-3'''-fenil-metil-4'''-hidroxi-5'''-(2'''-N-terc-
-butil-karbamido)-fenil]-pentil-4''-etil)-fenil]-metil-
-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin

A kívánt vegyületet lényegében a 8D) példában leírtak szerint állítjuk elő 6 ml -10°C hőmérsékletű vízmentes tetrahidrofuránban 206 mg (1,0 mmól) DCC-ből, 300 mg (0,97 mmól) a 10C) példában leírtak szerint előállított köztestermékből, 341 mg (1,18 mmól) az 1D) példában leírtak szerint előállított köztestermékből és 135 mg (1,0 mmól) HOBT. H_2O -ból kiindulva. A nyersterméket rotari-kromatográfiával, 6 mm-es lemezen tisztítjuk, a grádiens elícióhoz metilén-kloridot használva, melyben a metanol koncentráció 1 %-ról 5 %-ra emelkedik. 410 mg (67 %) kívánt vegyületet kapunk szennyesfehér hab alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.07 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.45 (s, 9H),
2.54 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.70-3.30 (m, 5H),
3.55 (br.s, 1H), 3.91-3.95 (m, 1H),
4.40-4.65 (m, 2H), 4.83 (br.s, 1H),
5.97 (s, 1H), 6.32 (br.d, $J=9.2$ Hz, 1H),
6.90-7.60 (m, 16H).

IR (CDCl_3): 3009, 1645, 1514, 1455, 1236, 1213 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 632 (M^+ , 100).

12. példa

A) N-[1'-Oxo-1'-(3''-metoxi-karbonil)-6''-metil)-fenil]-metil-
-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin

A kívánt vegyületet lényegében a 8A) példában leírtak szerint állítjuk elő, 4 ml tetrahidrofuránban 100 mg (0,52 mmól) 6-metil-3-metil-észter-1-benzol-dikarbonsavból, 84 mg (0,52 mmól) 1,2,3,4-tetrahidroizokinolinból kiindulva. A nyersterméket

rotari-kromatográfiával tisztítjuk 2 mm-es lemezen, a grádiens elúcióhoz etil-acetátot használva, melyben a hexán koncentrációját 25 %-ról 50 %-ra emeljük. 109 mg 71 % kívánt vegyületet kapunk tiszta olaj alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.27, 2.38 (2s, 3H (rotamerek),
2.80-3.00 (m, 2H), 3.46 (br.s, 1.5H),
3.90 (s, 3H), 4.10-4.40 (m, 1.5H),
5.29 (br.s, 1H), 6.85 (d, $J=7.3$ Hz,
0.5H), 7.11-7.34 (m, 4.5H),
7.88-7.98 (m, 2H).

IR (CHCl_3): 3009, 1721, 1628, 1469, 1437, 1306, 1263,
1238, 1223, 1211, 1127 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 309 (M^+ , 100).

Elemanalízis a $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ képlet alapján:

számított: C: 73.77, H: 6.19, N: 4.53 %;

mért: C: 73.53, H: 6.35, N: 4.46 %.

B) N-[1'-Oxo-1'-(3''-karboxi-6''-metil)-fenil]-metil-1,2,3,4-
-tetrahydroizokinolin

A kívánt vegyületet lényegében a 8C) példában leírtak szerint állítjuk elő, 10 ml tetrahydrofurán/víz, 3:1 arányú elegyében 18 mg (0,64 mmól) lítium-hidroxidból és 109 mg (0,34 mmól) a 12A) példában leírtak szerint előállított köztestermékből kiindulva, azzal a különbséggel, hogy a reakcióelegy megsavanyítása után a vegyületet metilén-klorid/izopropil-alkohol, 3:1 arányú elegyével extraháljuk. A nyersterméket rotari-kromatográfiával tisztítjuk 2 mm-es lemezen, eluensként 1 %

ecetsavat tartalmazó etil-acetát/metilén-klorid, 1:1 arányú elegyét használva. 107 mg kívánt vegyületet kapunk hab alakjában.

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.28, 2.39 (2s, 3H (rotamerek),
2.80-3.00 (m, 2H), 3.47 (br.s, 1H),
3.81 (br.s, 0.5H), 4.20-4.44 (m, 1.5H),
4.80-5.06 (br.s, 1H),
6.85 (d, $J=7.3$ Hz, 0.5H),
7.11-7.36 (m, 4.5H), 7.94-8.02 (m, 2H).

IR (CHCl_3): 3600-2400 (br.), 1698, 1628, 1498, 1447, 1300,
1240, 1159, 1129, 1048, 910 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 295 (M^+ , 100).

c) $[\text{3''''S}-(\text{3''''R}^*, \text{4''''S}^*)]-\text{N}-[\text{1'-Oxo-1'-(3''-[1''''-oxo-2''''-a-za-3''''-fenil-metil-4''''-hidroxi-5''''-(2''''-N-terc-butil-karbamido)-fenil]-pentil-6''-metil)-fenil]-metil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin}$

90 mg (0,30 mmól) a 12B) példában leírtak szerint előállított köztesterméket és 52 mg (0,32 mmól) 1,1-karbonil-diimidazolt feloldunk 3 ml tetrahidrofuránban, és az oldatot 60 percen át nitrogéngáz alatt kevertetjük. Ehhez az oldathoz hozzáadunk 109 mg (0,38 mmól) az 1D) példában leírtak szerint előállított köztesterméket, és így tiszta sárga oldatot nyerünk. Egy éjszakán át reagáltatva, az oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepárlási maradékot 100 ml etil-acetátban oldjuk és celite rétegen átszűrjük. A szűrletet nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával, majd sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát

felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A nyersterméket rotari-kromatográfiával tisztítjuk 2 mm-es lemezen, a grádiens elúcióhoz hexánt használva, melyben az etil-acetát koncentrációját 50 %-ról 100 %-ra emeljük. 100 mg (54 %) kívánt vegyületet kapunk fehér hab alakjában.

$[\alpha]_D -21.13^\circ$ ($c=1.003$, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H), 2.20, 2.31 (2s, 3H (rotamerek), 2.66-3.05 (m, 6H), 3.39 (br.s, 1H), 4.05-4.40 (m, 2H), 3.90 (br.s, 1H), 4.52 (br.s, 1H), 4.88 (br.s, 1H), 6.14 (br.s, 1H), 6.80-7.65 (m, 17H).

IR (CHCl_3): 3600-3100 (br.), 3431, 3027, 3010, 1641, 1516, 1455, 1368, 1234, 1048 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 618 (M^+ , 100).

Elemanalízis a $\text{C}_{39}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4$ képlet alapján:

számított: C: 75.82, H: 7.02, N: 6.80 %;

mért: C: 75.58, H: 7.27, N: 6.71 %.

13. példa

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-Hidroxi-3'-fenil-metil-4'-aza-5'-oxo-5'-(3'''-[1''',2''',3''',4'''-tetrahidroizokinolin-1'''-il-karbonil]-6'''-metil)-fenil]-pentil-dekahidroizokinolin-3-N-terc-butyl-karboxamid

A kívánt vegyületet lényegében a 8D) példában leírtak szerint állítjuk elő, 15 ml -10°C hőmérsékletű vízmentes tetrahidrofuranban 256 mg (1,24 mmól) DCC, 168 mg (1,24 mmól) HOBT. H_2O , 366 mg (1,24 mmól) a 8C) példában leírtak szerint

előállított köztestermék és 500 mg (1,24 mmól) a 2B) példában leírtak szerint előállított köztestermék 15 ml vízmentes tetrahidrofuranban készült, -10°C hőmérsékletű oldatából kiindulva. A nyert terméket rotari-kromatográfiával tisztítjuk 6 mm-es lemezen, eluensként 3 % metanolt tartalmazó metilén-kloridot használva. 489 mg (58 %) kívánt terméket kapunk szennyesfehér hab alakjában.

$[\alpha]_D -69.1017^\circ$ ($c=1.013$, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.13 (s, 9H), 1.20-2.10 (m, 14H),
2.20-2.35 (m, 4H), 2.50-3.05 (m, 7H),
3.37-3.60 (m, 2H), 3.80-4.10 (m, 2H),
4.40-4.70 (m, 2H), 4.85 (br.s, 1H),
5.67 (br.s, 1H),
6.72 (br.d, $J = 8.4$ Hz, 1H),
6.95-7.34 (m, 12H, aromatic).

IR (KBr): 3600-3150 (br.), 3009, 1627, 1514, 1455, 1247,
1047 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 679 (M^+), 578 (100).

Elemanalízis a $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_4$ képlet alapján:

számított: C: 74.30, H: 8.02, N: 8.25 %;

mért: C: 74.07, H: 8.00, N: 8.22 %.

14. példa

A) 2-[(2'-N-(Metil)-aza-3'-oxo-3'-[3''-metoxi-karbonil-4''-
-metil]-fenil)-propil]-kinolin

1,91 g (9,86 mmól) 4-metil-3-metoxi-karbonil-benzoésav, 2,6

ml (34,8 mmól) tionil-klorid és 1 csepp dimetil-formamid 50 ml benzolban készült oldatát visszafolyatós hűtő alatt forraljuk nitrogéngáz alatt 2 órán át. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, a maradékot 200 ml etil-acetátban oldjuk és az oldatot lassan hozzáadjuk 1,86 g (11,6 mmól) 2-(2-azopropil)-kinolin 30 ml piridin/metilén-klorid, 1:2 arányú elegyében készült, -10°C hőmérsékletű oldatához. A reakcióelegyet fokozatosan szobahőmérsékletre melegítjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepárlási maradékot 100 ml etil-acetában oldjuk, az oldatot vízzel, nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával, végül sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és leszűrjük. A reakcióterméket "flash"-kromatográfiával tisztítjuk, grádiens elúcióhoz metilén-kloridban a a metanol koncentrációját 1 %-ról 5 %-ra emelve. 1,29 g (38 %) kívánt terméket kapunk halványsárga olaj alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.57, 2.63 (2br.s, 3H (rotamerek),
3.03, 3.15 (2br.s, 3H (rotamerek),
3.67, 3.90 (2br.s, 3H (rotamerek),
4.77, 5.05 (2br.s, 2H, (rotamerek),
7.10-8.25 (m, 9H).

IR (CHCl_3): 2977, 1724, 1631, 1239, 1047 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 347 (M^+ , 100).

Elemanalízis a $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ képlet alapján:

számított: C: 72.40, H: 5.79, N: 8.04 %;

mért: C: 72.23, H: 5.93, N: 8.07 %.

B) 2-[(2'-N-(-metil)-aza-3'-oxo-3'-[3''-karoxi-4''-metil]-fenil)-propil]-kinolin

A kívánt vegyületet lényegében a 8C) példában ismertetett eljárás szerint állítjuk elő 76 mg (3,18 mmól) lítium-hidroxid és 367 mg (1,06 mmól) a 11A) példában leírtak szerint előállított köztestermék 20 ml tetrahidrofurán/víz, 2:1 arányú elegyében készült oldatából kiindulva. 330 mg (94 %) kívánt vegyületet kapunk szennyesfehér szilárd anyag alakjában.

C) [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-Hidroxi-3'-fenil-metil-4'-aza-5'-oxo-5'-(3''-[1'''-oxo-2'''-N-(metil)-aza-3'''-kinolin-2'''-il-propil]-6'''-metil)-fenil]-pentil-dekahidro-izokinolin-3-N-terc-butyl-karboxamid

A kívánt vegyületet lényegében a 8D) példában leírtak szerint állítjuk elő 126 mg (0,61 mmól) DCC, 83 mg (0,61 mmól) HOBT.H₂O, 202 mg (0,61 mmól) a 14. példában leírtak szerint előállított köztestermék és 245 mg (0,61 mmól) a 2B) példában leírtak szerint előállított köztestermék 5,5 ml, 0,5 ml dimetil-formamidot tartalmazó vízmentes tetrahidrofuránban készült

reakcióelegyből kiindulva. A bepárlási maradékot rotari-kromatográfiával tisztítjuk 2 mm-es lemezen, eluensként 5 % metanolt tartalmazó metilén-kloridot használva. 272 mg (62 %) kívánt vegyületet kapunk szennyesfehér hab alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.16 (s, 9H), 1.15-3.20 (m, 24H), 3.90-4.10 (m, 2H), 4.56 (br.s, 1H), 4.72, 5.03 (2br.s, 2H, (rotamers)), 6.00 (br.s, 1H), 6.55-6.80 (m, 1H), 7.00-8.25 (m, 14H).

IR (CHCl_3): 3650-3150 (br.), 2929, 1632 (br.), 1509, 1455, 1245, 1047 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 719 (M^+), 617 (100).

15. példa

A) N-[1'-Oxo-1'-(3''-karboxi)-fenil-metill]-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin

350 μl dimetil-formamidot tartalmazó 35 ml benzolban oldunk 22,3 ml (315 mmól) tionil-kloridot. A -10°C hőmérsékletű oldathoz egy adagban hozzáadunk 25,0 g (150 mmól) izoftálsavat. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt forraljuk 16 órán át, majd szobahőmérsékletre hűtjük és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot benzolban azeotropként desztilláljuk, a desztillációs maradékot 200 ml dietil-éterrel hígítjuk. Az oldatot -10°C hőmérsékletre hűtjük, és cseppenként 18,8 ml (150 mmól) 1,2,3,4-tetrahidroizokinolint adunk hozzá. A reakciót 100

ml víz hozzáadásával leállítjuk. A szerves és vizes fázist elválasztjuk, a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot "flash"- kromatográfiával tisztítjuk, 477 mg (1 %) kívánt vegyületet nyerve szintelen hab alakjában.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.69-2.87 (br.s, 2H),
3.83-4.22 (br.s, 4H),
4.73-4.80 (br.s, 1H), 7.02-7.27 (m, 4H),
7.41-7.47 (m, 2H), 7.94-8.06 (m, 2H).

MS (FAB): 282 (M^+), 119 (100)

B) N-[1'-Oxo-1'-(3''-pentafluor-fenoxi-karbonil)-fenil-metil]-
-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin

210 mg (0,75 mmól) a 15A) példában leírtak szerint előállított köztestermék és 207 mg (1,13 mmól) pentafluor-fenol 5 ml vízmentes tetrahidrofuranban készült, 0°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 173 mg (0,90 mmól) 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimid-hidrokloridot (EDC). A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és 4 órán át reagáltatjuk, 10 ml kloroform/izopropanol, 3:1 arányú eleggyével hígítjuk, nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával, majd sóoldattal mossuk. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepárlási maradékot rotari-kromatográfiával tisztítjuk, 74 mg (22 %) kívánt terméket nyerve szintelen hab alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.83-3.08 (m, 2H), 3.62-3.73 (br.s, 1H),
 3.92-4.13 (br.s 1H), 4.58-4.63 (br.s, 1H),
 4.82-4.98 (br.s, 1H), 7.07-7.33 (m, 4H),
 7.59-7.68 (m, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H),
 8.26-8.34 (m, 2H).

MS (FD): 447 (M^+), 447 (100).

C) $[3'''\text{'S}-(3'''\text{'R}^*, 4'''\text{'S}^*)]-\text{N}-[1'\text{'-Oxo-1'-(3'''\text{'-[1'''\text{'-oxo-2'''\text{'-}$
 $-\text{aza-3'''\text{'-fenil-metil-4'''\text{'-hidroxi-5'''\text{'-(2'''\text{'-N-terc-butil-}$
 $-\text{karbamido)-fenil]-pentil]-metil-1,2,3,4-tetrahidro-}$
 $-\text{izokinolin}$

72 mg (0,016 mmól) a 15B) példában leírtak szerint
 előállított köztestermék 3 ml vízmentes metilén-kloridban készült
 oldatához vékony csövön keresztül hozzáadjuk 52 mg (0,15 mmól) az
 1D) példában leírtak szerint előállított köztestermék 5 ml
 vízmentes metilén-kloridban készült oldatát. Az oldathoz fecsken-
 dőn keresztül hozzáadunk 19 μl (0,18 mmól) 4-metil-morfolint, és
 a reakcióelegyet 16 órán át reagáltatjuk. A reakcióelegyet
 nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával, 2 n nátrium-hidro-
 gén-szulfát-oldattal és sóoldattal mossuk. A szerves fázist
 nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson
 bepároljuk. A bepárlási maradékot rotari-kromatográfiával
 tisztítjuk, 27 mg (30 %) kívánt vegyületet nyerve szintelen hab
 alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H), 2.73-3.11 (m, 6H),
 3.50-3.61 (br.s, 1H), 3.88-4.00 (m, 2H),
 4.46-4.62 (m, 2H) 4.83-4.90 (br.s, 1H),
 5.87 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 6.16 (s, 1H),
 7.13-7.56 (m, 16H), 7.71-7.80 (m, 2H).
 MS (FD): 604 (M^+), 604 (100).

16. példa

A) N-(terc-Butoxi-karbonil)-metil-amin

22 g (0,33 mmól) metil-amin-hidroklorid 550 ml vízmentes metilén-kloridban készült, 0°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 48 mg (0,34 mól) trietil-amint, majd 75 mg (0,34 mól) terc-butoxi-karbonil-anhidridet. A reakcióelegyet 0°C hőmérsékleten reagáltatjuk egy órán át, majd szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül. A reakcióelegyet vízzel hígítjuk, a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepárolva 47,4 g kívánt terméket kapunk tiszta olaj alakjában.

B) 2-((N-(Metil)-N-(terc-butoxi-karbonil)-amino)-metil)-piridin

3,0 g (18,30 mmól) 2-(klór-metil)-piridin és 2,0 g (15,25 mmól) a 16A) példában leírtak szerint előállított vegyület 40 ml vízmentes dimetil-formamidban készült, 0°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 1,12 g (27,9 mmól) nátrium-hidridet. Miután a

reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, lassan 5,5 g (36,6 mmól) nátrium-jodidot adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjszakán át reagáltatjuk, majd nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldatához öntjük, a nyert emulziót vízzel hígítjuk. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist metilén-kloriddal kétszer extra-háljuk. Az egyesített extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A nyersterméket "flash"-kromatográfiával tisztítjuk, a grádiens elúcióhoz hexánban az etil-acetát koncentrációját 20 %-ról 50 %-ra emeljük. 69 mg (20 %) kívánt terméket kapunk sárga olaj alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.20-1.75 (m, 9H), 2.75-3.10 (m, 3H),
4.40-4.62 (m, 2H), 7.13-7.31 (m, 2H),
7.60-7.73 (m, 1H),
8.53 (d, $J=4.38$ Hz, 1H).

IR (CHCl_3): 3010, 2980, 2935, 1687, 1594, 1573, 1479,
1455, 1421, 1394, 1369, 1305, 1249, 1172,
1152, 1050, 879 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 223 (M^+ , 100).

C) 2-(N-(Metil)-amino)-metil)-piridin-hidroklorid

330 mg (1,35 mmól) 2-((N-(metil)-amino)-metil)-piridin és 5 ml 5 n vizes sósavoldat 5 ml dioxánban készült oldatát egy éjszakán át reagáltatjuk. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, a bepárlási maradékot toluolban azeotróp desztillálásnak vetjük alá, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A nyert amorf, sárga szilárd anyagot további tisztítás nélkül használjuk fel.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.50-2.63 (m, 3H), 4.25-4.45 (m, 2H),
 7.61-7.65 (m, 1H),
 7.86 (d, $J=7.84$ Hz, 1H),
 8.12-8.14 (m, 1H),
 8.71 (d, $J=4.90$ Hz, 1H).

D) 2-[(2'-N-(Metil)-aza-3'-oxo-3'-[3''-metoxi-karbonil-4''-metil]-fenil)-propil]-piridin

260 mg (1,33 mmól) a 16C) példában leírtak szerint előállított vegyület, 238 mg (0,66 mmól) a 7. példában leírtak szerint előállított vegyület és 0,5 ml trietil-amin 5 ml vízmentes metilén-kloridban készült oldatát állni hagyjuk egy éjszakán át. A reakcióelegyet metilén-kloriddal meghígítjuk, majd három alkalommal 1M kálium-karbonát oldattal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A nyersterméket

radiál-kromatográfiával tisztítjuk 4 mm-es lemezen, a grádiens elúcióhoz metilén-kloridot használva, melyben a metanol koncentrációját 0 %-ról 5 %-ra emeljük. 154 mg (40 %) kívánt vegyületet kapunk sárga olaj alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.50-2.80 (m, 3H), 2.90-3.20 (m, 3H),
3.70-4.00 (m, 3H), 4.50-4.95 (m, 2H),
7.05-7.77 (m, 6H), 8.05 (s, 1H),
8.57 (d, $J=3.91$ Hz, 1H).

IR (CHCl_3): 3027, 3008, 2954, 1723, 1631, 1594, 1573,
1477, 1437, 1404, 1303, 1249, 1088, 1077 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 298 (M^+ , 100).

Elemanalízis a $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ képlet alapján:

számított: C: 68.44, H: 6.08, N: 9.39 %;

mért: C: 68.64, H: 6.21, N: 9.27 %.

E) 2-[(2'-N-(Metil)-aza-3'-oxo-3'-[3''-karboxi-4''-metil]-
-fenil)-propil]-piridin-hidroklorid

A kívánt vegyületet lényegében a 8C) példában leírtak szerint állítjuk elő, 8 ml tetrahidrofurán/víz, 3:1 arányú elegyében 99 mg (0,33 mmól) a 16D) példában leírtak szerint előállított vegyületből, és 16 mg (0,66 mmól) lítium-hidroxidból kiindulva. 94 mg szilárd terméket kapunk, amit további tisztítás nélkül használunk fel.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.40-2.60 (m, 3H), 2.85-3.10 (m, 3H),
4.60-5.05 (m, 2H), 7.20-8.85 (m, 7H).

IR (CHCl_3): 3700-1800 (br.), 1713, 1635, 1537, 1518, 1484,
1470, 1404, 1356, 1306, 1236, 1085, 997,
981 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 285 (M^+ , 100).

F) [2'R-(2'R*,3'S*)]-2-(2'-Hidroxi-3'-fenil-metil-4'-aza-5'-
-oxo-(3'''-[1'''-oxo-2'''-N-(metil)-aza-3'''-pirid-2'''-il-
-propil]-6'''-metil)-fenil]-pencil-N-terc-butyl-benzamid

A kívánt vegyületet lényegében a 8D) példában leírtak szerint állítjuk elő, 8 ml tetrahidrofuránban 95 mg (0,28 mmól) az 1D) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 93 mg (0,29 mmól) a 16E) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 38 mg (0,28 mmól) HOBT.H₂O-ból és 58 mg (0,28 mmól) DCC-ből kiindulva. A nyersterméket radiál-kromatográfiával tisztítjuk, 2 mm-es lemezen, a grádiens elúcióhoz metilén-kloridot használva, melyben a metanol koncentrációját 2 %-ról 4 %-ra emeljük. 50 mg (28 %) kívánt vegyületet kapunk fehér szilárd anyag alakjában.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.46 (s, 9H), 2.10-2.22 (m, 3H),
2.80-3.22 (m, 7H), 3.80-3.98 (m, 1H),
4.48-4.65 (m, 2H), 4.70-4.95 (m, 1H),
5.95-6.40 (m, 3H), 7.05-7.78 (m, 15H),
8.50-8.62 (m, 1H).
IR (CHCl₃): 3600-3100 (br.), 2974, 2931, 1643, 1573, 1514,
1485, 1455, 1437, 1395, 1368, 1311, 1233,
1077, 1049, 910, 882 cm⁻¹.
MS (FD): m/e 607 (M⁺, 100).

17. példa

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-Hidroxi-3'-fenil-metil-4'-
-aza-5'-oxo-5'-(3'''-[1'''-oxo-2'''-N-(metil)-aza-3'''-pirid-
-2'''-il-propil]-6'''-metil)-fenil]-pentil-dekahidroizokinolin-
-3-N-terc-butyl-karboxamid

A kívánt vegyületet lényegében a 9D) példában leírtak szerint állítjuk elő, 5 ml vízmentes tetrahidrofuran és 0,5 ml vízmentes dimetil-formamid elegyében 124 mg (0,31 mmól) a 2B példában leírtak szerint előállított vegyületből, 44 mg (0,33 mmól) a 16E) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 42 mg (0,31 mmól) HOBT.H₂O-ból és 64 mg (0,31 mmól) DCC-ből kiindulva. A nyersterméket radiál-kromatográfiával tisztítjuk, 2 mm-es lemezen, a gradiens elúcióhoz metilén-kloridot használva, melyben a metanol koncentrációját 0 %-ról 5 %-ra emeljük. 111 mg (50 %) kívánt vegyületet kapunk szennyesfehér hab alakjában.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.13 (s, 9H), 1.20-2.35 (m, 19H),
2.50-2.70 (m, 2H), 2.90-3.10 (m, 4H),
3.25-3.60 (m, 1H), 3.92-4.10 (m, 2H),
4.50-4.66 (m, 2H), 4.80-4.92 (m, 1H),
5.60-5.76 (m, 1H), 6.50-6.78 (m, 1H),
7.06-7.44 (m, 9H), 7.60-7.80 (m, 1H),
8.54-8.61 (m, 1H).

IR (CHCl₃): 3600-3100 (br.), 3000, 2929, 2865, 1669, 1632,
1572, 1512, 1455, 1437, 1394, 1368, 1305,
1277, 1148, 1077, 983, 909 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 667 (M⁺, 100).

Elemanalízis a $C_{40}H_{53}N_5O_4$ képlet alapján:

számított: C: 71.93, H: 8.00, N: 10.49 %;

mért: C: 72.17, H: 7.71, N: 10.40 %.

18. példa

A) 3-((N-(Metil)-N-(terc-butoxi-karbonil)-amino)-metil)-piridin

A kívánt vegyületet lényegében a 16B) leírtak szerint állítjuk elő, 100 ml dimetil-formamidban 6,0 g (45,7 mmól) a 16A) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 9,02 g (55,0 mmól) 3-(klór-metil)-piridinből, 10,3 g (68,5 mmól) nátrium-jodidból, 4,1 g (103 mmól) 60 %-os nátrium-hidridből kiindulva. A nyersterméket radiál-kromatográfiával tisztítjuk, 6 mm-es lemezen, a grádiens elúcióhoz metilén-kloridot használva, melyben az etil-acetát koncentrációját 20 %-ról 100 %-ra emeljük. 760 mg kívánt vegyületet kapunk narancssárga olaj alakján.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.48 (s, 9H), 2.85 (br.s, 3H),
4.44 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 1H),
7.50-7.65 (m, 1H), 8.50-8.60 (m, 2H).

MS (FD): m/e 285 (M^+ , 100).

B) 3-((N-(Metil)-amino)-metil)-piridin

A kívánt vegyületet lényegében a 16C) példában leírtak szerint állítjuk elő, a védőcsoportok eltávolításának ott ismertetett módszerével.

C) 3-[(2'-N-(Metil)-aza-3'-oxo-3'-[3''-metoxi-karbonil-4''-
-metil]-fenil)-propil]-piridin

A kívánt vegyületet lényegében a 16D) példában leírtak szerint állítjuk elő, 8 ml metilén-kloridban 488 mg (4,0 mmól) a 18B) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 700 mg (2,0 mmól) a 7. példában leírtak szerint előállított vegyületből kiindulva, azzal a különbséggel, hogy trietil-amint nem adunk a reakcióelegyhez. A nyersterméket radiál-kromatográfiával tisztítjuk, 4 mm-es lemezen, a grádiens elúcióhoz metilén-kloridot használva, melyben a metanol koncentrációját 2 %-ról 4 %-ra emeljük. 495 mg (83 %) kívánt vegyületet nyerünk tiszta olaj alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.64 (s, 3H), 2.90-3.15 (s, 3H),
3.90 (s, 3H), 4.50-4.90 (m, 2H),
7.25-7.40 (m, 2.5H), 7.40-7.55 (m, 1H),
7.70-7.85 (m, 0.5H), 8.03 (s, 1H),
8.50-9.00 (m, 1H).

IR (CHCl_3): 3008, 1724, 1632, 1580, 1503, 1481, 1437,
1425, 1405, 1306, 1260, 1224, 1192, 1163,
1081, 1076, 1030, 836 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 298 (M^+ , 100).

Elemanalízis a $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ képlet alapján:

számított: C: 68.44, H: 6.08, N: 9.39 %;

mért: C: 68.16, H: 6.35, N: 9.42 %.

D) 3-[(2'-N-(Metil)-aza-3'-oxo-3'-[3''-karboxi-4''-metil-
-fenil]-propil]-piridin-hidroklorid

A kívánt vegyületet lényegében a 8C) példában leírtak szerint állítjuk elő, 10 ml tetrahidrofuran/víz, 3:1 arányú elegyében 189 mg (0,63 mmól) a 18C) példában leírtak szerint előállított vegyületből és 46 mg (1,9 mmól) lítium-hidroxidból kiindulva, azzal a különbséggel, hogy a reakcióelegyet a lítium-klorid hozzáadása után 5 n sósavval pH 2 értékre savanyítjuk. A reakcióelegyet néhányszor izopropanollal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. 150 mg kívánt vegyületet kapunk szennyesfehér hab alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.68 (s, 3H), 3.03 (s, 3H),
4.60-5.00 (m, 2H), 7.10-7.70 (m, 5H),
7.90-8.10 (m, 1H), 8.50-9.00 (m, 1H).

MS (FD): m/e 285 (M^+ , 100).

E) [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-Hidroxi-3'-fenil-metil-
-4'-aza-5'-oxo-5'-(3''-[1'''-oxo-2'''-N-(metil)-aza-3'''-
-pirid-3''''-il-propil]-6''-metil)-fenil]-pentil-dekahidro-
izokinolin-3-N-terc-butyl-karboxamid

A kívánt vegyületet lényegében a 8D) példában leírtak szerint állítjuk elő 5 ml tetrahidrofuránban 177 mg (0,44 mmól) a 2B) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 143 mg 0,45 mmól a 18D) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 59 mg (0,44 mmól) HOBT.H₂O-ból és 91 mg (0,44 mmól) DCC-ből kiindulva. A nyersterméket radiál-kromatográfiával tisztítjuk 2 mm-es lemezen, a grádiens elúcióhoz metilén-kloridot használva, melyben a metanol koncentrációját 2 %-ról 5 %-ra emeljük. 119 mg (40 %) kívánt vegyületet kapunk fehér hab alakjában.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.14 (s, 9H), 1.20-2.35 (m, 18H),
2.48-3.10 (m, 6H), 3.35-3.55 (m, 1H),
3.95-4.18 (m, 2H), 4.55 (m, 3H),
5.72 (br.s, 1H), 6.70-6.85 (m, 1H),
7.04-7.38 (m, 10.5H), 7.65-7.82 (m, 0.5H),
8.55-8.65 (m, 1H).

IR (CHCl₃): 3691, 3600-3100 (br.), 3429, 3008, 2929, 1670,
1634, 1512, 1481, 1455, 1394, 1368, 1246,
1075, 1046, 910 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 668 (M⁺), 567 (100).

Elemanalízis a C₄₀H₅₃N₅O₄ képlet alapján:

számított: C: 71.93, H: 8.00, N: 10.49 %;

mért: C: 71.63, H: 7.85, N: 10.34 %.

19. példa

A) 4-[(N-(terc-Butoxi-karbonil)-amino)-metil]-piridin

10,0 g (92 mmól) 4-amino-metil-piridin 550 ml metilén-kloridban készült oldatához hozzáadunk 21 g (97 mmól) terc-butoxi-karbonil-anhidridet. A reakcióelegyet 30 percen át hagyjuk állni, amikor a reakció teljes, amit TLC-vel követünk nyomon, az elegyet nátrium-hidrogén-karbonát telített oldatával, majd sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A nyersterméket "flash"-kromatográfiával tisztítjuk, a grádiens elúcióhoz metilén-kloridot használva, melyben az etil-acetát koncentrációját 50 %-ról 100 %-ra emeljük. 15,23 g (80 %) kívánt vegyületet kapunk halványsárga szilárd anyag alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.46 (s, 9H), 4.33 (d, $J=5.91$ Hz, 2H),
4.98 (br.s, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H),
8.54-8.56 (m, 2H).

IR (CHCl_3): 3458, 2982, 1715, 1605, 1565, 1507, 1455,
1418, 1396, 1369, 1348, 1275, 1248, 1166,
1069, 1050, 996, 862 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 209 (M^+ , 100).

Elemanalízis a $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ képlet alapján:

számított: C: 63.44, H: 7.74, N: 13.45 %;

mért: C: 63.44, H: 7.71, N: 13.49 %.

B) 4-[(N-(Metil)-N-(terc-butoxi-karbonil)-amino)-metil]-
-piridin

8,0 g (38 mmól) a 19A) példában leírtak szerint előállított vegyület 50 ml vízmentes dimetil-formamidban készült 0°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 1,00 g (41,8 mmól) nátrium-hidridet. A reakcióelegyet 30 percen át kevertetjük, majd lassan hozzáadunk 5,72 g (40,3 mmól) metil-jodidot. A reakcióelegyet metilén-klorid/víz keverékéhez öntjük és lehűtjük. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist 1 n nátrium-hidroxid-oldattal négy-szer mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson melegítés mellett bepároljuk. 7,54 g (88 %) kívánt vegyületet kapunk sötét narancssárga olaj alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.30-1.70 (m, 9H), 2.75-3.00 (m, 3H),
 4.42 (br.s, 2H),
 7.12 (d, $J=4.73$ Hz, 2H),
 8.55 (d, $J=5.54$ Hz, 2H).

C) 4-[(N-(Metil)-amino)-metil]-piridin-dihidroklorid

A kívánt vegyületet lényegében a 16C) példában leírtak szerint állítjuk elő, 15 ml dioxánban 1,15 g (5,17 mmól) a 19B) példában leírtak szerint előállított vegyületből és 15 ml 5 n sósavoldatból kiindulva. A nyersterméket további tisztítás nélkül használjuk fel.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.58 (s, 3H), 4.40 (s, 2H),
 8.15-8.25 (m, 1H), 8.90-9.90 (m, 1H),
 10.22 (br.s, 2H).
 IR (KBr): 3800-1800 (br.), 1638, 1599, 1503, 1428, 1233,
 1193, 1145, 1067, 1002, 887, 809, 766,
 593, 478 cm^{-1} .

D) 4-[(2'-N-(Metil)-aza-3'-oxo-3'-[3''-metoxi-karbonil-4''-
-metil]-fenil)-propil]-piridin

A kívánt vegyületet lényegében a 16D) példában leírtak szerint állítjuk elő, 20 ml vízmentes metilén-kloridban 5,17 mmól, a 19C) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 1,12 g (3,23 mmól) a 7. példában leírtak szerint előállított vegyületből és 2 ml trietil-aminből kiindulva. A nyersterméket radiál-kromatográfiával tisztítjuk, 6 mm-es lemezen, a grádiens elúcióhoz metilén-kloridot használva, melyben a metanol koncentrációját 2 %-ról 4 %-ra emeljük. 617 mg (64 %) kívánt vegyületet kapunk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.62 (s, 3H), 2.80-3.20 (m, 3H),
3.70-4.00 (m, 3H), 4.40-4.85 (m, 2H),
7.00-7.60 (m, 4H), 8.03 (s, 1H),
8.55-8.70 (m, 2H).

IR (CHCl_3): 3009, 2955, 1724, 1634, 1604, 1565, 1503,
1483, 1449, 1437, 1404, 1363, 1305, 1261,
1089, 1077, 1069 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 298 (M^+ , 100).

Elemanalízis a $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ képlet alapján:

számított: C: 68.44, H: 6.08, N: 9.39 %;

mért: C: 68.65, H: 6.20, N: 9.41 %.

E) 4-[(2'-N-(Metil)-aza-3'-oxo-3'-[3''-karboxi-4''-metil]-
-fenil)-propil]-piridin-hidroklorid

A kívánt vegyületet lényegében a 18D) példában leírtak szerint állítjuk elő, 10 ml tetrahidrofurán/víz, 3:1 arányú elegyében 124 mg (0,42 mmól) a 19D) példa szerint előállított vegyületből és 30 mg (1,25 mmól) lítium-hidroxidból kiindulva. 120 mg kívánt vegyületet kapunk fehér hab alakjában, amit további tisztítás nélkül használunk fel.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.54 (s, 3H), 2.98 (s, 3H),
4.65-4.95 (m, 2H), 7.20-8.00 (m, 5H),
8.76-8.90 (m, 2H).

IR (CHCl₃): 3400-3200 (br.), 1711, 1636, 1506, 1484, 1452,
1401, 1203, 1087, 1005, 925, 792, 744 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 285 (M⁺, 100).

F) [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-Hidroxi-3'-fenil-metil-
-4'-aza-5'-oxo-5'-(3'''-[1'''-oxo-2'''-N-(metil)-aza-3'''-
-pirid-4''''-il-propil]-6'''-metil)-fenil]-pentil-dekahidro-
izokinolin-3-N-terc-butyl-karboxamid

A kívánt vegyületet lényegében a 8D) példában leírtak szerint állítjuk elő, 3 ml tetrahidrofuránban 109 mg (0,272 mmól) a 2B) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 92 mg (0,287 mmól) a 19E) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 37 mg (0,272 mmól) HOBT.H₂O-ból és (0,272 mmól) DCC-ből kiindulva. A nyersterméket radiál-kromatográfiával tisztítjuk, 2 mm-es lemezen, a grádiens elúcióhoz metilén-kloridot használva, melyben a metanol koncentrációját 2 %-ról 6 %-ra emeljük. 40 mg (22 %) kívánt vegyületet kapunk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.14 (s, 9H), 1.20-2.35 (m, 18H),
 2.45-2.70 (m, 2H), 2.80-3.10 (m, 5H),
 3.25-3.55 (m, 1H), 3.95-4.10 (m, 2H),
 4.38-4.78 (m, 3H), 5.79 (br.s, 1H),
 6.75-7.40 (m, 10H), 8.60 (br.s, 2H).

IR (CHCl_3): 3600-3100, 3008, 2929, 2865, 1728, 1669, 1635,
 1604, 1513, 1482, 1455, 1447, 1393, 1367,
 1275, 1117, 1076, 910 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 668 (M^+ , 100).

Elemanalízis a $\text{C}_{40}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_4$ képlet alapján:

számított: C: 71.93, H: 8.00, N: 10.49 %;

mért: C: 72.10, H: 8.12, N: 10.37 %.

20. példa

A) 2-[(3'-N-(Metil)-aza-4'-oxo-4'-[3''-metoxi-karbonil-4''-
 -metil]-fenil)-butil]-piridin

A kívánt vegyületet lényegében a 16D) példában leírtak szerint állítjuk elő, 10 ml metilén-kloridban 803 mg (3,84 mmól) 2-[2-(N-(metil)-amino)-etil]-piridin-dihidrokloridból, 500 mg (1,44 mmól) a 7. példában leírtak szerint előállított vegyületből és 2 ml trietil-aminból kiindulva. A nyersterméket radiál-kromatográfiával tisztítjuk, 4 mm-es lemezen, a grádiens elúcióhoz metilén-kloridot használva, melyben az etil-acetát koncentrációját 50 %-ról 100 %-ra emeljük. 497 mg (64 %) kívánt vegyületet kapunk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.62 (s, 3H), 2.84-3.25 (m, 5H),
3.62-4.00 (m, 5H), 6.95-7.98 (m, 6H),
8.38-8.62 (m, 1H).

IR (CHCl_3): 2954, 1723, 1626, 1594, 1571, 1504, 1478,
1436, 1405, 1302, 1259, 1153, 1100, 1088,
1052, 995, 919, 834 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 312 (M^+ , 100).

Elemenálízis a $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ képlet alapján:

számított: C: 69.21, H: 6.45, N: 8.97 %;

mért: C: 68.97, H: 6.34, N: 8.95 %.

B) 2-[(3'-N-(Metil)-aza-4'-oxo-4'-[3''-karboxi-4''-metil]-
-fenil)-butil]-piridin-hidroklorid

A kívánt vegyületet lényegében a 18D) példában leírtak szerint állítjuk elő, 10 ml tetrahidrofurán/víz, 3:1 arányú elegyében 153 mg (0,49 mmól) a 20A) példában leírtak szerint előállított vegyületből, és 36 mg (1,47 mmól) lítium-hidroxidból kiindulva. 134 mg vízszívó fehér habot kapunk, amit további tisztítás nélkül használunk fel.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.40-2.55 (s, 3H), 2.85-3.90 (m, 8H),
7.20-8.85 (m, 7H).

IR (CHCl_3): 3800-1800 (br.), 1715, 1631, 1540, 1506, 1474,
1451, 1406, 1242, 1166, 1085, 1044, 1001,
841 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 299 (M^+ , 100).

C) [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-Hidroxí-3'-fenil-metil-
-4'-aza-5'-oxo-5'-(3''-[1'''oxo-2'''-N-(metil)-aza-4'''-
-pirid-2''''-il-propil]-6''-metil)-fenil]-pentil-tetrahidro-
izokinolin-3-N-terc-butil-karboxamid

A kívánt vegyületet lényegében a 8D) példában leírtak szerint állítjuk elő, 3 ml vízmentes tetrahidrofuránban 69 mg (0,17 mmól) a 2B) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 60 mg (0,18 mmól) a 20B) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 23 mg (0,17 mmól) HOBT.H₂O-ból és 35 mg (0,17 mmól) DCC-ből kiindulva. 60 mg (53 %) kívánt vegyületet kapunk.

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.8-3.55 (m, 38H), 3.70-4.10 (m, 2H),
4.35-4.65 (m, 1H), 5.78-5.98 (m, 1H),
6.70-7.40 (m, 10H), 7.42-7.70 (m, 1H),
8.28 (s, 0.5H), 8.55 (s, 0.5H).

IR (CHCl₃): 3691, 3600-3100, 3028, 3005, 2929, 1670, 1627,
1512, 1455, 1395, 1368, 1243, 1049, 910 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 682 (M⁺, 100).

Elemanalízis a C₄₁H₅₅N₅O₄ képlet alapján:

számított: C: 72.22, H: 8.13, N: 10.27 %;

mért: C: 72.00, H: 8.15, N: 10.18 %.

21. példa

A) 2-[(2'-N-(Metil)-aza-3'-oxo-3'-[3''-metoxi-karbonil-4''-metil]-fenil)-propil]-pirazin

A kívánt vegyületet lényegében a 18C) példában leírtak szerint állítjuk elő, 10 ml metilén-kloridban 204 mg;(1,66 mmól) 2-[2-(N-(metil)-amino)-metil]-pirazin-dihidrokloridból és 300 mg (0,83 mmól) a 7. példában leírtak szerint előállított vegyületből kiindulva. A nyert vegyületet radiál-kromatográfiával tisztítjuk,

4 mm-es lemezen, a grádiens elúcióhoz metilén-kloridot használva, melyben az acetón koncentrációját 10 %-ról 30 %-ra emeljük. A tisztítást ugyancsak radiál-kromatográfiával folytatjuk 2 mm-es lemezen, a grádiens elúcióhoz metilén-kloridot használva, melyben az acetón koncentrációját 10 %-ról 30 %-ra emeljük. 212 mg (85 %) kívánt vegyületet nyerünk halvány narancssárga olaj alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.61 (s, 3H), 3.07 (s, 3H),
3.88 (s, 3H), 4.55-4.95 (m, 2H),
7.20-7.38 (m, 1H), 7.40-7.60 (m, 1H),
8.04 (s, 1H), 8.35-8.80 (m, 1H).

IR (CHCl_3): 3022, 3007, 2954, 1724, 1634, 1503, 1483,
1449, 1437, 1402, 1303, 1261, 1238, 1152,
1089, 1077, 1057, 1020 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 299 (M^+ , 100).

B) 2-[(2'-N-(Metil)-aza-3'-oxo-3'-[3'''-karboxi-4'''-metil]-
-fenil)-propil]-pirazin

A kívánt vegyületet lényegében a 18D) példában leírtak szerint állítjuk elő 8 ml tetrahidrofuran/víz, 3:1 arányú elegyében 150 mg (0,50 mmól) a 21A) példában leírtak szerint előállított vegyületből és 36 mg (1,50 mmól) lítium-hidroxid- ből kiindulva. 121 mg (85 %) kívánt vegyületet kapunk szennyesfehér hab alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.65 (s, 3H), 3.11 (s, 3H),
4.55-4.98 (m, 2H), 7.20-7.38 (m, 1H),
7.50-7.62 (m, 1H), 8.18 (s, 1H),
8.40-8.85 (m, 3H).

IR (CHCl₃): 3700-2400 (br.), 1700, 1634, 1530, 1504, 1483,
1450, 1402, 1304, 1176, 1152, 1086, 1020, 923
867, 837 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 286 (M⁺, 100).

C) [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-Hidroxi-3'-fenil-metil-
-4'-aza-5'-oxo-5'-(3'''-[1'''-oxo-2'''-N-(metil)-aza-3'''-
-pirazin-2'''-il-propil]-6''-metil)-fenil]-pentil-dekahid-
roizokinolin-3-N-terc-butyl-karboxamid

A kívánt vegyületet lényegében a 8D) példában leírtak
szerint állítjuk elő, 2 ml vízmentes tetrahidrofuranban 75,1 mg
(0,187 mmól) a 2B) példában leírtak szerint előállított vegyü-
letből, 59,3 mg (0,208 mmól) a 21B) példában leírtak szerint
előállított vegyületből, 25,3 mg (0,187 mmól) HOBT.H₂O-ból és
38,6 mg (0,187 mmól) DCC-ből kiindulva. 89 mg (71 %) kívánt
vegyületet kapunk fehér hab alakjában.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.13 (s, 9H), 1.15-2.30 (s, 19H),
2.47-2.70 (m, 2H), 2.90-3.08 (m, 5H),
3.30-3.50 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 1H),
4.50-4.65 (m, 2H), 4.83 (br.s, 1H),
5.77 (m, 1H), 6.70-6.90 (m, 1H),
7.02-7.38 (m, 8H), 8.48-8.58 (m, 2.5H),
8.71 (s, 0.5H).

IR (CHCl₃): 3690, 3618, 3600-3200 (br.), 3025, 3009, 2977,
2929, 1670, 1636, 1513, 1455, 1395, 1368,
1077, 1047, 1020, 879 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 669 (M⁺, 100).

22. példa

A) 2-[2-(N-terc-Butoxi-karbonil)-azopropil]-naftalin

2,0 g (15,25 mmól) a 16A) példában leírtak szerint előállított vegyület 40 ml vízmentes dimetil-formamidban készült oldatához hozzáadunk 622 mg (15,30 mmól) 60 %-os nátrium-hidridet. 1 óra elteltével 3,38 g (15,30 mmól) 2-(bróm-metil)-naftalint adunk az oldathoz és a reakcióelegyet 5 órán át reagáltatjuk, majd metilén-klorid és víz keverékéhez öntjük. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist vízzel kétszer, nátrium-karbonát telített oldatával és sóoldattal egyszer-egyszer mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük. A nyers-terméket radiál-kromatográfiával tisztítjuk, 6 mm-es lemezen, a grádiens elúcióhoz hexánt használva, melyben az etil-acetát koncentrációját 0 %-ról 5 %-ra emeljük. 2,25 g (54 %) kívánt vegyületet kapunk tiszta olaj alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.50 (s, 9H), 2.75-2.95 (m, 3H),
4.58 (s, 2H), 7.30-7.90 (m, 7H).

IR (CHCl_3): 3010, 2980, 2932, 1686, 1510, 1482, 1455,
1425, 1394, 1368, 1244, 1147, 1049, 875,
818 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 271 (M^+ , 100).

Elemanalízis a $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ képlet alapján:

számított: C: 75.25, H: 7.80, N: 5.16 %;

mért: C: 75.42, H: 7.98, N: 5.08 %.

B) 2-(2-Azopropil)-naftalin

505 mg (1,86 mmól) a 22A) példában leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 10 ml 10 %-os trifluor-ecetsav metilén-kloridos oldatában. A reakcióelegyet 1 órán át hagyjuk reagálni, majd bepároljuk és a bepárlási maradékot metilén-kloridban oldjuk, az oldatot nátrium-karbonát telített oldatával mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és a szűrletet bepároljuk. 300 mg (94 %) kívánt vegyületet kapunk sárga olaj alakjában, amit további tisztítás nélkül használunk fel.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.49 (s, 3H), 3.91 (s, 2H),

7.38-7.55 (m, 3H), 7.70-7.90 (m, 4H).

IR (CHCl_3): 3059, 3011, 2974, 2941, 2852, 2798, 1681,
1602, 1509, 1475, 1440, 1272, 1126, 1095, 909,
894, 857, 819 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 171 (M^+ , 100).

C) 2-[(2'-N-(Metil)-aza-3'-oxo-3'-[3''-metoxi-karbonil-4''-metil]-fenil)-propil]-naftalin

A kívánt vegyületet lényegében a 18C) példában leírtak szerint állítjuk elő, 5 ml vízmentes metilén-kloridban 71 mg (0,42 mmól) a 22B) példában leírtak szerint előállított vegyületből és 100 mg (0,28 mmól) a 7. példában leírtak szerint előállított vegyületből kiindulva. A nyersterméket radiál-kromatográfiával tisztítjuk, 1 mm-es lemezen, a grádiens elúcióhoz hexánt használva, melyben az etil-acetát koncentrációját 10 %-ról

35 %-ra emeljük. 79 mg (81 %) kívánt vegyületet kapunk olaj alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.61 (s, 3H), 2.75-3.25 (m, 3H),
3.60-4.00 (m, 3H), 4.55-5.00 (m, 2H),
7.08-8.18 (m, 10H).

IR (CHCl_3): 3029, 3011, 2954, 2930, 1724, 1628, 1503,
1483, 1437, 1404, 1305, 1272, 1247, 1166,
1151, 1089, 1076, 817 cm^{-1} .

Elemanalízis a $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ képlet alapján:

számított: C: 76.06, H: 6.09, N: 4.03 %;

mért: C: 76.31, H: 6.37, N: 3.77 %.

D) 2-[(2'-N-(Metil)-aza-3'-oxo-3'-[3'''-karboxi-4'''-metil]-
-fenil)-propil]-naftalin

A kívánt vegyületet lényegében a 8C) példában leírtak szerint állítjuk elő, 5 ml tetrahidrofurán/víz, 3:1 arányú elegyében 51 mg (0,15 mmól) a 22C) példában leírtak szerint előállított vegyületből, és 8 mg (0,30 mmól) lítium-hidroxidból kiindulva. 48 mg (96 %) kívánt vegyületet kapunk szennyesfehér szilárd anyag alakjában, amit további tisztítás nélkül használunk fel.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.38-2.60 (m, 3H), 2.76-3.00 (m, 3H),
4.50-4.90 (m, 2H), 7.18-8.00 (m, 10H).

MS (FD): m/e 347 (M^+ , 100).

E) [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-Hidroxi-3'-fenil-metil-
-4'-aza-5'-oxo-5'-(3''-[1'''-oxo-2'''-N-(metil)-aza-3'''-
-naft-2'''-il-propil]-6''-metil)-fenil]-pencil-dekahidro-
izokinolin-3-N-terc-butyl-karboxamid

A kívánt vegyületet lényegében a 8D) példában leírtak szerint állítjuk elő, 2 ml vízmentes tetrahidrofuran és 0,2 ml vízmentes vízmentes dimetil-formamid elegyében, 46 mg (0,11 mmól) a 2B) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 38 mg (0,11 mmól) a 22D) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 15 mg (0,11 mmól) HOBT.H₂O-ból és 23 mg (0,11 mmól) DCC-ből kiindulva. A nyersterméket radiál-kromatográfiával tisztítjuk 2 mm-es lemezen, a grádiens elúcióhoz metilén-kloridot használva, melyben a metanol koncentrációját 0 %-ról 5 %-ra emeljük. 54 mg (68 %) kívánt vegyületet kapunk fehér hab alakjában.

$[\alpha]_D$ -65.35 (c = 1.01, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.13 (s, 9H), 1.15-2.35 (m, 15H),
2.45-3.10 (m, 6H), 3.20-3.55 (m, 1H),
3.82-4.10 (m, 2H), 4.50-4.65 (m, 2H),
4.88 (br.s, 1H), 5.69 (br.s, 1H),
6.50-6.83 (m, 1H), 6.95-7.90 (m, 15H).

IR (CHCl₃): 3622, 3600-3100 (br.), 3024, 3008, 2976, 2929,
1670, 1630, 1512, 1455, 1394, 1368, 1246,
1200, 1076, 1047, 910, 819 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 718 (M⁺ +1), 616 (100).

Elemanalízis a C₄₅H₅₆N₄O₄ képlet alapján:

számított: C: 75.39, H: 7.87, N: 7.81 %;

mért: C: 75.32, H: 7.88, N: 8.04 %.

23. példa

A) 1-[(2'-N-(Metil)-aza-3'-oxi-3'-[3''-metoxi-karbonil-4''-metil]-fenil)-propil]-naftalin

A kívánt vegyületet lényegében a 16D) példában leírtak szerint állítjuk elő, 5 ml vízmentes metilén-kloridban 57 mg (0,56 mmól) trietil-aminból, 87 mg (0,42 mmól) N-metil-1-naftalin-metil-amin-hidrokloridból és 100 mg (0,28 mmól) a 7. példában leírtak szerint előállított vegyületből kiindulva. A nyersterméket radiál-kromatográfiával tisztítjuk 2 mm-es lemezen, a grádiens elúcióhoz hexánt használva, melyben az etil-acetát koncentrációját 30 %-ról 50 %-ra emeljük. 97 mg (100 %) kívánt vegyületet kapunk halványsága olaj alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.56 (br.s, 3H), 2.70-3.30 (m, 3H),
3.60-4.00 (m, 3H), 4.85-5.40 (m, 2H),
7.10-8.30 (m, 10H).

IR (CHCl_3): 3029, 3010, 1723, 1623, 1511, 1483, 1436,
1405, 1304, 1252, 1222, 1212, 1210, 1192,
1090, 1076, 804 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 347 (M^+ , 100).

Elemanalízis a $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ képlet alapján:

számított: C: 76.06, H: 6.09, N: 4.03 %;

mért: C: 76.33, H: 6.28, N: 4.14 %.

B) 1-[(2'-N-(Metil)-aza-3'-oxo-3'-[3''-karboxi-4''-metil]-fenil)-pentil)-propil]-naftalin

A kívánt vegyületet lényegében a 8C) példában leírtak szerint állítjuk elő, 8 ml tetrahidrofurán/víz, 3:1 arányú elegyében 89 mg (0,26 mmól) a 23A) példában leírtak szerint előállított vegyületből és 13 mg (0,52 mmól) lítium-hidroxidból kiindulva. 86 mg (100 %) kívánt vegyületet kapunk fehér hab alakjában, amit további tisztítás nélkül használunk fel.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.64 (s, 3H), 2.70-3.25 (m, 3H),
4.80-5.30 (m, 2H), 7.05-8.35 (m, 10H),
8.70 (br.s, 1H).

IR (CHCl_3): 3700-2300 (br.), 1700, 1623, 1504, 1489, 1450,
1404, 1263, 1199, 1078, 1045, 878 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 333 (M^+ , 100).

Elemanalízis a $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ képlet alapján:

számított: C: 75.66, H: 5.74, N: 4.20 %;

mért: C: 75.91, H: 5.96, N: 4.22 %.

C) [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-Hidroxi-3'-fenil-metil-
-4'-aza-5'-oxo-5'-(3'''-[1'''-oxo-2'''-N-(metil)-aza-3'''-
-naft-1''''-il-propil]-6''-metil)-fenil]-pentil-dekahidro-
izokinolin-3-N-terc-butyl-karboxamid

A kívánt vegyületet lényegében a 8D) példában leírtak szerint állítjuk elő, 5 ml vízmentes tetrahidrofurán és 0,5 ml vízmentes dimetil-formamid elegyében 80 mg (0,20 mmól) a 2B) példában leírtak szerint előállított vegyület, 66 mg (0,20 mmól) a 23B) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 27 mg

(0,20 mmól) HOBT.H₂O-ból és 42 mg (0,20 mmól) DCC-ből kiindulva. A nyersterméket radiál-kromatográfiával tisztítjuk 2 mm-es lemezen, a grádiens elúcióhoz metilén-kloridot használva, melyben a metanol koncentrációját 0 %-ról 4 %-ra emeljük. 86 mg (86 %) kívánt vegyületet kapunk fehér hab alakjában.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.13 (s, 9H), 1.10-4.60 (m, 28H),
4.80-5.40 (m, 2H), 5.65 (m, 1H),
6.60-7.60 (m, 13H), 7.75-7.95 (m, 2H),
8.10-8.25 (m, 1H).

IR (CHCl₃): 3600-3100 (br.), 3028, 3009, 2929, 1670, 1631,
1512, 1455, 1394, 1368, 1259, 1199, 1075,
1047, 910, 837 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 718 (M⁺ +1), 616 (100).

Elemanalízis a C₄₅H₅₆N₄O₄ képlet alapján:

számított: C: 75.39, H: 7.87, N: 7.81 %;

mért: C: 75.59, H: 7.79, N: 7.63 %.

24. példa

A) [(2'-N-(Metil)-aza-3'-oxo-3'-(3''-metoxi-karbonil-4''-
-metil-fenil)-propil]-benzol

A kívánt vegyületet lényegében a 16D) példában leírtak szerint állítjuk elő, vízmentes metilén-kloridban N-metil-N-benzil-aminből és a 7. példában leírtak szerint előállított vegyületből kiindulva.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.59 (s, 3H), 2.75-3.15 (m, 3H),
3.70-3.95 (m, 3H), 4.40-4.80 (m, 2H),
7.00-7.55 (m, 7H), 8.02 (s, 1H).

IR (CHCl₃): 3030, 3010, 1723, 1628, 1497, 1454, 1437,
1404, 1359, 1303, 1242, 1195, 1165, 1089,
836 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 297 (M⁺, 100).

Elemanalízis a C₁₈H₁₉NO₃ képlet alapján:

számított: C: 72.71, H: 6.44, N: 4.71 %;

mért: C: 72.72, H: 6.49, N: 4.88 %.

B) [(2'-N-(Metil)-aza-3'-oxo-3'-(3''-karboxi-4''-metil-
-fenil)-propil]-benzol

A kívánt vegyületet lényegében a 8C) példában leírtak szerint állítjuk elő, 10 ml tetrahidrofurán/víz, 3:1 arányú elegyében 110 mg (0,37 mmól) a 24A) példában leírtak szerint előállított vegyületből és 18 mg (0,74 mmól) lítium-hidroxid- ból kiindulva, azzal a különbséggel, hogy amikor a reakció teljes, a reakcióelegyet 10 ml 1 n sósavoldat és 10 ml etil-acetát között megoszlatjuk. A fázisokat elválasztjuk és a vizes fázist 10 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumokat sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük. A nyersterméket radiál-kromatográfiával tisztítjuk 4 mm-es lemezen, a grádiens elúcióhoz metilén-kloridot használva, melyben a metanol koncentrációját 10 %-ról 50 %-ra emeljük. 87 mg (83 %) kívánt vegyületet kapunk fehér szilárd anyag alakjában.

¹H NMR (CD₃OD): δ 2.51 (s, 3H), 2.75-3.10 (m, 3H),
4.40-4.85 (m, 2H), 6.90-7.90 (m, 8H).

IR (CHCl₃): 3800-2300 (br.), 1616, 1573, 1497, 1454, 1402, 1379, 1261, 1101, 1077, 833 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 283 (M⁺, 100).

C) [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-Hidroxi-3'-fenil-metil-4'-aza-5'-oxo-5'-(3'''-[1'''-oxo-2'''-N-(metil)-aza-3'''-fenil-propil]-6'''-metil)-fenil]-pentil-dekahidroizokinolin-3-N-terc-butyl-karboxamid

A kívánt vegyületet lényegében a 8D) példában leírtak szerint állítjuk elő, 3 ml vízmentes tetrahidrofurán és 1 ml vízmentes dimetil-formamid elegyében 99 mg (0,25 mmól) a 2B) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 70 mg (0,25 mmól) a 24B) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 33 mg (0,25 mmól) HOBT.H₂O-ból és 51 mg (0,25 mmól) DCC-ből kiindulva. A nyersterméket radiál-kromatográfiával tisztítjuk 4 mm-es lemezen, eluensként 2 % metanolt tartalmazó metilén-kloridot használva. 108 mg (66 %) kívánt vegyületet kapunk fehér hab alakjában.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.17 (s, 9H), 1.20-3.10 (m, 26H), 3.25-3.55 (m, 1H), 3.90-4.17 (m, 2H), 4.35-4.80 (m, 2H), 5.71 (br.s, 1H), 6.55-6.80 (m, 1H), 7.00-7.42 (m, 11H), 8.00 (s, 1H).

IR (CHCl₃): 3600-3100 (br.), 3011, 2931, 2861, 1672, 1631, 1515, 1455, 1391, 1368, 1250, 1079, 1047, 910 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 668 (M⁺, 100).

Elemanalízis a C₄₁H₅₄N₄O₄ képlet alapján:

számított: C: 73.84, H: 8.16, N: 8.40 %;

mért: C: 73.81, H: 8.39, N: 8.35 %.

25. példa

A) [(2'Aza-3'-oxo-3'-(3''-metoxi-karbonil-4''-metil-fenil)-
-propil]-benzamid

A kívánt vegyületet lényegében a 18C) példában leírtak szerint állítjuk elő, 5 ml metilén-kloridban 150 mg (0,416 mmól) a 7. példában leírtak szerint előállított vegyületből és 67 mg (0,62 mmól) benzil-aminból kiindulva. A nyersterméket radiál-kromatográfiával tisztítjuk 1 mm-es lemezen, eluensként 50 % hexánt tartalmazó etil-acetátot használva. 99 mg (84 %) kívánt vegyületet kapunk.

IR (CHCl₃): 3452, 3031, 3012, 2954, 2954, 1724, 1660,
1612, 1522, 1491, 1454, 1437, 1400, 1309,
1249, 1191, 1152, 1083, 1029 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 283 (M⁺, 100).

B) [(2'Aza-3'-oxo-3'-(3''-karboxi-4''-metil-fenil)-propil]-
-benzol

A kívánt vegyületet lényegében a 8C) példában leírtak szerint állítjuk elő, 5 ml tetrahidrofuran/víz, 3:1 arányú elegyében 66 mg (0,23 mmól) a 25A) példában leírtak szerint előállított vegyületből és 17 mg (0,70 mmól) lítium-hidroxidból kiindulva. 64 mg (100 %) kívánt vegyületet kapunk fehér szilárd anyag alakjában, amit további tisztítás nélkül használunk fel.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.60 (s, 3H), 4.50-4.60 (m, 2H),
 7.15-7.40 (m, 6H), 7.80-7.90 (m, 1H),
 8.39 (s, 1H), 8.98-9.10 (m, 1H).
 IR (CHCl_3): 4000-2000 (br.), 3296, 3070, 3031, 2977, 2930,
 1700, 1636, 1610, 1570, 1545, 1497, 1416,
 1310, 1264, 917, 698, 671 cm^{-1} .
 MS (FD): m/e 269 (M^+ , 100).

Elemanalízis a $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ képlet alapján:

számított: C: 71.36, H: 5.61, N: 5.20 %;

mért: C: 71.42, H: 5.99, N: 5.12 %.

C) [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-Hidroxi-3'-fenil-metil-
 -4'-aza-5'-oxo-5'-(3'''-[1'''-oxo-2'''-aza-3'''-fenil-pro-
 pill]-6'''-metil)-fenil]-pentil-dekahidroizokinolin-3-N-terc-
 -butil-karboxamid

A kívánt vegyületet lényegében a 8D) példában leírtak
 szerint állítjuk elő, 3 ml vízmentes tetrahidrofuránban 72 mg
 (0,18 mmól) a 2B) példában leírtak szerint előállított vegyület-
 ből, 49 mg (0,18 mmól) a 25B) példában leírtak szerint előállí-
 tott vegyületből, 24 mg (0,18 mmól) HOBT. H_2O -ból és 37 mg (0,18
 mmól) DCC-ből kiindulva. A nyersterméket radiál-kromatográfiával
 tisztítjuk 1 mm-es lemezen, a grádiens elúcióhoz metilén-kloridot
 használva, melyben a metanol koncentrációját 0 %-ról 5 %-ra
 emeljük. 72 mg kívánt vegyületet kapunk fehér por alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.06 (s, 9H), 1.15-2.70 (m, 21H),
 2.85-3.05 (m, 2H), 3.48-3.55 (m, 1H),
 3.75-4.00 (m, 2H), 4.50-4.70 (m, 3H),
 5.68 (s, 1H), 6.75-7.42 (m, 12H),
 7.76 (m, 1H).

IR (CHCl₃): 3429, 3600-3100 (br.), 3009, 2929, 2865, 1657,
1606, 1517, 1497, 1455, 1394, 1368, 1307,
1277, 1145, 1046, 910 cm⁻¹

Elemanalízis a C₄₀H₅₂N₄O₄ képlet alapján:

számított: C: 73.59, H: 8.03, N: 8.58 %;

mért: C: 73.31, H: 7.92, N: 8.43 %.

26. példa

A) 1-(N-(Metil)-N-(terc-butoxi-karbonil)-amino)-metil-4-
-fluor-benzol

A kívánt vegyületet lényegében a 22A) példában leírtak szerint állítjuk elő 6,0 ml vízmentes dimetil-formamidban 3,0 (22,9 mmól) a 16A) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 3,97 g (27,4 mmól) 4-fluor-benzil-kloridból, 604 mg (25,2 mmól) nátrium-hidridből, 8,2 mg (25,2 mmól) nátrium-jodidből kiindulva. A nyersterméket "flash"-kromatográfiával tisztítjuk, a grádiens elúcióhoz hexánt használva, melyben az etil-acetát koncentrációját 5 %-ról 10 %-ra emeljük. 3,74 g (68 %) kívánt vegyületet kapunk tiszta olaj alakjában.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.47 (s, 9H), 2.80 (br.s, 2H),
4.38 (s, 2H), 6.90-7.25 (m, 4H).

IR (CHCl₃): 3010, 2981, 2932, 1686, 1607, 1510, 1481,
1455, 1428, 1394, 1368, 1314, 1300, 1294,
1173, 1147, 878, 822 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 239 (M⁺), 469 (100).

Elemanalízis a $C_{13}H_{18}NO_2F$ képlet alapján:

számított: C: 65.25, H: 7.58, N: 5.85, F: 7.94 %,

mért: C: 65.10, H: 7.48, N: 5.81, F: 7.81 %.

B) 1-(N-(Metil)-amino)-metil-4-fluor-benzol-hidroklorid

A kívánt vegyületet lényegében a 16c) példában leírtak szerint állítjuk elő, 10 ml dioxánban 2,0 g (8,36 mmól) a 16A) példában leírtak szerint előállított vegyületből, és 10 ml 5 n sósavból kiindulva. 1,38 g (95 %) kívánt vegyületet kapunk fehér szilárd anyag alakjában.

MS (FD) m/e 139 ($M^+ +1$, 100).

IR ($CHCl_3$): 2989, 2934, 2857, 2776, 2711, 2432, 1603,
1516, 1477, 1440, 1422, 1236, 1167, 838, 825,
772, 548, 501 cm^{-1} .

C) 1-[(2'-N-(Metil)-aza-3'-oxo-3'-(3''-metoxi-karbonil-4''-
-metil-fenil)-propil]-4-fluor-benzol

A kívánt vegyületet lényegében a 16D) példában leírtak szerint állítjuk elő, 5 ml metilén-kloridban 520 mg (1,44 mmól) a 7. példában leírtak szerint előállított vegyületből 351 mg (2,17 mmól) a 26B) példában leírtak szerint előállított vegyületből és 0,5 m trietil-aminból kiindulva. A nyersterméket "flash"-kromatográfiával tisztítjuk, a grádiens elúcióhoz hexánt használva, melyben az etil-acetát koncentrációját 20 %-ról 30 %-ra emeljük. 376 mg 83 % kívánt vegyületet kapunk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.61 (s, 3H), 2.80-3.10 (m, 3H),
 3.87 (br.s, 3H), 4.40-4.80 (m, 2H),
 7.00-7.55 (m, 6H), 8.02 (s, 1H).
 IR (CHCl_3): 3029, 3009, 2954, 2931, 1724, 1629, 1511,
 1484, 1437, 1404, 1355, 1305, 1157, 1089,
 1076, 970, 834, 824 cm^{-1} .
 MS (FD): m/e 315 (M^+ , 100).

Elemanalízis a $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{F}$ képlet alapján:

számított: C: 68.56, H: 5.75, N: 4.44, F: 6.02 %;

mért: C: 68.36, H: 5.89, N: 4.61, F: 6.10 %.

D) 1-[(2'-N-(Metil)-aza-3'-oxo-3'-(3''-karboxi-4''-metil-
 -fenil)-propil]-4-fluor-benzol

A kívánt vegyületet lényegében az 8C) példában leírtak szerint állítjuk elő, 10 ml tetrahidrofuran/víz, 3:1 arányú elegyében 269 mg (0,85 mmól) a 26C) példában leírtak szerint előállított vegyületből és 102 mg (4,03 mmól) lítium-hidroxid- ból kiindulva. 254 mg (99 %) kívánt vegyületet kapunk tiszta, amorf anyag alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.68 (s, 3H), 2.80-3.10 (m, 3H),
 4.40-4.80 (m, 2H), 7.00-7.60 (m, 6H),
 8.17 (s, 1H).
 IR (CHCl_3): 3700-2300 (br.), 1699, 1628, 1609, 1511, 1484,
 1450, 1403, 1355, 1302, 1158, 1097, 1076,
 924, 851, 823 cm^{-1} .
 MS (FD): m/e 301 (M^+), 603 (100).

E) [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-Hidroxi-3'-fenil-metil-
-4'-aza-5'-oxo-5'-(3'''-[1'''-oxo-2'''-N-(metil)-aza-3'''-
-4'''-fluor-fenil]-propil)-6'''-metil)-fenil]-pentil-deka-
hidroizokinolin-3-N-terc-butyl-karboxamid

A kívánt vegyületet lényegében a 8D) példában leírtak szerint állítjuk elő, vízmentes tetrahidrofurán és vízmentes dimetil-formamid elegyében 76 mg (0,19 mmól) a 2B) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 57 mg (0,19 mmól) a 25B) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 26 mg (0,19 mmól) HOBT.H₂O-ból és 39 mg (0,19 mmól) DCC-ből kiindulva. A nyersterméket "flash"-kromatográfiával tisztítjuk, a grádiens elúcióhoz metilén-kloridot használva, melyben a metanol koncentrációját 1 %-ról 4 %-ra emeljük. 96 mg (74 %) kívánt vegyületet kapunk.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.14 (s, 9H), 1.20-2.36 (m, 19H),
2.50-3.10 (m, 6H), 3.35-3.60 (m, 1H),
3.90-4.10 (m, 2H), 4.35-4.75 (m, 3H),
5.68 (s, 1H), 6.65-6.82 (m, 1H),
6.98-7.40 (m, 11H).

IR (CHCl₃): 3613, 3600-3100 (br.), 3011, 2977, 2929, 2866,
1670, 1632, 1607, 1511, 1455, 1394, 1368,
1158, 1075, 1047, 879, 823 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 686 (M⁺, +1), 584 (100).

27. példa

A) 3-N,N-(Dimetil)-karbamoil-6-metil-benzoát-metil-észter

A kívánt vegyületet lényegében a 16D) példában leírtak

szerint állítjuk elő, 5 ml metilén-kloridban 388 mg (1,08 mmól) a 7. példában leírtak szerint előállított vegyületből, 176 mg (2,16 mmól) dimetil-amin-hidrokloridból és 0,5 ml trietil-aminból kiindulva. A nyersterméket "flash"-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. 226 mg (95 %) kívánt vegyületet kapunk tiszta olaj alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.61 (s, 3H), 2.90-3.20 (m, 6H),
3.88 (s, 3H), 7.24-7.30 (m, 1H),
7.43-7.48 (m, 1H),
7.98 (d, $J=1.63$ Hz, 1H).

IR (CHCl_3): 3029, 3007, 2954, 1723, 1628, 1509, 1487,
1437, 1401, 1304, 1258, 1151, 1099, 1081,
1007, 978, 919, 835 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 221 (M^+ , 100).

Elemanalízis a $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ képlet alapján:

számított: C: 65.14, H: 6.83, N: 6.33 %;

mért: C: 65.37, H: 6.73, N: 6.09 %.

B) (3-N,N-Dimetil-karbamoil-6-metil)-benzoesav

A kívánt vegyületet lényegében a 8C) példában leírtak szerint állítjuk elő, 10 ml tetrahidrofuran/víz, 3:1 arányú elegyében 186 mg (0,84 mmól) a 27A) példában leírtak szerint előállított vegyületből és 101 mg (4,20 mmól) lítium-hidroxidból kiindulva. 158 mg (91 %) kívánt vegyületet kapunk fehér szilárd anyag alakjában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.67 (s, 3H), 2.90-3.40 (m, 6H),
7.32 (d, $J=7.83$ Hz, 1H),
7.45-7.65 (m, 1H),
8.12 (d, $J=1.36$ Hz, 1H).

IR (CHCl₃): 3700-2300 (br.), 1699, 1628, 1567, 1509, 1487,
1452, 1401, 1302, 1265, 1152, 1099, 1062,
922, 834 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 208 (M⁺ +1), 415 (100).

Elemenálízis a C₁₁H₁₃NO₃ képlet alapján:

számított: C: 63.76, H: 6.32, N: 6.76 %;

mért: C: 63.89, H: 6.28, N: 6.50 %.

C) [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-Hidroxi-3'-fenil-metil-
-4'-aza-5'-oxo-5'-(3''-[1'''-oxo-1'''-N,N-(dimetil-amino-
-metil]-6''-metil)-fenil]-pentil-dekahidroizokinolin-3-N-
-terc-butyl-karboxamid

A kívánt vegyületet lényegében a 8D) példában leírtak szerint állítjuk elő, 2 ml vízmentes tetrahidrofuránban 165 mg (0,41 mmól) a 2B) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 85 mg (0,41 mmól) a 27B) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 56 mg (0,41 mmól) HOBT.H₂O-ból és 85 mg (0,41 mmól) DCC-ből kiindulva. A nyersterméket radiál-kromatográfiával tisztítjuk 1 mm-es lemezen, a grádiens elúcióhoz metilén-kloridot használva, melyben a metanol koncentrációja 1 %-ról 5 %-ra emelkedik. 76 mg (31 %) kívánt vegyületet kapunk.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.16 (s, 9H), 1.20-3.50 (m, 29H),
3.95-4.22 (m, 2H), 4.55-4.70 (m, 1H),
5.83 (m, 1H), 6.80-7.55 (m, 8H).

IR (CHCl₃): 3650-3100, 2930, 2866, 1669, 1628, 1513,
1455, 1394, 1368, 1306, 1265, 1147, 1116,
1086, 1048, 910, 837 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 591 (M⁺), 490 (M⁺, 100).

Elemanalízis a $C_{35}H_{50}N_4O_4$ képlet alapján:

számított: C: 71.15, H: 8.53, N: 9.48 %;

mért: C: 71.45, H: 8.74, N: 9.44 %.

28. példa

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'S*)]-2-[2'-Hidroxi-3'-fenil-tio-metil-
-4'-aza-5'-oxo-5'-(3'-'-[1'-'-oxo-2'-'-N-(metil)-aza-3'-'-
-pirid-2'-'-'-il-propil]-6'-'-metil)-fenil]-pentil-dekahidro-
izokinolin-3-N-terc-butyl-karboxamid

A kívánt vegyületet lényegében a 8D) példában leírtak szerint állítjuk elő, vízmentes tetrahidrofuránban 103 mg (0,244 mmól) a 4G) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 86 mg (0,27 mmól) a 16E) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 33 mg (0,24 mmól) HOBT.H₂O-ból, 50 mg (0,24 mmól) DCC-ből és 102 µl trietil-aminból kiindulva. A nyersterméket radiál-kromatográfiával tisztítjuk 2 mm-es lemezen, a grádiens elúcióhoz metilén-kloridot használva, melyben a metanol koncentrációját 0 %-ról 6 %-ra emeljük. 147 mg (86 %) kívánt vegyületet kapunk.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.05 (s, 9H), 1.10-2.24 (m, 16H),
2.40-2.60 (m, 4H), 2.85-2.96 (m, 1H),
3.04 (s, 3H), 3.37-3.45 (m, 1H),
3.50-3.95 (m, 2H), 4.0-4.10 (m, 1H),
4.35-4.65 (m, 2H), 4.70-5.00 (m, 1H),
5.49 (s, 1H), 7.14-7.50 (m, 9H),
7.53-7.63 (m, 2H),
8.56 (d, J=4.66 Hz, 1H).

IR (CHCl₃): 3600-3100 (br.), 3028, 3007, 2976, 2929, 1670,
1633, 1573, 1514, 1481, 1455, 1439, 1394,
1368, 1276, 1247, 1077, 1047 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 700 (M⁺, 100).

Elemanalízis a C₃₅H₅₀N₄O₄ képlet alapján:

számított: C: 71.15, H: 8.53, N: 9.48 %;

mért: C: 71.45, H: 8.74, N: 9.44 %.

29. példa

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'S*)]-2-[2'-Hidroxi-3'-fenil-tio-metil-
-4'-aza-5'-oxo-5'-(3'''-[1'''-oxo-2'''-N-(metil)-aza-3'''-
-pirid-4'''-il-propil]-6'''-metil)-fenil]-pentil-dekahidro-
izokinolin-3-N-terc-butyl-karboxamid

A kívánt vegyületet lényegében a 8D) példában leírtak szerint állítjuk elő, 2 ml tetrahidrofuránban 56 mg (0,13 mmól) a 4G) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 50,0 mg (0,16 mmól) a 19E) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 18 mg (0,13 mmól) HOBT.H₂O-ból, 27 mg (0,13 mmól) DCC-ből és 54 µl trietil-aminből kiindulva. A nyersterméket radiál-kromatográfiával tisztítjuk 1 mm-es lemezen, eluensként 5 % metanolt tartalmazó metilén-kloridot használva. 56 mg (50 %) kívánt vegyületet kapunk szennyesfehér hab alakjában.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.03 (s, 9H), 1.10-2.60 (m, 20H),
2.85-3.05 (m, 4H), 3.35-3.45 (m, 1H),
3.55-3.95 (m, 2H), 4.00-4.10 (m, 1H),
4.38-4.80 (m, 3H), 5.54 (s, 1H),
7.05-7.75 (m, 10H), 8.52-8.60 (m, 2H).

MS (FD): m/e 700 (M⁺) 599 (100).

30. példa

[3S-(3R^{*},4aR^{*},8aR^{*},2'S^{*},3'S^{*})]-2-[2'-Hidroxi-3'-naft-2-il-tio-
-metil-4'-aza-5'-oxo-5'-(3''-[1'''-oxo-2'''-N-(metil)-aza-3'''-
-pirid-2''''-il-propil]-6''-metil)-fenil]-pentil-dekahidro-
izokinolin-3-N-terc-butyl-karboxamid

A kívánt vegyületet lényegében a 8D) példában leírtak szerint állítjuk elő, 3 ml vízmentes tetrahidrofuránban 77 mg (0,16 mmól) a 3G) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 38 mg (0,18 mmól) a 16E) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 22 mg (0,16 mmól) HOBT.H₂O-ból, 34 mg (0,16 mmól) DCC-ből és 68 µl trietil-aminből kiindulva. A nyers-terméket radiál-kromatográfiával tisztítjuk 2 mm-es lemezen, a grádiens elúcióhoz metilén-kloridot használva, melyben a metanol koncentrációját 0 %-ról 6 %-ra emeljük. Ezt követően a tisztítást további radiál-kromatográfiával végezzük 2 mm-es lemezen, a grádiens elúcióhoz metilén-kloridot használva, melyben a metanol koncentrációját 1 %-ról 4 %-ra emeljük. 81,6 mg (67 %) kívánt vegyületet kapunk.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.06 (s, 9H), 1.10-2.65 (m, 19H),
2.65-3.05 (m, 4H), 3.42-4.18 (m, 5H),
4.40-4.90 (m, 3H), 5.63 (s, 1H),
7.10-7.90 (m, 13H),
8.53 (d, J=3.13 Hz, 1H).

IR (CHCl₃): 3600-3100 (br.), 3025, 3008, 2929, 1670, 1632,
1572, 1515, 1455, 1394, 1368, 1247, 1147,
1077, 1047, 944, 816 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 751 (M⁺ +1, 100).

Elemanalízis a C₄₄H₅₅N₅O₄S képlet alapján:

számított: C: 70.46, H: 7.39 %;

mért: C: 70.46, H: 7.19 %.

31. példa

[2S-(2R*,2'S*,3'R*)]-1-[2'-Hidroxi-3'-fenil-metil-4'-aza-5'-oxo-
-5'-(3'''-[1'''-oxo-2'''-N-(metil)-aza-3'''-pirid-2'''-il-
-propil]-6'''-metil)-fenil]-pentil-(pirid-3'''-il-metil)-piperazin-
-2-N-(terc-butyl)-karboxamid

A kívánt vegyületet lényegében a 8D) példában leírtak szerint állítjuk elő, 3 ml vízmentes tetrahidrofurán és 0,5 ml dimetil-formamid elegyében 67 mg (0,18 mmól) a 5E) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 59 mg (0,15 mmól) a 16E) példában leírtak szerint előállított vegyületből, 21 mg (0,15 mmól) HOBT.H₂O-ból, 31 mg (0,15 mmól) TCC-ből és 64 µl trietil-aminből kiindulva. A nyersterméket radiál-kromatográfiával tisztítjuk 1 mm-es lemezen, a grádiens elúcióhoz metilén-kloridot használva, melyben a metanol koncentrációját 5 %-ról 8 %-ra emeliük. 93 mg (87 %) kívánt vegyületet kapunk.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.33 (s, 9H), 2.10-3.10 (m, 16H),
3.32-3.55 (m, 3H), 3.90-4.03 (m, 1H),
4.38-4.57 (m, 2H), 4.65-4.92 (m, 2H),
6.23 (d, J=9.26 Hz, 1H),
7.03-7.43 (m, 11H), 7.56-7.91 (m, 3H),
8.50-8.60 (m, 2H).

IR (CHCl₃): 3691, 3700-3100 (br.), 3025, 3007, 2976, 1634,
1553, 1512, 1480, 1455, 1427, 1405, 1366,
1237, 1151, 1077, 1048 cm⁻¹.

32. példa

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-Hidroxi-3'-fenil-metil-4'-aza-5'-5'-(3'''-[1'''-oxo-2'''-N-(metil)-aza-3'''-pirid-2'''-il-propil]-6'''-metil)-fenil]-pentil-dekahidroizokinolin-3-N-terc-butil-karboxamid-dimetánszulfonát

100 mg (0,15 mmól) a 17. példában leírtak szerint előállított vegyület 2 ml vízmentes metilén-kloridban készült, 0°C hőmérsékletű oldatához hozzáadunk 0,3 ml (0,30 mmól) 1M metánszulfonsav metilén-kloridos oldatát. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepárolva 122,7 mg kívánt vegyületet nyerünk.

33. példa

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'S*)]-2-[2'-Hidroxi-3'-fenil-metil-4'-aza-5'-5'-(3'''-[1'''-oxo-2'''-N-(metil)-aza-3'''-pirid-2'''-il-propil]-6'''-metil)-fenil]-pentil-dekahidroizokinolin-3-N-terc-butil-karboxamid-dimetánszulfonát

A kívánt vegyületet lényegében a 32. példában leírtak^o szerint állítjuk elő, 2 ml metilén-kloridban 30 mg (0,043 mmól) a 28. példában leírtak szerint előállított vegyüeltből és 172 µl

(0,085 mmól) 0,5M metánszulfonsav metilén-kloridos oldatából kiindulva. 38 mg kívánt vegyületet kapunk.

34. példa

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'S*)]-2-[2'-Hidroxi-3'-naft-2-il-tio-metil-4'-aza-5'-oxo-5'-(3'''-[1'''-oxo-2'''-N-(metil)-aza-3'''-pirid-2'''-il-propil]-6''-metil)-fenil]-pentil-dekahidroizo-kinolin-3-N-terc-butyl-karboxamid-dimetánszulfonát

A kívánt vegyületet lényegében a 32. példában leírtak szerint állítjuk elő, 2 ml metilén-kloridban 35 mg (0,047 mmól) a 28. példában leírtak szerint előállított vegyületből és 193 μ l (0,096 mmól) 0,5M metánszulfonsav metilén-kloridos oldatból kiindulva. 35 mg kívánt vegyületet kapunk.

35. példa

[2S-(2R*,2'S*,3'R*)]-1-[2'-Hidroxi-3'-fenil-metil-4'-aza-5'-oxo-5'-(3'''-[1'''-oxo-2'''-N-(metil)-aza-3'''-pirid-2'''-il-propil]-6''-metil)-fenil]-pentil-(pirid-3''-il-metil)-piperazin-2-N-(terc-butyl)-karboxamid trimetánszulfonát

A kívánt vegyületet lényegében a 32. példában leírtak szerint állítjuk elő, 1 ml metilén-kloridban 35,9 mg (0,051 mmól) a 28. példában leírtak szerint előállított vegyületből és 312 μ l (0,156 mmól) 0,5M metánszulfonsav metilén-kloridos oldatából kiindulva. 50 mg kívánt vegyületet kapunk.

36. példa

A keményzselatin kapszula tartalmának összetétele:

hatóanyag	250 mg
keményítő, szárított	200 mg
magnézium-sztearát	10 mg

Összesen: 460 mg

37. példa

A tabletta összetétele:

hatóanyag	250 mg
cellulóz, mikorkristályos	400 mg
szilícium-dioxid, kollo-	
idális	10 mg
sztearinsav	5 mg

Összesen: 665 mg

A komponenseket összekeverjük és 665 mg tömegű tablettákká sajtoljuk.

38. példa

Az aeroszol oldat összetétele:

hatóanyag	0,25 súlyegység
metanol	25,75 súlyegység
Propellant 22	
(klór-difluor-metán)	74 súlyegység

Összesen: 100,00 súlyegység

A hatóanyagot etanollal elkeverjük és az oldathoz hozzáadjuk a Propellant 22 egy részét, -30°C -ra hűtjük és a töltőkészülékbe visszük. A kívánt mennyiséget betöltjük a rozsdamentes acéltartályba és a hátralévő Propellanttal hígítunk. Ezután felhelyezzük a tartályra a szelepet.

39. példa

Tablettánként 60 mg hatóanyagot tartalmazó tablettá összetétele:

hatóanyag	60 mg
keményítő	45 mg
mikrokristályos cellulóz	35 mg
polivinil-pirrolidon	
(10 %-os vizes oldatként)	4 mg
nátrium-karboxi-metil-keményítő	4,5 mg
magnézium-szetarát	0,5 mg
talkum	1 mg

összesen:	150 mg

A hatóanyagot, keményítőt és cellulózt 45 mesh U.S. szitaszámú szitán engedjük át és alaposan összekeverjük. A polivinil-pirrolidont tartalmazó vizes oldatot hozzákeverjük az így nyert oldathoz és a keveréket 14 mesh U.S. szitaszámú szitán engedjük át. A nyert granulátumot 50°C hőmérsékleten szárítjuk és 18 mesh U.S. szitaszámú szitán szitáljuk. A nátrium-karboxi-metil-keményítőt, magnézium-sztearátot és talkumot 60 mesh U.S. szitaszámú szitán engedjük át, majd hozzáadjuk a granulátumhoz és összeke-

verés után 150 mg tömegű tablettákká sajtoljuk a keveréket.

40. példa

A kapszulánként 80 mg hatóanyagot tartalmazó kapszulák tartalmának összetétele:

hatóanyag	80 mg
keményítő	59 mg
mikrokristályos cellulóz	59 mg
magnézium-sztearát	2 mg

összesen: 200 mg

A hatóanyagot, cellulózt, keményítőt és magnézium-sztearátot összekeverjük, 45 mesh U.S. szitán átengedjük és 200 mg-onként keményszselatin kapszulákba töltjük a keveréket.

41. példa

Darabonként 225 mg hatóanyagot tartalmazó kúpok összetétele:

hatóanyag	225 mg
telített zsírsavak gliceridjei	2000 mg

összesen: 2225 mg

A hatóanyagot 60 mesh U.S. szitaszámú szitán engedjük át, és a telített zsírsavgliceridek előzőleg a minimális hőmérsékleten megolvasztott olvadékához keverjük. Az így nyert szuszpenziót 2 g névleges kapacitású öntőformákba öntjük és hagyjuk kihűlni.

42. példa

5 ml-enként 50 mg hatóanyagot tartalmazó szuszpenzió összetétele:

hatóanyag	50 mg
nátrium-karboxi-metil-cellulóz	50 mg
szirup	1,25 ml
benzoesav oldat	0,10 ml
ízesítőanyag	tetszés szerint
színanyag	tetszés szerint

tisztított vízzel a térfogatot 5 ml-re egészítjük ki.

A hatóanyagot 45 mesh U.S. szitaszámú szitán engedjük át és elkeverjük a nátrium-karboxi-metil-cellulózzal és a sziruppal egy homogén pasztát készítve. A benzoesav oldatot, az íz- és színanyagot a víz egy részével hígítjuk és hozzáadjuk kevertetés mellett a pasztához. Megfelelő mennyiségű vizet hozzáadva beállítjuk a kívánt térfogatot.

43. példa

Intravénás készítmény összetétele:

hatóanyag	100 mg
izotóniás sóoldat	
1000 ml	

A fenti oldatot általában 1 ml/perc sebességgel adagoljuk intravénásan a betegnek.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sója, ahol az (I) általános képletben R és R^O jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomszámú alkil-, arilcsoporttal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkil-, heterociklusos csoporttal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkil- vagy telítetlen heterociklusos csoporttal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkilcsoport; vagy az R és R^O a nitrogénatommal együtt, melyhez kapcsolódnak egy heterociklusos vagy telítetlen heterociklusos csoportot alkotnak, azzal a feltétellel, hogy a nitrogénatom nem lehet kvaterner;
- Z jelentése (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) vagy (IX) általános képletű csoport;
- q jelentése 0, 1, 2, 3 vagy 4;
- r jelentése 0, 1, 2 vagy 3;
- s jelentése 0, 1 vagy 2;
- R² jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-6 szénatomszámú alkil-, arilcsoporttal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkil-, 1-6 szénatomszámú alkoxi-, 1-6 szénatomszámú alkil-tio-, amino-, 1-4 szénatomszámú alkil-amino-, dialkil-amino-csoport, ahol az alkilcsoportok 1-4 szénatomszámúak, karbamoil- vagy N-alkil-karbamoil-csoport, ahol az alkilcsoport 1-4 szénatomszámú;

- R^1 jelentése aril-, heterociklusos, telítetlen heterociklusos csoport, 5-7 szénatomszámú cikloalkil- vagy $-S-R^{1a}$ általános képletű csoport, melyen belül R^{1a} jelentése aril-, heterociklusos, telítetlen heterociklusos vagy 5-7 szénatomszámú cikloalkilcsoport;
- X jelentése (X), (XI) vagy (XII) általános képletű csoport;
- Y jelentése aril- vagy telítetlen heterociklusos csoport;
- Y^1 jelentése heterociklusos csoport;
- R^{3a} jelentése $-C(O)-NR^4R^4$, (XIII) vagy (XIV) általános képletű csoport;
- R^{3b} jelentése (XV), (XVI) vagy (XVII) általános képletű csoport;
- p jelentése 4 vagy 5;
- l jelentése 3, 4 vagy 5;
- R^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport vagy hidroxilcsoporttal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkilcsoport;
- R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport, 1-6 szénatomszámú alkil-, 1-6 szénatomszámú alkoxi-, amino-, 1-4 szénatomszámú alkil-amino-, hidroxilcsoporttal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkil-, karboxil-, 1-4 szénatomszámú alkoxi-karbonil-, karbamoil-, N-alkil-karbamoil-csoport, melyben belül az alkilcsoport 1-4 szénatomszámú, aril-, heterociklusos vagy telítetlen heterociklusos csoport.

-alkil-karbamoil-csoport, melyben belül az alkilcsoport 1-4 szénatomszámú, aril-, heterociklusos vagy telítetlen heterociklusos csoport.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sója, ahol

- Z jelentése (II) általános képletű csoport,
 R^1 jelentése arilcsoport vagy $-S-R^{1a}$ általános képletű csoport, melyen belül R^{1a} jelentése arilcsoport;
 R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomszámú alkilcsoport;
 q jelentése 0 vagy 1;
 X jelentése (X) vagy (XII) általános képletű csoport,
 R^{3a} jelentése $-C(O)-NR^4R^4$ általános képletű csoport, melyen belül R^4 jelentése azonos a fentebb tett meghatározásokkal.

3. A 2. igénypont szerinti vegyület vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sója, ahol

- Y jelentése fenilcsoport;
 Y' jelentése dekahidro-(4aS,8aS)-izokinolinil-csoport, és
 R^{3a} jelentése $-C(O)NH-(\text{terc-butil})$ képletű csoport.

4. A $[3S-(3R^*,4aR^*,8aR^*,2'S^*,3'R^*)]-2-[2'-\text{Hidroxi}-3'-\text{fenil-metil}-4'-\text{aza}-5'-\text{oxo}-5'-(3''-[1'''-\text{oxo}-2'''-\text{N}-(\text{metil})-\text{aza}-3'''-\text{kinolin}-2''''-\text{il-propil}]-6''-\text{metil})-\text{fenil}]-\text{pentil}-\text{dekahidroizokinolin}-3-\text{N-terc-butil-karboxamid};$

[3'''S-(3'''R*,4'''S*)]-N-[1'-oxo-1'-(3'''-[1'''-oxo-2'''-aza-3'''-fenil-metil-4'''-hidroxi-5'''-(2'''-N-terc-butil-karboxamido)-fenil]-pentil-4'''-metil)-fenil]-metil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin, vagy

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hidroxi-3'-fenil-metil-4'-aza-5'-oxo-5'-(3'''-[1''',2''',3''',4'''-tetrahidroizolinolin-1'''-il-karbonil]-6'''-metil)-fenil]-pentil-dekahidroizokinolin-3-N-terc-butil-karboxamid

és ezek gyógyászati szempontból alkalmazható sói.

5. Gyógyszerkészítmény, mely hatóanyagként az 1-4.

igénypontok bármelyike szerinti vegyületet vagy annak gyógyászati szempontból alkalmazható sóját tartalmazza egy vagy több gyógyászati szempontból alkalmazható vívő-, hígító- vagy kötőanyag kíséretében.

6. Eljárás az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti (I)

általános képletű - ahol

R és R⁰ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomszámú alkil-, arilcsoporttal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkil-, heterociklusos csoporttal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkil- vagy telítetlen heterociklusos csoporttal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkilcsoport; vagy az R és R⁰ a nitrogénatommal együtt, melyhez kapcsolódnak egy heterociklusos vagy telítetlen heterociklusos csoportot alkotnak, azzal a feltétellel, hogy a nitrogénatom nem lehet kvaterner;

- Z jelentése (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) vagy (IX) általános képletű csoport;
- q jelentése 0, 1, 2, 3 vagy 4;
- r jelentése 0, 1, 2 vagy 3;
- s jelentése 0, 1 vagy 2;
- R² jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-6 szénatomszámú alkil-, arilcsoporttal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkil-, 1-6 szénatomszámú alkoxi-, 1-6 szénatomszámú alkil-tio-, amino-, 1-4 szénatomszámú alkil-amino-, dialkil-amino-csoport, ahol az alkilcsoportok 1-4 szénatomszámúak, karbamoil- vagy N-alkil-karbamoil-csoport, ahol az alkilcsoport 1-4 szénatomszámú;
- R¹ jelentése aril-, heterociklusos, telítetlen heterociklusos csoport, 5-7 szénatomszámú cikloalkil- vagy -S-R^{1a} általános képletű csoport, melyen belül R^{1a} jelentése aril-, heterociklusos, telítetlen heterociklusos vagy 5-7 szénatomszámú cikloalkilcsoport;
- X jelentése (X), (XI) vagy (XII) általános képletű csoport;
- Y jelentése aril- vagy telítetlen heterociklusos csoport;
- Y¹ jelentése heterociklusos csoport;
- R^{3a} jelentése -C(O)-NR⁴R⁴, (XIII) vagy (XIV) általános képletű csoport;
- R^{3b} jelentése (XV), (XVI) vagy (XVII) általános képletű csoport;
- p jelentése 4 vagy 5;

- l jelentése 3, 4 vagy 5;
- R⁴ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatom-számú alkilcsoport vagy hidroxilcsoporttal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkilcsoport;
- R⁵ és R⁶ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-, 1-6 szénatomszámú alkoxi-, amino-, 1-4 szénatomszámú alkil-amino-, hidroxil-csoporttal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkil-, karb-oxil-, 1-4 szénatomszámú alkoxi-karbonil-, karbamoil-, N-alkil-karbamoil-csoport, melyben belül az alkilcsoport 1-4 szénatomszámú, aril-, heterociklusos vagy telítetlen heterociklusos csoport -

vegyület vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sója előállít-
tására, azzal jellemezve, hogy

- a) a (XXI) általános képletű vegyületet a (XXII) általános képletű vegyülettel vagy aktivált származékával reagáltatjuk, ahol a képletekben R, R⁰, R¹, X és Z jelentése azonos a fenteikben tett meghatározásokkal,
- b) adott esetben a nyert terméket gyógyászati szempontból alkalmazható sójává alakítjuk.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű - ahol

- Z jelentése (II) általános képletű csoport,
- R¹ jelentése arilcsoport vagy -S-R^{1a} általános képletű csoport, melyen belül R^{1a} jelentése arilcsoport;

- R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomszámú alkil-csoport;
- q jelentése 0 vagy 1;
- X jelentése (X) vagy (XII) általános képletű csoport,
- R^{3a} jelentése $-C(O)-NR^4R^4$ általános képletű csoport, melyen belül R^4 jelentése azonos a fentebb tett meghatározásokkal -

vegyület vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

8. A 6. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű

- ahol

- Y jelentése fenilcsoport;
- Y^1 jelentése dekahidro-(4aS,8aS)-izokinolinil-csoport;
- R^{3a} jelentése $-C(O)NH-(\text{terc-butil})$ képletű csoport -
- vegyület vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatjuk egymással.

9. A 6. igénypont szerinti eljárás a

$[3S-(3R^*,4aR^*,8aR^*,2'S^*,3'R^*)]-2-[2'-\text{Hidroxi}-3'-\text{fenil-metil}-4'-\text{-aza}-5'-\text{oxo}-5'-(3''-[1'''-\text{oxo}-2'''-\text{N}-(\text{metil})-\text{aza}-3'''-\text{kinolin}-2'''-\text{il-propil}]-6''-\text{metil})-\text{fenil}]-\text{pentil-dekahidroizokinolin}-3-\text{N-terc-butil-karboxamid};$

$[3'''S-(3'''R^*,4'''S^*)]-N-[1'-\text{oxo}-1'-(3''-[1'''-\text{oxo}-2'''-\text{aza}-3'''-\text{fenil-metil}-4'''-\text{hidroxi}-5'''-(2'''-\text{N-terc-butil-karba}-$

mido)-fenil]-pentil-4''-metil)-fenil]-metil-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin, vagy

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hidroxi-3'-fenil-metil-4'-a-5'-oxo-5'-.(3''-[1'',2'',3'',4''-tetrahidroizolinolin-1''-il-karbonil]-6''-metil)-fenil]-pentil-dekahidroizokinolin-3-N-terc-butil-karboxamid

és ezek gyógyászati szempontból alkalmazható sói előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően helyettesített reagenseket reagáltatjuk egymással.

10. Eljárás hatóanyagként az 1-4. igénypont bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sóját tartalmazó gyógyszerkészítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy a megnevezett hatóanyagot egy vagy több vívő-, hígító- vagy kötőanyag kíséretében gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.

11. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sója, azzal jellemezve, hogy a 6. igénypont szerinti eljárással állítjuk elő.

12. Az 1-4. igénypontok szerinti (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sójának felhasználása a pestis elleni gyógyszer ipari előállítására.

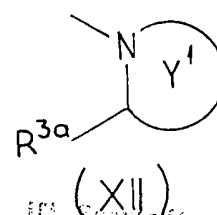
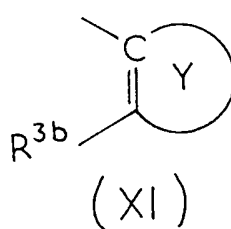
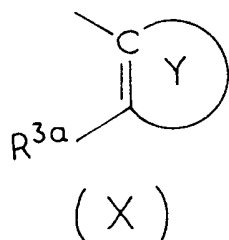
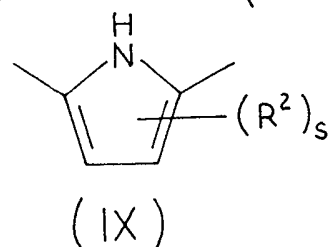
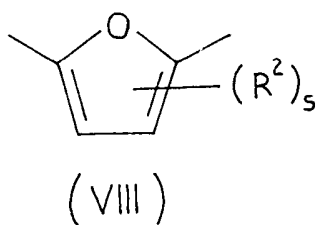
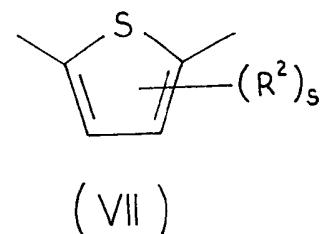
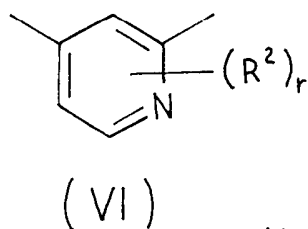
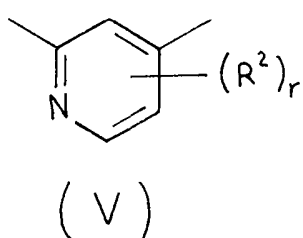
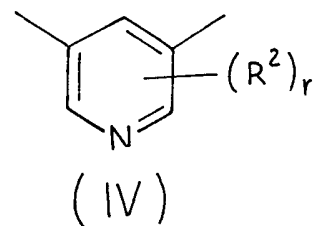
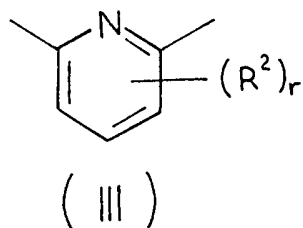
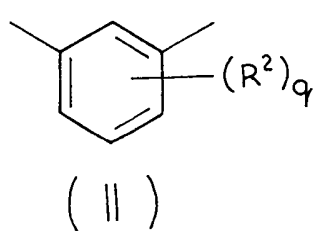
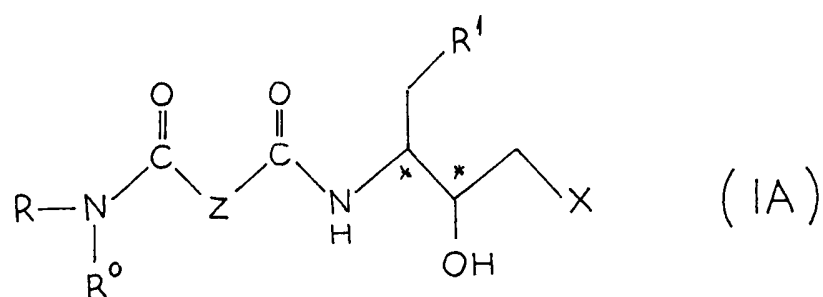
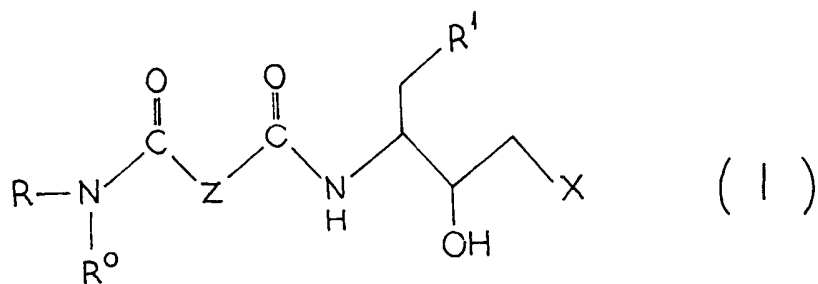
+ 9 lap rajz

A meghatalmazott

Dr. Sándor István
 Kísérleti Laboratóriumi
 az Állatorvosi Intézetben
 Budapest, 1053, Fax: 153-3304

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

9/1

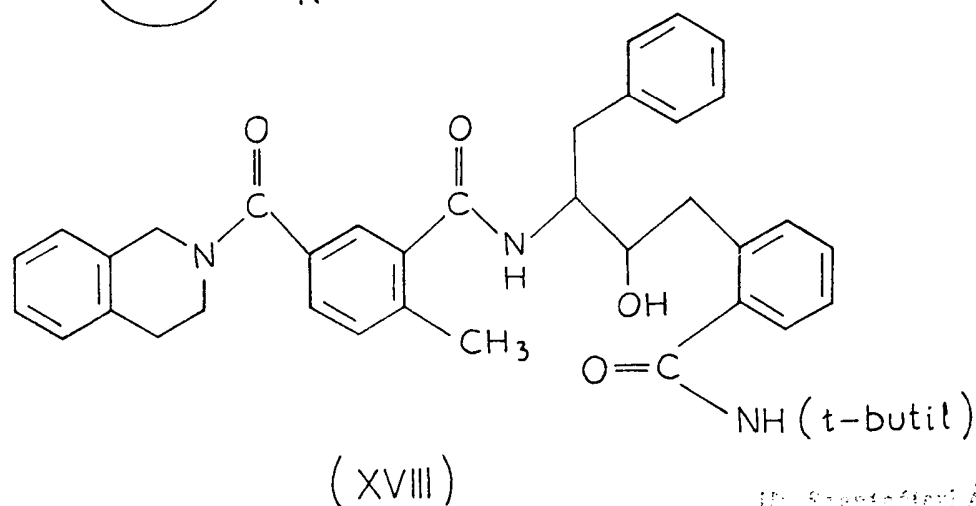
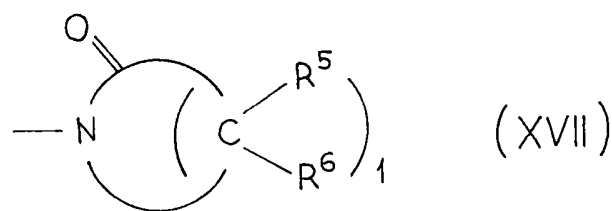
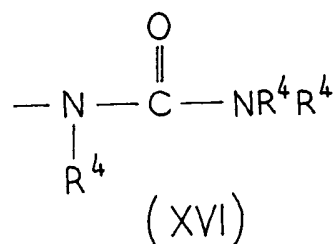
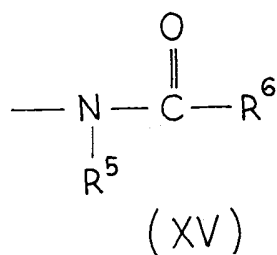
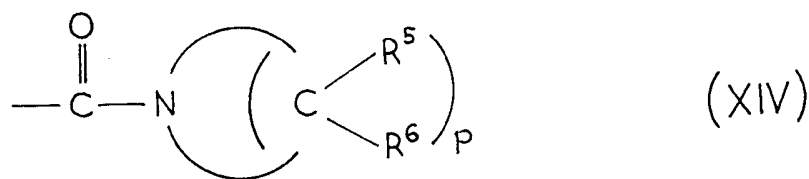
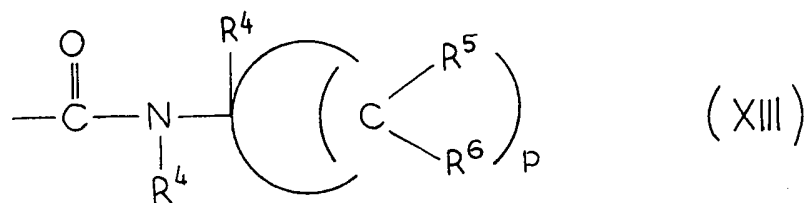


677/93

18533

Korrigiert und abgedruckt

9/2



Dr. Siegfried Adam
 10. 12. 1993
 10. 12. 1993
 10. 12. 1993
 10. 12. 1993

(XIX)

CN(C)CCc1ccc2nc3ccccc3cc21C(=O)c4ccc(C)c(C(=O)N[C@@H](Cc5ccccc5)C(O)C[C@H]6N[C@@H](C(=O)N[C@@H](C)CCc7ccc8ccccc8cc76)c4

(XX)

$$\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{H}-\text{N}-\text{C} \text{---} \left(\text{C} \begin{array}{l} \text{---} \text{R}^5 \\ \text{---} \text{R}^6 \end{array} \right)_p \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$$

(XXIII)

$$\text{H}-\text{N} \left(\text{C} \begin{array}{l} \text{R}^5 \\ \text{R}^6 \end{array} \right)_p$$

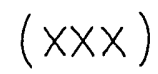
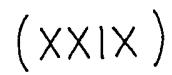
(XXIV)

$$\begin{array}{c} \text{R}^b - \text{N} - \text{CH}(\text{R}^1) - \text{COOH} \\ | \\ \text{H} \end{array}$$

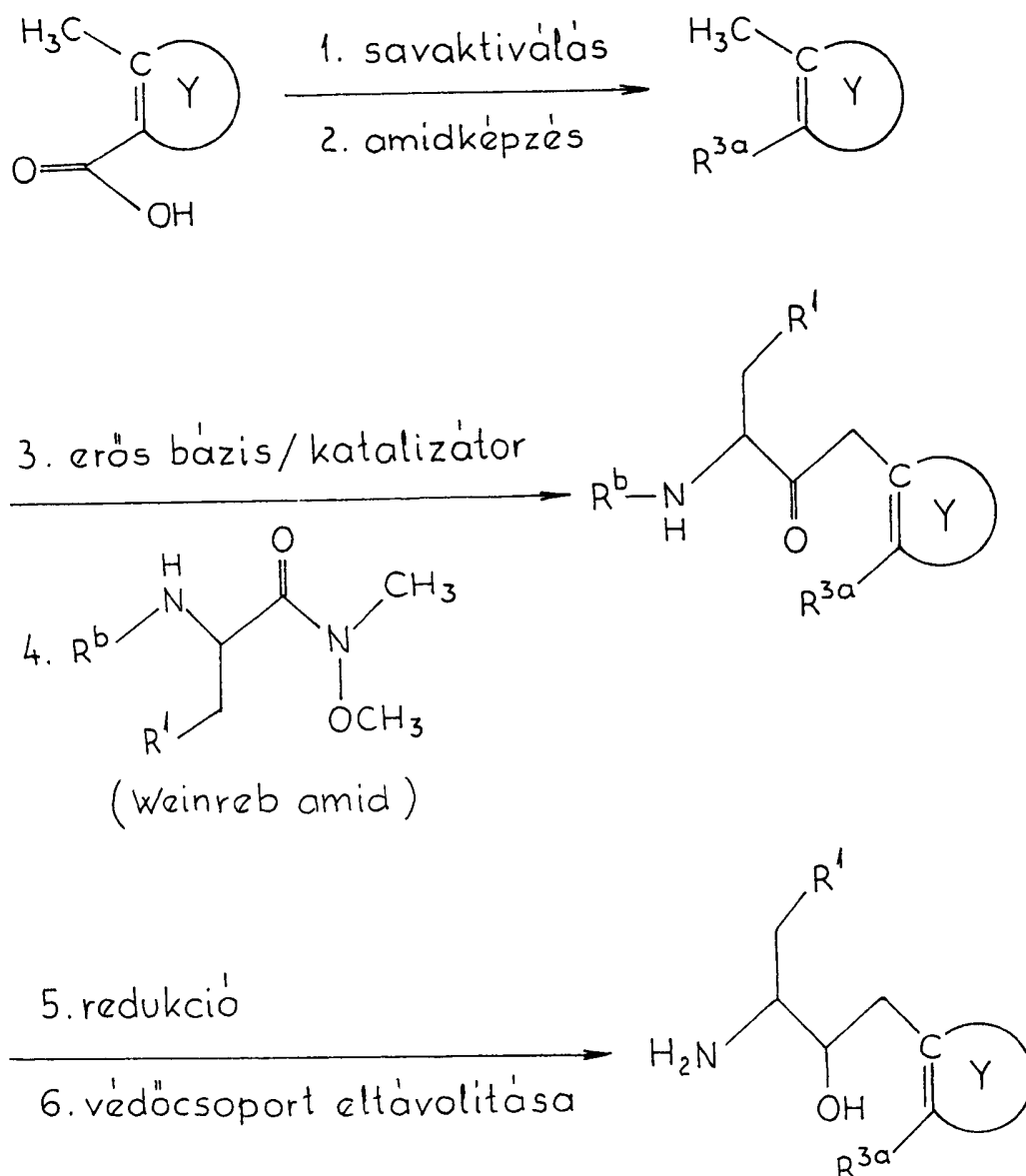
(XXVI)

CN(C)C(=O)N(R^b)CCSR^1

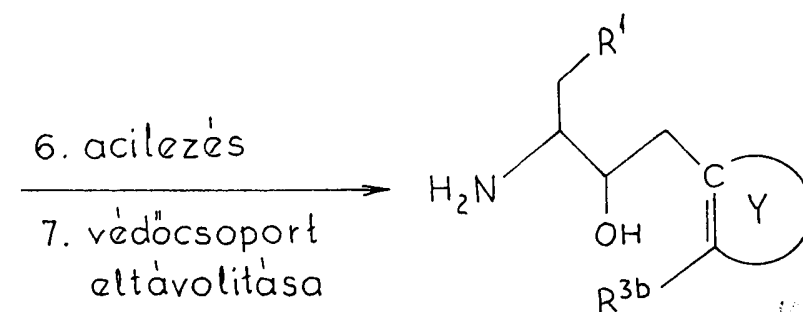
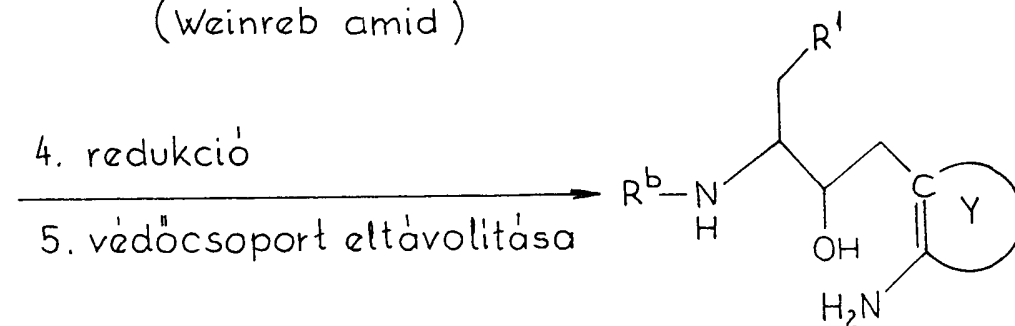
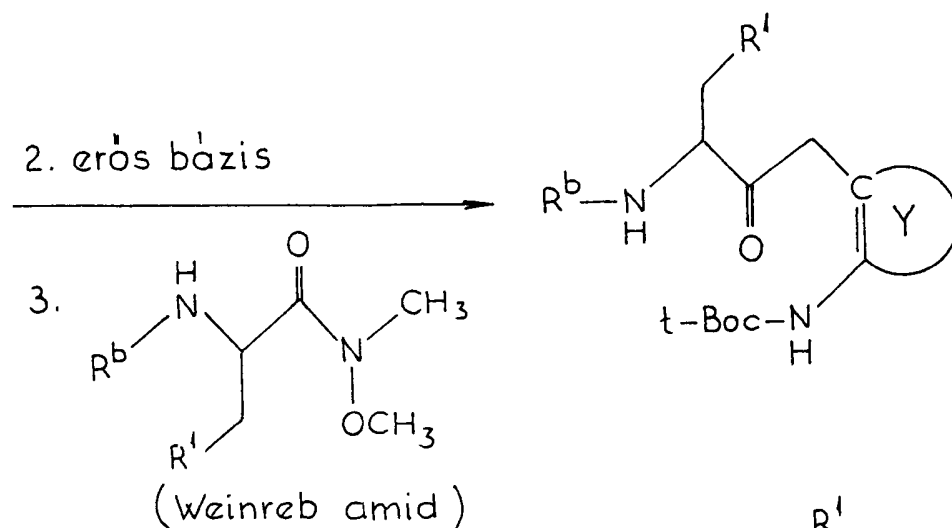
(XXVII)



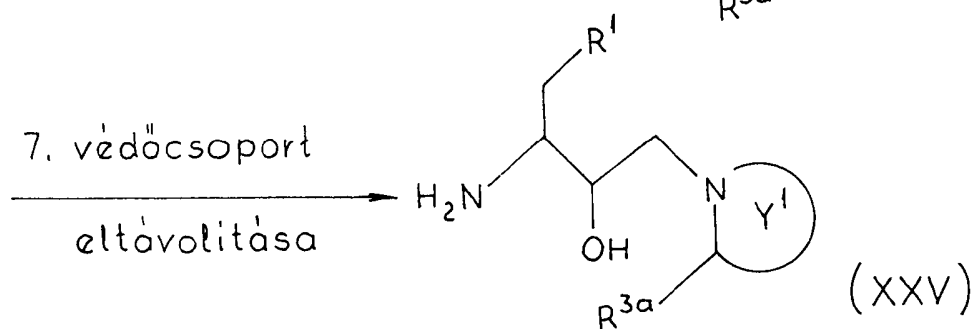
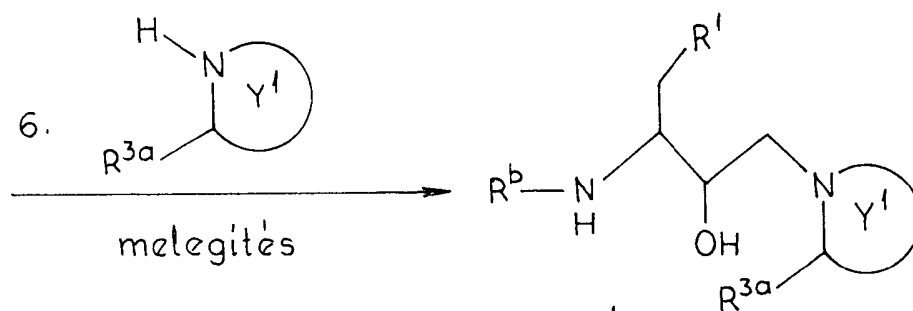
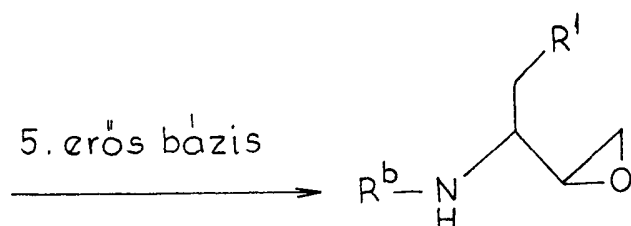
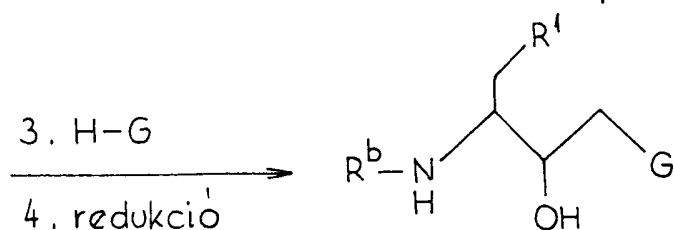
2. ábra "A" reakciófolyamat



$$\begin{array}{ccc}
 \text{H}_3\text{C}-\text{C} & \xrightarrow[\text{m\acute{e}l\acute{e}git\acute{e}s]{1. \text{ di (terc-butyl)-dikarbonat}} & \text{H}_3\text{C}-\text{C} \\
 \parallel & & \parallel \\
 \text{H}_2\text{N} & & \text{Boc-N} \\
 \text{Y} & & \text{H} \\
 \text{Y} & & \text{Y}
 \end{array}$$



100-361141-100
b6
b7C
b7D
ALL INFORMATION CONTAINED
HEREIN IS UNCLASSIFIED
DATE 10-20-2011 BY 60322
UCBAW

$$\text{R}^b\text{-N(H)-CH(R')-COOH} \xrightarrow[\text{2. } \alpha\text{-diazokarboxil-k\'epz\'es}]{\text{1. savaktiv\'al\'as}} \text{R}^b\text{-N(H)-CH(R')-C(=O)-CH=N}_2$$


5. ábra II. reakciófolyamat

