

2037/50 KÖZZÉ-  
TETEL  
PELDÁUT



165/996

-53598-

F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, Bazel, Svájc

ELJÁRÁS AMINOSAV-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

A bejelentés napja: 1990. 04. 02.

Elsőbbsége: 1989. 04. 05. /1290/89/

Svájc

KIVONAT

Az /I/ általános képletű vegyületek optikailag tiszta diasztereomerek, diasztereomer keverékek, diasztereomer racémátok vagy diasztereomer racémátok keverékei formájában és a fenti vegyületek gyógyászatilag alkalmas sói a renin nevű természetes enzim hatását gátolják és ezért a gyógyászatban magas vérnyomás és szívelégtelenség kezelésére illetve megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények hatóanyagaként alkalmazhatók.

A képletben

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R<sup>2</sup> jelentése etil-, propil-, isopropil-, imidasol-2-il-, imidasol-4-il-, pirasol-3-il-, tiasol-4-il-, tien-2-il-, etoxikarbonil-, tercier butilkarbonil-metil-, benziloxikarbonil-metil- vagy tercier butoxi-csoport;

R<sup>3</sup> jelentése isobutil-, ciklohexil-metil- vagy benzilcsoport;

A jelentése valamely /a/ vagy /b/ általános képletű csoport;

R<sup>4</sup> jelentése alkancsil-, arilkarbonil- vagy 2,2-dialkil-vinil-csoport vagy valamely /c/, /d/ vagy /e/ általános képletű csoport;

a szaggatott vonal további kötést jelent;

R<sup>5</sup> jelentése fenil-, helyettesített fenil-, benzil- vagy naftil-

- csoport;
- R<sup>6</sup> jelentése hidrogénatom, <sup>(helyettesített alkil,</sup> ~~alkoxikarbonil-alkil-, alkilkarbonil-~~  
~~-alkil-, cikloalkilkarbonil-alkil-, heterocikloalkilkarbonil-~~  
~~-alkil-, arilkarbonil-alkil-, aminokarbonil-alkil-, helyet-~~  
~~tesített aminokarbonil-alkil-, aminos-alkilkarbonil-alkil-,~~  
~~helyettesített aminos-alkilkarbonil-alkil-, aminos-alkilssul-~~  
~~fonil-alkil-, helyettesített aminos-alkilssulfonil-alkil-,~~  
~~alkoxikarbonil-hidroxi-alkil-, alkilkarbonil-hidroxi-alkil-,~~  
~~cikloalkilkarbonil-hidroxi-alkil-, heterocikloalkilkarbonil-~~  
~~-hidroxi-alkil-, arilkarbonil-hidroxi-alkil-, aminokarbonil-~~  
~~-hidroxi-alkil-, helyettesített aminokarbonil-hidroxi-alkil-,~~  
~~dialkoxi-foszfors-alkil-, difenoxi-foszfors-alkil-,~~  
~~alkil-, alkoxikarbonil-amino-, <sup>vaq</sup> aralkoxikarbonil-amino-, <sup>csoport</sup>~~  
~~(alkiltio-alkil-, alkilssulfonil-alkil-, alkilssulfonil-~~  
~~-alkil-, ariltio-alkil-, arilssulfonil-alkil-, arilssulfonil-~~  
~~-alkil-, aralkiltio-alkil-, aralkilssulfonil-alkil- vagy~~  
~~aralkilssulfonil-alkil-csoport) assal a feltétellel, hogy~~  
 amennyiben R<sup>5</sup> jelentése fenil-, benzil- vagy  $\alpha$ -naftil-cso-  
 port, úgy R<sup>6</sup> alkoxikarbonil-amino- vagy aralkoxikarbonil-  
 -amino-csoporttól eltérő jelentésű;
- Y jelentése adott esetben N- és/vagy  $\alpha$ -metilzett fenil-glicin  
 ciklohexil-glicin, fenil-alanin, ciklohexil-alanin, 4-fluor-  
 -fenil-alanin, 4-klór-fenil-alanin, tirozin, O-metil-tirozin,  
 $\alpha$ -naftil-alanin vagy homofenil-alanin Z-hez kapcsolódó két-  
 vegyértékű maradékának N-terminálisa;
- Z jelentése acilcsoport;
- R<sup>7</sup> jelentése alkil-, aril-, heteroaril-, alkil-aminokarbonil-,  
 aralkil-aminokarbonil- vagy heteroaralkil-aminokarbonil-  
 -csoport;

$R^8$  jelentése alkoxicsoport;

$R^9$  jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport és

$R^{10}$  jelentése azido-metil-csoport, vagy valamely /c/, /z/, /g/  
vagy /h/ általános képletű csoport;

$R^{11}$  jelentése hidrogénatom, alkil-, aralkil-, aril-, alkanoil-,  
aralkilkarbonil-, heteroaralkilkarbonil- vagy alkil-karba-  
noil-csoport;

$R^{12}$  és  $R^{13}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-,  
aralkil-, heteroaralkil-, aril-, alkanoil-, alkoxikarbonil-,  
aralkilkarbonil-, aralkoxikarbonil-, heteroaralkilkarbonil-,  
heterocikloalkilkarbonil- vagy alkilkarbanoil-csoport vagy  
valamely /i/ általános képletű csoport; vagy  $R^{12}$  és  $R^{13}$  a  
nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5- vagy  
6-tagú heterociklust vagy adott esetben helyettesített benz-  
imidazolónil-csoportot képeznek;

$n$  értéke 0, 1 vagy 2 és

$R^{14}$  jelentése hidrogénatom vagy aralkoxikarbonil-csoport.

~~As /i/ általános képletű vegyületek bennükben ismert eljárások-  
kal állíthatók elő.~~

27



Találmányunk aminosav-származékok előállítására vonatkozik.

Találmányunk tárgya közelebbről eljárás /I/ általános képletű aminosav-származékok

/mely képletben

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R<sup>2</sup> jelentése etil-, propil-, izopropil-, imidazol-2-il-, imidazol-4-il-, pirazol-3-il-, tiazol-4-il-, tien-2-il-, etoxikarbonil-, tercier butilkarbonil-metil-, benziloxikarbonil-metil- vagy tercier butoxi-csoport;

R<sup>3</sup> jelentése izobutil-, ciklohexil-metil- vagy benzilcsoport;

A jelentése valamely /a/ vagy /b/ általános képletű csoport;

R<sup>4</sup> jelentése alkancil-, arilkarbonil- vagy 2,β-dialkil-vinilcsoport vagy valamely /c/, /d/ vagy /e/ általános képletű csoport;

a szaggatott vonal további kötést jelent;

R<sup>5</sup> jelentése fenil-, helyettesített fenil-, benzil- vagy naftilcsoport;

R<sup>6</sup> jelentése hidrogénatom, alkoxikarbonil-alkil-, alkilkarbonil-alkil-, cikloalkilkarbonil-alkil-, heterocikloalkilkarbonil-alkil-, arilkarbonil-alkil-, aminokarbonil-alkil-, helyettesített aminokarbonil-alkil-, aminos-alkilkarbonil-alkil-, helyettesített aminos-alkilkarbonil-alkil-, aminos-alkilsulfonil-alkil-, helyettesített aminos-alkilsulfonil-alkil-, alkoxikarbonil-hidroxil-alkil-, alkilkarbonil-hidroxil-alkil-, cikloalkilkarbonil-hidroxil-alkil-, heterocikloalkilkarbonil-hidroxil-alkil-, arilkarbonil-hidroxil-alkil-, aminokarbonil-hidroxil-alkil-, helyettesített aminokarbonil-hidroxil-alkil-, dialkoxi-foszforoxil-alkil-,

- difenoxi-foszferoxi-alkil-, aralkil-, alkokikarbonil-amino-, aralkokikarbonil-amino-, alkiltio-alkil-, alkilssulfinil-alkil-, alkilssulfenil-alkil-, ariltio-alkil-, arilssulfinil-alkil-, arilssulfenil-alkil-, aralkiltio-alkil-, aralkilssulfinil-alkil- vagy aralkilssulfenil-alkil-csoport assal a feltétellel, hogy amennyiben  $R^5$  jelentése fenil-, benzil- vagy  $\alpha$ -naftil-csoport, úgy  $R^6$  alkokikarbonil-amino- vagy aralkokikarbonil-amino-csoporttól eltérő jelentésű;
- Y** jelentése adott esetben N- és/vagy  $\alpha$ -metilozett fenil-glicin, ciklohexil-glicin, fenil-alanin, ciklohexil-alanin, 4-fluor-fenil-alanin, 4-klór-fenil-alanin, tirozin, O-metil-tirozin,  $\alpha$ -naftil-alanin vagy homofenil-alanin Z-hoz kapcsolódó kétvegyértékű maradéknak N-terminálisa;
- Z** jelentése acilcsoport;
- R<sup>7</sup>** jelentése alkil-, aril-, heteroaril-, alkil-aminokarbonil-, aralkil-aminokarbonil- vagy heteroaralkil-aminokarbonil-csoport;
- R<sup>8</sup>** jelentése alkokiocsoport;
- R<sup>9</sup>** jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport és
- R<sup>10</sup>** jelentése azido-metil-csoport, vagy valamely /c/, /f/, /g/ vagy /h/ általános képletű csoport;
- R<sup>11</sup>** jelentése hidrogénatom, alkil-, aralkil-, aril-, alkancil-, aralkilkarbonil-, heteroaralkilkarbonil- vagy alkil-karbamoil-csoport;
- R<sup>12</sup>** és **R<sup>13</sup>** jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, aralkil-, heteroaralkil-, aril-, alkancil-, alkokikarbonil-, aralkilkarbonil-, aralkokikarbonil-, heteroaralkilkarbonil-, heterocikloalkilkarbonil- vagy alkilkarbamoil-csoport vagy valamely /i/ általános képletű csoport; vagy  $R^{12}$  és  $R^{13}$  a

nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5- vagy 6-tagú heterociklust vagy adott esetben helyettesített benzimidazolil-csoportot képeznek;

n értéke 0, 1 vagy 2 és

R<sup>14</sup> jelentése hidrogénatom vagy aralkoxikarbonil-csoport/optikailag tiszta diasztereomer, diasztereomer keverék, diasztereomer racemát vagy diasztereomer racemátok keverékei formáinak és e vegyületeket gyógyászatilag alkalmas sói előállítására.

As /I/ általános képletű vegyületek és sóik értékes farmakodinamikai tulajdonságokkal rendelkeznek.

Találmányunk tárgya

- az /I/ általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik;
- e vegyületek felhasználása gyógyászati hatóanyagként;
- eljárás az /I/ általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik előállítására;
- eljárás a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására;
- az /I/ általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik felhasználása betegségek kezelésére és megelőzésére illetve az egészség javítására;
- az /I/ általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik felhasználása magasvérnyomás és szívelégtelenség kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

A leírásban használt definíciók értelmzését az alábbiakban ismertetjük: ezek a meghatározások az önmagukban vagy kombinációkban szereplő egyes csoportokra egyaránt vonatkoznak.

A leírásban használt "alkilcsoport" kifejezésen egyenes- vagy elágazóláncú telített 1-8 szénatomos - előnyösen 1-4 szénatomot tartalmazó - szénhidrogéncsoportok értendők /pl. metil-, etil-, n-propil-, isopropil-, n-butyl-, isobutyl-, szekunder butyl-, terciér butyl-, pentil-, hexilcsoport stb/. Az "alkoxycsoport" kifejezés a fenti meghatározásnak megfelelő alkilcsoportokat tartalmazó alkil-éter-csoportokra vonatkozik /pl. metoxi-, etoxi-, propoxi-, isopropoxi-, butoxi-, isobutoxi-, szekunder butoxi-, terciér butoxi-csoport stb/. A "cikloalkilcsoport" kifejezésen telített gyűrűs 3-8 szénatomos - előnyösen 3-6 szénatomot tartalmazó - szénhidrogéncsoportok értendők /pl. ciklopropil-, ciklobutyl-, ciklopentil-, ciklohexilcsoport stb/. A "heterocikloalkil-csoport" kifejezés hasonlóképpen telített 3-8-tagú - előnyösen 5-6-tagú - olyan gyűrűs szénhidrogéncsoportokra vonatkozik, amelyek egy vagy két metilén-csoport helyén egy vagy két oxigén-, kén- vagy adott esetben alkil-, fenil-alkil-, alkanoil- vagy alkanoil-oxi-csoporttal helyettesített nitrogénatomot tartalmaznak /pl. piperidinil-, pirazinil-, N-benzil-pirazinil-, morfolinil-, N-metil-piperidinil-, N-benzil-morfolinil-csoport stb/.

Az "alkanoilcsoport" kifejezésen egyenes- vagy elágazóláncú 1-8 szénatomos - előnyösen 1-4 szénatomot tartalmazó - alkánsavakból lezármastatható savmaradékok értendők /pl. formil-, acetyl-, propionil-, butiril-, valeril-, isovaleril-csoport stb/. Az "arilcsoport" kifejezés adott esetben alkil-, alkoxi-, alkanoil-oxi-, amino-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkilkarbonil-amino-, hidroxilcsoporttal, halogénatommal, trifluor-metil- vagy nitrocsoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 6-14 szénatomos mono- vagy biciklikus aromás

szénhidrogéncsoportokra vonatkozik /pl. fenil-,  $\alpha$ - vagy  $\beta$ -naftil-, indenil-, antril- vagy fenantrilcsoport stb/. Az "aralkilcsoport" kifejezésen egyenes- vagy elágazólánccá, egy vagy több hidrogénatomjuk helyén arilcsoportot tartalmazó alkilcsoportok értendők /pl. bensil-, difenil-metil-, tritil-,  $\alpha$ - vagy  $\beta$ -naftil-metil-, 2-fenetil-, 3-fenil-propil-, 4-fenil-3-butyl-, 2- $\alpha$  - vagy  $\beta$ -naftil/-etil-, 3- $\alpha$ -naftil-2-propil-, 4- $\alpha$ -naftil-3-butyl-csoport stb/; az aromás csoportok adott esetben a fentiekben meghatározott módon egyszeresen vagy többszörösen helyettesítve lehetnek. A "helyettesített fenilcsoport" kifejezésen adott esetben alkil-, alkoxi-, alkoxi-alkoxi-, alkanoil-, alkanoil-oxi-, hidroxilcsoporttal, halogénatommal vagy trifluor-metil-csoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyettesített fenilcsoportok értendők /pl. fenil-, 4-hidroxifenil-, 4-metoxifenil-, 4-metil-fenil-, 4-klór-fenil-, 4-etoxi-etoxi-fenil-csoport stb/.

Az adott esetben helyettesített benzimidazolénil-csoportok" példaként a benzimidazolinil-, 3-metil-benzimidazolénil-, 3-isopropil-benzimidazolénil-, 3-butyl-benzimidazolénil-, 3-/merfoline-etil/-benzimidazolénil-, 3-bensil-benzimidazolénil-csoportot stb. említjük meg. Az "5- vagy 6-tagú heterociklus" kifejezés telített 5- vagy 6-tagú, gyűrűtagként legalább egy nitrogénatomot és adott esetben egy további oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmazó, a második nitrogénatomon adott esetben alkil-, fenil-, fenil-alkil- vagy hidroxil-alkil-csoporttal helyettesített vagy egy szénatomon adott esetben alkil-amino-, aralkil-amino-, alkil-, fenil- vagy fenil-alkil-helyettesítőt hordozó heterociklusos csoportok értendők /pl. piperidinil-, 4-/bensil-amino/-piperidinil-, pirazinil-,

piperasinil-, N-/hidroxil-etil/-piperasinil-, morfolinil-, tie-  
morfolinil-, pirrolidinil-, tiazolidinil-, imidasolidinil-,  
oxasolidinil-csoport stb./.

A "heterocarilcsoport" kifejezés egyik nitrogénatomján  
adott esetben alkil-, fenil- vagy fenil-alkil-csoporttal  
és/vagy egy vagy több szénatomján adott esetben alkil-, fenil-,  
fenil-alkil-, halogén-, hidroxil-, alkoxi-, fenil-alkoxi- vagy  
oxo-csoporttal helyettesített és adott részlegesen telített  
mono- vagy biciklikus aromás szénhidrogéncsoportokra vonatkozik,  
amelyek egy vagy több szénatomjuk helyén egy vagy két nitro-  
génatomot és/vagy egy oxigén- vagy kénatomot tartalmaznak pl.  
pirrolil-, furil-, tienil-, imidasolil-, pirasolil-, oxasolil-,  
tiasolil-, piridil-, pirazinil-, pirimidinil-, indolil-,  
kinolil-, isekinolil- vagy kinoxalinilcsoport stb, így pl.  
2- vagy 3-pirrolil-, fenil-pirrolil- /pl. 4- vagy 5-fenil-2-  
-pirrolil-/, 2-furil-, 2-tienil-, 2-imidasolil-, 2-, 3- vagy  
4-piridil-, 2-, 3- vagy 5-indolil-, helyettesített 2-indolil-  
/pl. 1-metil-, 5-metil-, 5-metoxi-, 5-benziloxi-, 5-klór- vagy  
4,5-dimetil-2-indolil-, 1-benzil-2-indolil-csoport/, 1-benzil-  
-3-indolil-, 4,5,6,7-tetrahidro-2-indolil-, 2-, 3- vagy 4-  
-kinolil-, 4-hidroxil-2-kinolil-, 1-, 3- vagy 4-isekinolil-,  
1-oxo-1,2-dihidro-3-isekinolil-, 2-kinoxalinil-, 2-benzofuranil-,  
2-benzoxazolil-, 2-benzotiazolil-csoport stb./.

A "halogénatom" kifejezés a fluor-, klór-, bróm- és  
jódatomot öleli fel.

A "helyettesített aminocsoport" kifejezés alkil-,  
aralkil-, alkanoil-, alkoxikarbonil- vagy aralkoxikarbonil-cso-  
porttal egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített vagy adott  
esetben oxigén- vagy kénatommal vagy adott esetben alkil-,

fenil-alkil-, alkanoil- vagy alkanoil-oxi-csoporttal helyettesített nitrogénatommal megszakított 3-6 szénatomos alkilén-csoporttal kétszeresen helyettesített aminocsoportokra vonatkozik. Az "acilcsoport" kifejezésen karbonsavak, szénsvfélésterek, adott esetben N-helyettesített karbamin- vagy tiokarbaminsavak, adott esetben N-helyettesített oxálamidok, szulfonsavak vagy adott esetben N-helyettesített amidoszulfonsavak acilcsoportjai értendők. Az acilcsoportok előnyösen az  $R^b$ -CO- ,  $R^a$ -O-CO- ,  $/R^b//R^b/N$ -CO- ,  $/R^b//R^b/N$ -CS- ,  $/R^b//R^b/N$ -CO-CO- ,  $R^b$ -SO<sub>2</sub> vagy  $/R^b//R^b/N$ -SO<sub>2</sub> általános képletnek felelnek meg /mely képletekben

$R^a$  jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített, telített vagy telítetlen, adott esetben amino-, monoalkil-amino-, dialkil-amino-, alkanoil-amino- vagy alkanoil-oxi-amino-funkciót hordozó, legfeljebb 18 szénatomos - előnyösen legfeljebb 10 szénatomot tartalmazó - alifás, cikloalifás vagy cikloalifás-alifás szénhidrogén-csoport; helyettesítetlen vagy helyettesített, legfeljebb 18 szénatomos - előnyösen legfeljebb 10 szénatomot tartalmazó - aromás, heteroaromás, aromás-alifás vagy heteroaromás-alifás szénhidrogén-csoport; vagy helyettesítetlen vagy helyettesített telített 5- vagy 6-tagú heterociklikus maradék és

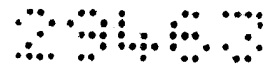
$R^b$  jelentése hidrogénatom vagy valamely,  $R^a$  értelmezésénél megadott csoport/.

Az "acilcsoport" kifejezés továbbá adott esetben acilezett aminosavak vagy adott esetben acilezett dipeptidok egyértékű, karboxilcsoporton keresztül kapcsolódó maradékaira is vonatkozik.

Az  $R^a$  vagy  $R^b$  helyén levő helyettesítetlen vagy

helyettesített, telített vagy telítetlen, alifás, cikloalifás vagy cikloalifás-alifás asénhidrogén-csoportok pl. helyettesítetlen vagy helyettesített alkil-, alkenil-, alkinil-, mono-, bi- vagy tricikloalkil-, monocikloalkenil-, bicikloalkenil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkil-alkenil- vagy cikloalkenil-alkil-csoportok lehetnek. Ezek a csoportok egy vagy több hidroxil-, alkoxi-, ariloxi-, alkanoil-oxi-, halogén-, hidroxil-szulfonil-oxi-, karboxil-, alkoxikarbonil-, karbamoil-, alkil-karbamoil-, dialkil-karbamoil-, ciano-, foszfeno-, észterezett foszfeno-, amino- és/vagy oxo-helyettesítőt hordozhatnak; a szubsztituensek azonban csak abban az esetben helyezkedhetnek el az alkilcsoport 1-helyzetében, ha utóbbi csoport az  $R^b$ -CO-részképletű csoportban a karbonilcsoporttal kapcsolódik.

A helyettesített alkilcsoportok példaként alábbi csoportokat említjük meg: 2-hidroxil-etil-, metoxil-metil-, 2-metoxil-etil-, fenoxil-metil-,  $\alpha$ - vagy  $\beta$ -naftoxil-metil-, acetoxil-metil-, 2-acetoxil-etil-, klór-metil-, bróm-metil-, 2-klór- vagy 2-bróm-etil-, hidroxil-szulfoniloxil-metil-, 2-hidroxil-szulfoniloxil-etil-, karboxil-metil-, 2-karboxil-etil-, metoxikarbonil-metil-, 2-metoxikarbonil-etil-, etoxikarbonil-metil-, 2-etoxikarbonil-etil-, karbamoil-metil-, 2-karbamoil-etil-, metil-karbamoil-metil-, dimetil-karbamoil-metil-, ciano-metil-, 2-ciano-etil-, 2-oxo-propil-, 2-oxo-butil-, hidroxil-karboxil-metil-, 1-hidroxil-2-karboxil-etil-, hidroxil-etoxikarbonil-etil-, hidroxil-metoxikarbonil-etil-, acetoxil-metoxikarbonil-metil-, 1,2-dihidroxil-2-karboxil-etil-, 1,2-dihidroxil-2-metoxikarbonil-etil-, 1,2-dihidroxil-2-etoxikarbonil-etil-, 1,2-diacetoxil-2-etoxikarbonil-etil-, 1,2-diacetoxil-2-metoxikarbonil-etil-, 1- $\alpha$ -naftoxil-3-karboxil-propil-, 1- $\alpha$ -naftoxil-2-etoxikarbonil-



-etil-, 1- $\alpha$ -naftoxi-3-tercier butoxikarbonil-propil-, 1- $\alpha$ -  
-naftoxi-2-benziloxikarbonil-etil-, 1- $\alpha$ -naftoxi-3-karbamoil-  
-propil-,  $\alpha$ -naftoxi-ciano-metil-, 1- $\alpha$ -naftoxi-3-ciano-propil-,  
1- $\alpha$ -naftoxi-4-dimetilamino-butyl- vagy 1- $\alpha$ -naftoxi-3-oxe-  
-butyl-csoport.

As "alkenilcsoportok" kifejezésen egyenes- vagy elágazó-  
láncú 2-8 szénatomos - előnyösen 2-4 szénatomot tartalmazó -  
szénhidrogéncsoportok értendők, minellett a kettőskötés csak  
abban az esetben helyezkedhet el az alkenilcsoport 1-helyzeté-  
ben, ha utóbbi az R<sup>b</sup>-CO- részkötésben a karbonilcsoporttal  
kapcsolódik. Az alkenilcsoport pl. vinil-, allil-, 2-butenil-  
vagy 3-butenil-csoport lehet. Az alkenilcsoportok adott esetben  
az alkilcsoportok kapcsán felsorolt helyettesítőket hordozhat-  
ják.

As "alkinilcsoport" kifejezés 2-8 szénatomos - előnyö-  
sen 2-4 szénatomot tartalmazó - egy hármaskötést magukban fog-  
laló szénhidrogéncsoportokra vonatkozik /pl. etinil-, 1-prop-  
inil- vagy 2-propinil-csoport/.

A "bicikloalkil-csoport" kifejezésen biciklikus telit-  
tett 5-10 szénatomos - előnyösen 6-9 szénatomot tartalmazó -  
szénhidrogéncsoportok értendők, pl. biciklo[3.1.0]hex-1-il-,  
biciklo[3.1.0]hex-2-il-, biciklo[3.1.0]hex-3-il-,  
biciklo[4.1.0]hept-1-il-, biciklo[4.1.0]hept-4-il-,  
biciklo[2.2.1]hept-2-il-, biciklo[3.2.1]okt-2-il-,  
biciklo[3.3.0]okt-3-il-, biciklo[3.3.1]non-9-il-,  $\alpha$ - vagy  
 $\beta$ -dekahidronaftil-csoport stb.

A "tricikloalkil-csoport" kifejezés telített 8-10 szén-  
atomos triciklikus szénhidrogéncsoportokra vonatkozik /pl.  
1-adamantil-csoport/.

A "cikloalkenil-csoport" kifejezésen telítetlen gyűrűs 3-8 szénatomos - előnyösen 3-6 szénatomot tartalmazó - szénhidrogéncsoportok értendők /pl. 1-ciklohexenil-, 1,4-ciklohexadienil-csoport stb/.

A "bicikloalkenil-csoport" kifejezés 5-10 szénatomos - előnyösen 7-10 szénatomot tartalmazó - telítetlen biciklikus szénhidrogéncsoportokra vonatkozik pl. 5-norbornén-2-íl-, biciklo[2.2.2]oktén-2-íl-, hexahidro-4,7-metano-ind-1-én-6-íl-csoport stb.

A cikloalkil-alkil-csoportok példaként a ciklopropil-metil-, ciklobutil-metil-, ciklopentil-metil-, ciklohexil-metil-csoportot stb. említjük meg. A cikloalkil-alkenil-csoport pl. ciklohexil-vinil- vagy ciklohexil-allil-csoport stb., míg a cikloalkenil-alkil-csoport pl. 1-ciklohexenil-metil-, 1,4-ciklohexadienil-metil-csoport lehet.

A fenti cikloalifás és cikloalifás-alifás csoportok az alkilcsoportnál felsorolt szubsztituensekkel helyettesítve lehetnek.

Az adott esetben helyettesített aromás vagy aromás-alifás csoportok pl. helyettesítetlen vagy helyettesített aril-, aralkil- vagy aril-alkenil-csoportok lehetnek. Az aril-alkenil-csoportok példaként a sztiril-, 3-fenil-allil-, 2-/ $\alpha$ -naftil/-vinil-, 2-/ $\beta$ -naftil/-vinil-csoportot említjük meg.

A heteroaromás vagy heteroaromás-alifás szénhidrogén csoportokban levő heterociklikus mono-, di- vagy triciklikus lehet és egy-két nitrogénatomot és/vagy oxigén- vagy kénatomot tartalmazhat és egyik gyűrű-szénatomjával kapcsolódik a -CO-, -O-CO-, =N-CO-, =N-CS-, =N-CO-CO-, -SO<sub>2</sub>- vagy =N-SO<sub>2</sub>- csoportokhoz. A fenti heteroaromás szénhidrogéncsoport pl. pirrolil-,

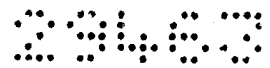
furil-, tienil-, imidasolil-, pirazolil-, oxazolil, tiazolil-,  
piridil-, pirazinil-, pirimidinil-, indolil-, kinolil-, iso-  
kinolil-, kinexalinil-,  $\alpha$ -karbolinil-csoport vagy benzannellált  
ciklopenta-, ciklohexa- vagy ciklohepta-annellált származéka  
lehet. A heterocarenás csoport egy nitrogénatomján alkil-, fenil-  
vagy fenil-alkil-csoporttal /pl. benzilcsoporttal/ és/vagy egy  
vagy több szénatomján alkil-, fenil-, fenilalkil-csoporttal,  
halogénatommal, hidroxil-, alkoxi-, fenil-alkoxi- vagy exocso-  
porttal helyettesítve és részlegesen telített lehet. A fenti  
heterocarenás csoportok példaként a 2- vagy 3-pirrolil-, fenil-  
-pirrolil /pl. 4- vagy 5-fenil-pirrolil-/, 2-furil-, 2-tienil-,  
2-imidasolil-, 2-, 3- vagy 4-piridil-, 2-, 3- vagy 5-indolil-,  
helyettesített 2-indolil- /pl. 1-metil-, 5-metil-, 5-metoxi-,  
5-benziloxi-, 5-klór- vagy 4,5-dimetil-2-indolil-, 1-benzil-  
-2-indolil-/, 1-benzil-3-indolil-, 4,5,6,7-tetrahidro-2-indo-  
lil-, ciklopenta[ $\gamma$ ]-5-pirrolil-, 2-, 3- vagy 4-kinolil-,  
4-hidroxil-2-kinolil-, 1, 3- vagy 4-isokinolil-, 1-oxo-1,2-di-  
hidro-3-isokinolil-, 2-kinexalinil-, 2-benzofuranil-, 2-benzo-  
xazolil-, 2-benzotiazolil-, benz[e]indol-2-il-,  $\alpha$ -karbolin-3-  
-il-csoportot stb. említjük meg.

A heterocarenás-alifás szénhidrogén-csoportok közül az  
alábbiakat említjük meg: 2- vagy 3-pirrolil-metil-, 2-, 3- vagy  
4-piridil-metil-, 2-/2-, 3- vagy 4-piridil/-etil-, 4-imidazo-  
lil-metil-, 2-/4-imidasolil/-etil-, 2-indolil-metil-, 3-inde-  
lil-metil-, 2-/3-indolil/-etil-, 2-kinolil-metil-csoport stb.

A telített 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoportok  
gyűrűtagként legalább egy szénatomot, egy-három nitrogénatomot  
és adott esetben oxigén- vagy kénatomot tartalmaznak és a  
-CO- illetve -O-CO- , =N-CO- , =N-CS- , =N-CO-CO-, -SO<sub>2</sub>- vagy

=N-SO<sub>2</sub>- csoportos egyik gyűrűszénatomjukkal kapcsolódnak. A heterociklus egyik szénatomján vagy egyik gyűrűnitrogénatomján alkilcsoporttal /pl. metil- vagy etilcsoporttal/, fenil- vagy fenil-alkil-csoporttal /pl. benzilcsoporttal/ vagy egyik szénatomján hidroxil- vagy oxocsoporttal helyettesítve és/vagy két szomszédos szénatomján bensannellálva lehet. A fenti csoportok példaként a pirrolidin-3-il-, 4-hidroxi-pirrolidin-2-il-, 1-metil-piperidin-2-il-, 1-metil-piperidin-3-il-, 5-oxo-pirrolidin-2-il-, piperidin-2-il-, piperidin-3-il-, 1-metil-piperidin-4-il-, morfolin-2-il-, morfolin-3-il-, tiomorfolin-2-il-, tiomorfolin-3-il-, 1,4-dimetil-piperazin-2-il-, 2-indolinil-, 3-indolinil-, 1,2,3,4-tetrahidrokinol-2-il-, -3- vagy 4-il-, 1,2,3,4-tetrahidroisokinol-1-, -3- vagy 4-il-, 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisokinol-3-il-csoportot stb. említjük meg.

A karboxilcsoporton keresztül kapcsolódó aminosavak maradécai L-konfigurációjú természetes α-aminosavakból származtathatók le. Az alábbi aminosavak is tekintetbe jöhetnek: a fenti aminosavak homológjai - azaz olyan aminosavak amelyekben az aminosavlánc egy vagy két metilén-csoporttal hosszabb vagy rövidebb és/vagy egy metilén-csoport helyén hidrogénatom van jelen; helyettesített aromás α-aminosavak pl. helyettesített fenil-alanin vagy fenil-glicin, aholis a helyettesítő alkilcsoport /pl. metilcsoport/, halogénatom /pl. fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom/; hidroxilcsoport, alkoxycsoport /pl. metoxycsoport/, alkanoiloxycsoport /pl. acetoxycsoport/, aminocsoport, alkil-amino-csoport /pl. metil-amino-csoport/, dialkil-amino-csoport /pl. dimetil-amino-csoport/, alkanoil-amino-csoport /pl. acetyl-amino- vagy pivaloil-amino-csoport/, alkoxikarbonil-amino-csoport /pl. tercier butoxikarbonil-amino-csoport/, aril-metoxikarbonil-amino-csoport /pl. benziloxikarbonil-amino-



-csoport/ és/vagy nitrocsoport lehet, és az aminosav egyszerűen vagy többszörösen lehet helyettesítve; benzannellált fenil-alanin vagy fenil-glicin, pl.  $\alpha$ -naftil-alanin; vagy hidrogénezett fenil-alanin vagy fenil-glicin pl. ciklohexil-alanin vagy ciklohexil-glicin; 5- vagy 6-tagú gyűrűs benzannellált  $\alpha$ -aminosavak pl. indolin-2-karbonsav vagy 1,2,3,4-tetrahidroisokinolin-3-karbonsav; az oldalláncban levő karboxilcsoportot észterezett vagy amidált formában tartalmazó természetes vagy homológ  $\alpha$ -aminosavak, pl. alkilészterek /pl. metoxikarbonil- vagy tercier butoxikarbonil-származékok/, karbamoil-, alkil-karbamoil- /pl. metil-karbamoil-/ vagy dialkil-karbamoil- /pl. dimetil-karbamoil/-származékok; az oldalláncban levő aminosocsoportot acilezett formában tartalmazó származékok pl. alkanoil-amino- /pl. acetil-amino- vagy divaleil-amino-/, alkoxikarbonil-amino- /pl. tercier butoxikarbonil-amino-/, vagy arilmetoxikarbonil-amino-származékok /pl. benziloxikarbonil-amino-származékok/; az oldalláncban levő hidroxilcsoportot észterezett vagy észterezett formában tartalmazó származékok pl. alkoxi- /pl. metoxi-/, aralkoxi- /pl. benziloxi-/, vagy alkanoil-oxi-származékok /pl. acetoxi-származékok/; a fenti aminosavak epimerjei, azaz nem természetes D-konfigurációjú aminosavak. A fenti aminosavak közül az alábbiakat említjük meg: glicin, alanin, valin, norvalin, leucin, isoleucin, norleucin, szerin, homoszerin, treonin, metionin, cisztein, prolin, transz-3- és transz-4-hidroxi-prolin, fenil-alanin, tirozin, 4-nitro-fenil-alanin, 4-amino-fenil-alanin, 4-klór-fenil-alanin,  $\beta$ -fenil-szerin, fenilglicin,  $\alpha$ -naftil-alanin, ciklohexil-alanin, ciklohexil-glicin, triptefán, indolil-2-karbonsav, 1,2,3,4-tetrahidroisokinolin-3-karbonsav, aszparaginsav, aszparagin,

amino-malonsav, aminomalonsav-monocamid, glutaminsav, glutaminsav-mono-tercier butil-észter, glutaminn, N-dimetil-glutaminn, hisztidin, arginin, lizin, N-tercier butoxikarbonil-lizin,  $\gamma$ -hidroxi-lizin, ornitin, N-pivaloil-ornitin,  $\alpha$ ,  $\gamma$ -diaminovajsav vagy  $\alpha$ ,  $\beta$ -diamino-propionsav stb. Az aminosav karboxilcsoporton keresztül kapcsolódó maradéka az /I/ általános képletű vegyület enzimátikus lebontással szembeni stabilitásának fokozása céljából alkilcsoporttal /pl. metil- vagy etilcsoporttal/ helyettesítve lehet.

A dipeptid karboxilcsoporton keresztül kapcsolódó maradéka két fentemlitett aminosavból áll.

Az "acilezett aminosav" illetve "acilezett dipeptid" kifejezésen valamely karbonsav, szénsav-félészter, adott esetben helyettesített karbamin- vagy tiokarbaminsav, adott esetben N-helyettesített oxál-amid, szulfonsav vagy adott esetben N-helyettesített amidoszulfonsav acilmaradék által az N-végcsoporton helyettesített fentemlitett aminosavak illetve két fentemlitett aminosavból álló dipeptidek értendők.

A "gyógyászatiilag alkalmas sók" szerves vagy szervetlen savakkal /pl. sósav, bróm-hidrogénsav, salétromsav, kénsav, foszforsav, citromsav, hangyasav, maleinsav, ecetsav, borostyánkósav, borkósav, metánszulfonsav, p-toluolszulfonsav stb/ képzett sók értendők. A sók a technika állása alapján, a sóképzéshez felhasznált vegyület tulajdonságainak figyelembevételével, a szakember kötelező tudásához tartozó módon állíthatók elő.

Az /I/ általános képletű vegyületek legalább három asszimmetriás szénatomot tartalmaznak és optikailag tiszta diasztereomerek, diasztereomerek keverékei, diasztereomer racémátok

vagy diasztereomer racemátok keverékei alakjában lehetnek jelen. Találmányunk az /I/ általános képletű vegyületek összes formáinak előállítására kiterjed. A diasztereomerek keverékeit, a diasztereomer racemátokat és a diasztereomer racemátok keverékeit szokásos módszerekkel /pl. oszlopkromatográfia, vékonyrétegekromatográfia, HPLC stb/ választhatjuk szét.

Előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek azok az /I/ általános képletű vegyületek, amelyekben  $R^1$  jelentése hidrogénatom,  $R^2$  előnyösen imidazol-2-il-, imidazol-4-il- vagy tiazol-4-il-csoportot, különösen előnyösen imidazol-4-il-csoportot képvisel.  $R^3$  jelentése előnyösen ciklohexil-metil-csoport.  $R^4$  előnyösen alkancilcsoportot vagy /c/ vagy /e/ általános képletű csoportot képvisel és jelentése különösen előnyösen alkancil-csoport vagy /e/ általános képletű csoport.  $R^7$  jelentése előnyösen heteroaralkil-aminokarbonil-csoport, előnyösen piridil-alkil-aminokarbonil-csoport.  $R^{10}$  előnyösen /f/, /g/ vagy /h/ általános képletű csoportot képvisel és jelentése különösen előnyösen olyan /g/ vagy /h/ általános képletű csoport, amelyben n értéke 0 és  $R^7$  jelentése alkil-aminokarbonil-csoport.  $R^{11}$  jelentése előnyösen alkancilcsoport.  $R^{12}$  előnyösen hidrogénatomot képvisel.  $R^{13}$  jelentése előnyösen alkil-, aralkil-, heteroaralkil- vagy heteroaralkilkarbonil-csoport, különösen előnyösen aralkil- vagy heteroaralkilcsoport.  $R^{13}$  legelőnyösebben fenil-alkil- vagy piridil-alkil-csoportot képvisel. Előnyűsek továbbá az A helyén /b/ általános képletű csoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek. Y jelentése előnyösen fenil-alanin Z-hez kapcsolódó kétértékű N-terminálisa. Z jelentése előnyösen  $R^a-O-CO$  csoport vagy a fenti csoporttal acilézett valamely  $\alpha$ -amínosav - előnyösen prolin - maradéka,

ahol  $R^a$  jelentése adott esetben helyettesített telített legfeljebb 10 szénatomos alifás szénhidrogén-maradék vagy adott esetben helyettesített legfeljebb 18 szénatomos heterocaromás szénhidrogén-maradék, különösen előnyösen telített alifás legfeljebb 6 szénatomos szénhidrogén-maradék, különösen előnyösen tercier butil-csoport. Az A helyén /a/ általános képletű csoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői az  $R^5$  helyén fenil- vagy helyettesített fenilcsoportot, különösen előnyösen fenilcsoportot tartalmazó származékok.  $R^6$  jelentése előnyösen alkilkarbonil-alkil-, aminos-alkilkarbonil-alkil-, helyettesített aminos-alkilkarbonil-alkil-, aminos-alkilszulfonil-alkil-, helyettesített aminos-alkilszulfonil-alkil- vagy alkilszulfonil-alkil-csoport, különösen előnyösen alkilkarbonil-alkil- vagy alkilszulfonil-alkil-csoport, igen előnyösen 1-4 szénatomos alkil-karbonil-metil- vagy 1-4 szénatomos alkilszulfonil-metil-csoport.

Fentiekből következően az /I/ általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői azok a származékok amelyekben  $R^1$  jelentése hidrogénatom;  $R^2$  jelentése imidazol-4-il-csoport;  $R^3$  jelentése ciklohexil-metil-csoport;  $R^4$  jelentése alkaneil-csoport vagy /e/ általános képletű csoport;  $R^{10}$  jelentése /g/ vagy /h/ általános képletű csoport, ahol n értéke 0 és  $R^7$  jelentése alkil-aminokarbonil-csoport;  $R^{12}$  jelentése hidrogénatom;  $R^{13}$  jelentése aralkil- vagy heteroaralkil-csoport, különösen előnyösen fenil-alkil- vagy piridil-alkil-csoport; Y jelentése fenil-alanin Z-hez kapcsolódó kétértékű maradékának N-terminálisa és Z jelentése  $R^a-O-CO$  csoport vagy a prolinnak ezzel a csoport-

tal acélezett maradék és R<sup>n</sup> jelentése telített alifás legfeljebb 6 szénatomos alifás csoport /előnyösen tercier butilescsoport/.

As /I/ általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői az alábbi származékok:

/S/-N- $\square$ /1S,2S,4R/-4- $\square$ /butil-karbamoil/-metil $\square$ -1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-5-metil-hexil/- $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butil $\square$ -hidrocinnamamid $\square$ -imidazol-4-propionamid;

tercier butil- $\square$ /S/- $\alpha$ - $\square$  $\square$ /S/-1- $\square$  $\square$ /1S,2S,4R/-4- $\square$ /butil-karbamoil/-metil $\square$ -1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-5-metil-hexil $\square$ -karbamoil $\square$ -2-imidazol-4-il-etil $\square$ -karbamoil $\square$ -fenetil $\square$ -karbamát;

/S/-N- $\square$ /1S,2S,4S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-isopropil-5-oxo-decil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid $\square$ -imidazol-4-propionamid;

/S/-N- $\square$ /1S,2S,4S,E/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-isopropil-6- $\square$ /2-piridil-metil/-karbamoil $\square$ -5-hexenil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid $\square$ -imidazol-4-propionamid;

tercier butil- $\square$ /S/- $\alpha$ - $\square$  $\square$ /S/-1- $\square$  $\square$ /1S,2S,4S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-isopropil-6-/propionil-oxi/-hexil $\square$ -karbamoil $\square$ -2-imidazol-4-il-etil $\square$ -karbamoil $\square$ -fenetil $\square$ -karbamát;

/R/-2- $\square$  $\square$ /S/- $\alpha$ - $\square$  $\square$ /R és S/-1- $\square$  $\square$ /1S,2S,4S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-isopropil-6-/pivaloilexi/-hexil $\square$ -karbamoil $\square$ -2-imidazol-4-il-etil $\square$ -karbamoil $\square$ -fenetil $\square$ -karbamoil $\square$ -1-pirreolidin-karbonsav-tercier butil-észter;

/2S vagy R, 3S, 5S, 6S/-6-/Boc-D-Pro-Phe-His-NH/-7-ciklohexil-3-isopropil-1-/fenetil-amino/-2,5-heptándiol;

/2R vagy S, 3S, 5S, 6S/-6-/Boc-D-Pro-Phe-His-NH/-7-ciklohexil-3-isopropil-1-/fenetil-amino/-2,5-heptándiol; és

/2RS, 3S, 5S, 6S/-6-/Boc-D-Pro-Phe-His-NH/-7-ciklohexil-3-isopropil-1- $\square$ /2-piridil-metil/-amino $\square$ -2,5-heptándiol.

A találmányunk tárgyát képező eljárás szerint az optikailag tiszta diasztereomerek, diasztereomer keverékek, diasztereomer racémátok vagy diasztereomer racemátok keverékei formájában levő /I/ általános képletű vegyületeket és gyógyászatilag alkalmas sóikat oly módon állíthatjuk elő, hogy

a/ valamely /II/ általános képletű vegyületet /mely képletben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  és  $R^4$  jelentése a fent megadott/ valamely /a/ vagy /b/ általános képletű csoport leadására képes acilezés-szerrel reagáltatunk /mely képletekben  $R^5$ ,  $R^6$ , Y, Z és a szaggatott vonal jelentése a fent megadott/; vagy

b/ valamely /III/ általános képletű vegyületet /mely képletben  $R^3$  és  $R^4$  jelentése a fent megadott/ valamely /IV/ általános képletű vegyülettel /mely képletben  $R^1$ ,  $R^2$  és A jelentése a fent megadott/ vagy aktivált származékával reagáltatunk; vagy

c/ az /I/ általános képletnek egyébként megfelelő olyan /I/ általános képletű vegyületet, amelyben Z hidrogénatomot jelent és a többi szimbólum jelentése a korábbiakban megadott, valamely acilezett aminosavval vagy acilezett dipeptiddel reagáltatunk; vagy

d/  $R^2$  helyén imidazol-2-il-, imidazol-4-il- vagy pirazol-3-il-csoportot és/vagy  $R^{12}$  helyén hidrogénatomot tartalmazó

**/I/ általános képletű vegyületek előállításánál, valamely /V/ általános képletű vegyületből /mely képletben  $R^{21}$  jelentése etil-, propil-, izopropil-, tiazol-4-il-, tien-2-il-, etoxikarbonil-, tercier butilkarbonil-metil-, benziloxikarbonil-metil- vagy tercier butoxi-csoport vagy adott esetben N-védett imidazol-2-il-, imidazol-4-il- vagy pirazol-3-il-csoport és  $R^{41}$  jelentése alkanoil-, arilkarbonil- vagy 2,2-di-alkil-vinil-csoport vagy valamely /c/, /d/ vagy /e/ általános képletű csoport és a többi szimbólum jelentése a fent megadott, azaz a feltétellel, hogy  $R^{21}$  jelentése N-védett imidazol-2-il-, imidazol-4-il- vagy pirazol-3-il-csoport és/vagy  $R^{41}$  jelentése /e/ általános képletű csoport, ahol  $R^{10}$  jelentése /g/ általános képletű csoport és  $R^{12}$  könnyen lehasítható aralkil-, alkoxikarbonil- vagy aralkoxikarbonil-csoport/ az N-védőcsoportot és/vagy az  $R^{12}$  szubsztituenst lehasítjuk; és**

**e/ kivánt esetben diasztereomer racémátok keverékét a diasztereomer racémátokra vagy az optikailag tiszta diasztereomerekre szétválasztjuk; és/vagy**

**f/ kivánt esetben egy diasztereomer keverékét az optikailag tiszta diasztereomerekre szétválasztunk és/vagy**

**g/ kivánt esetben egy kapott vegyületet gyógyászatilag alkalmas sóvá alakítunk.**

**As a/ eljárás szerinti acilezést önmagukban ismert módszerekkel végezhetjük el. Acilezőszerként különösen aktivált savszármazékokat /pl. észtereket, vegyes észtereket, savhalogénideket, savanhidrideket vagy vegyes savanhidrideket/ alkalmazhatunk. A reakciót inert szerves oldószerben vagy oldószer-elegyben, kb. 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőfokon végez-**

hetjük el. Oldószerként előnyösen aromás szénhidrogéneket /pl. benzolt, toluolt vagy xilolt/, klórozott szénhidrogéneket /pl. metilén-kloridot vagy kloroformot/, étereket /pl. dietil-étert, tetrahidrofuránt vagy dioxánt/ stb. alkalmazhatunk. Amennyiben acilezőszerként egy peptidet alkalmasunk, a reakciót a peptidkémiaiban szokásos reakciókörülmények között, előnyösen kondenzálószer jelenlétében hajthatjuk végre. Kondenzálószerként pl. HBTU /O-benzotriazolil-N,N,N',N'-tetrametil-uronium-hexafluorofoszfát/, BOP [benzotriazol-1-il-oxi-bisz/dimetil-amino/foszfonium-hexafluorofoszfát], BOPC [2-oxo-2-oxazolidinil/-foszfin-klorid], HOBT /N-hidroxibenzotriazol/, DBU /1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-én/, DCC /diciklohexilkarbodiimid/, EDC [N-etil-N'-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidroklorid/, Hünig-bázis /etil-diizopropil-amin/ stb. alkalmazható. A reakciót célszerűen inert oldószerben vagy oldószer-elegyben, kb. 0-50 °C-os hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten végeshetjük el. Oldószerként különösen előnyösen dimetil-formamid, metilén-klorid, acetonitril-, tetrahidrofurán stb. alkalmazható.

A b/ eljárás szerint a /III/ és /IV/ általános képletű vegyületek reakcióját ugyanazok a peptidkémiaiban önmagukban ismert módszerekkel hajthatjuk végre. Így a /II/ általános képletű vegyület és valamely peptid reagáltatása kapcsán ismertetett körülmények között dolgozhatunk. A /IV/ általános képletű vegyületek aktivált származékként savhalogenidok, savanhidridek, vegyes anhidridek, észterek, vegyes észterek stb. alkalmazhatók.

A c/ eljárás szerint a X helyén hidrogénatomot tartalmazó /I/ általános képletű vegyület és az adott esetben acilezett aminosav vagy adott esetben acilezett dipeptid reakcióját szintén a peptidkémiaiban önmagukban ismert módszerekkel

hajthatjuk végre. A reakciót a /II/ általános képletű vegyület és valamely peptid reagáltatása kapcsán ismertetett körülmények között végezhetjük el.

A d/ eljárás szerint az N-védőcsoport(ok) lehasítását önmagukban ismert módon végezhetjük el. Az adott módszert a lehasítandó N-védőcsoport jellegétől függően választjuk meg. A védőcsoport lehasítását célszerűen savas vagy bázikus hidrolízissel hajthatjuk végre. A savas hidrolízist előnyösen ásványi sav /pl. hidrogén-klorid, bróm-hidrogénsav, trifluor-acétsav, kénsav, foszforsav stb/ inert oldószerekkel vagy oldószer-elegyvel képezett oldatával hajthatjuk végre. Oldószerként előnyösen alkoholekat /pl. metanolt vagy etanolt/, étereket /pl. tetrahidrofuránt vagy dioxánt/, klórozott szénhidrogéneket /pl. metilén-kloridot/ stb. alkalmazhatunk. A bázikus hidrolízist alkálifém-hidroxidokkal vagy -karbonátokkal /pl. nátrium- vagy kálium-hidroxid vagy nátrium- vagy kálium-karbonát/, szerves aminokkal /pl. piperidin/ stb. végezhetjük el. Inert szerves oldószerként a savas hidrolízis kapcsán felsorolt oldószereket adhatjuk hozzá oldásközvetítőként. A reakcióhőmérséklet savas és bázikus hidrolízis esetén kb. 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti érték, általában kb. 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőfokon dolgozhatunk. A terciér butoxikarbonil-csoportot célszerűen trifluor-acétsavval vagy hangyasavval, inert oldószer jelenlétében vagy anélkül hasíthatjuk le. A Fmoc védőcsoportot célszerűen piperidinnel szobahőmérséklet körüli hőfokon távolíthatjuk el. A benziloxikarbonil-csoportot önmagában ismert módon a fentiek során ismertetett savas hidrolízissel vagy hidrogenolitikus úton hasíthatjuk le. A benzilcsoportot célszerűen hidrogenolitikusan hasíthatjuk le.

A /II/ általános képletű kiindulási anyagok újak és előállításuk ugyancsak találmányunk tárgyát képezi. A /II/ általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely /III/ általános képletű vegyületet adott esetben N-metilezett hisztidinnel, leucinnal, norleucinnal, nervalinnal, tiazolil-alaninnal, tienil-alaninnal, aszparaginsav-etil-észterrel, glutaminsav-tercier butil-észterrel, glutaminsav-benzil-észterrel vagy terciér butoxi-szerinnel reagáltatunk. A reakciót ugyancsak a peptidkémiaiban ismert és szokásos módszerekkel hajthatjuk végre, így a /II/ általános képletű vegyületek és dipeptidok reagáltatása kaposán ismertetett körülmények között dolgozhatunk.

A /III/ általános képletű vegyületek szintén újak és előállításuk ugyancsak találmányunk tárgyát képezi.

A /III/ általános képletű vegyületeket pl. oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely /VI/ vagy /VII/ általános képletű vegyületből az amino-védőcsoportot<sup>és</sup> adott esetben egyidejűleg az O-védőcsoportot vagy O-védőcsoportokat lehasítjuk /mely képletben

- B jelentése amino-védőcsoport, előnyösen terciér butoxi-karbonil- vagy benziloxikarbonil-csoport;
- R<sup>15</sup> jelentése /f/ általános képletű csoport vagy alkil-amino-karbonil-etil-, aralkil-aminokarbonil-etil- vagy heteroaralkil-aminokarbonil-etil-csoport és
- R<sup>16</sup> jelentése O-védőcsoport előnyösen tetrahidropiranyl- vagy l-etoxi-etil-csoport; vagy
- R<sup>15</sup> jelentése alkil-aminokarbonil-, aralkil-aminokarbonil- vagy heteroaralkil-aminokarbonil-csoport és
- R<sup>16</sup> jelentése hidrogénatom és

$R^{42}$  jelentése alkancsil-, arilkarbenil- vagy 2,2-dialkil-  
-vinil-csoport vagy valamely /o/, /d/ vagy /e/ általános  
képletű csoport;

assal a feltétellel, hogy amennyiben  $R^{10}$  jelentése /f/ vagy /h/  
általános képletű csoport és n értéke 0 vagy 2 és  $R^7$  jelen-  
tése alkil-aminokarbenil-, aralkil-aminokarbenil- vagy hetero-  
aralkil-aminokarbenil-csoport, úgy az /e/ általános képletű  
csoportban  $R^9$  hidrogénatomot képvisel; és

$R^3$  jelentése a fent megadott.

Az N-védőcsoport és adott esetben az O-védőcsoport/ok/  
lehasítását ugyancsak önmagukban ismert módszerekkel végezhet-  
jük el. A reakciót inert oldószerben vagy oldószer-elegyben,  
kb. 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten valamely  
savval /pl. klór-hidrogénnel, trifluor-ecetsavval stb/ hajt-  
hatjuk végre. Oldószerként előnyösen étereket /pl. tetrahidro-  
furánt vagy dioxánt/, alkoholokat /pl. metanolt/ vagy klóro-  
zott szénhidrogéneket /pl. metilén-kloridot stb/ alkalmazha-  
tunk. A fenti reakciókörülmények között az  $R^{16}$  helyén O-védő-  
csoportot tartalmazó /VI/ általános képletű vegyületekben il-  
letve a /VII/ általános képletű vegyületekben - mint már emli-  
tettük - az O-védőcsoportok egyidejűleg lehasadnak illetve az  
oxazolidin-gyűrű felnyílik.

A /IV/ általános képletű vegyületek ismertek vagy is-  
mert vegyületek készítésével analóg módon állíthatók elő.

A /VI/ és /VII/ általános képletű vegyületek szintén  
újak és előállításuk ugyancsak találmányunk tárgyát képezi.  
Ezeket a vegyületeket önmagukban ismert módszerekkel a /VIII/  
általános képletű vegyületekből kiindulva állíthatjuk elő. Az

előállítási eljárásokat az I-IV. reakciósémában foglaljuk össze.

A reakciósémákon

R<sup>71</sup> jelentése alkil-, aril- vagy heteroarilcsoport;

R<sup>72</sup> jelentése alkil-aminekarbonil-, aralkil-aminekarbonil- vagy heteroaralkil-aminekarbonil-csoport;

R<sup>73</sup> jelentése alkil- vagy arilcsoport;

R<sup>121</sup> és R<sup>131</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, aralkil-, heteroaralkil- vagy arilcsoport; vagy R<sup>121</sup> és R<sup>131</sup> a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5- vagy 6-tagú heterociklust vagy adott esetben helyettesített benzimidazolónil-csoportot képeznek;

R<sup>161</sup> jelentése O-védőcsoport;

Et etilcsoportot jelent és

X jelentése p-tolilszulfonil-, metilszulfonil-, trifluor-metilszulfonil- vagy p-bróm-benzolszulfonil-csoport és

B, R<sup>3</sup>, R<sup>12</sup> és R<sup>13</sup> jelentése a fent megadott.

A reakciókörülmények részleteit a példák tartalmazzák.

A /XXXIX/, /XLII/ és /LIV/ általános képletű vegyületek természetesen a /VI/ általános képlet körébe, míg a /XI/, /XIII/-/XVII/, /XIX/, /XXII/, /XXIII/, /XXV/-/XXVIII/, /XXXIII/-/XXXV/, /XLIII/-/XLVII/, /XLIX/ és /LI/ általános képletűek a /VII/ általános képlet körébe tartoznak.

Az I-IV. reakciósémán feltüntetett összes vegyület - a /VIII/ és /XXII/ általános képletű vegyületek kivételével - új és előállításuk ugyanazok tárgyát képezi.

A /VIII/ általános képletű vegyületek szintén újak és pl. a /LV/ általános képletű vegyületek /mely képletben B és R<sup>3</sup> jelentése a fent megadott/ és /LVI/ általános képletű vegyületek /mely képletben R<sup>17</sup> jelentése klór-, bróm- vagy

jódaton, előnyösen brómatom/ Grignard-reakciójával állíthatók elő. A reakciót önmagában ismert módon pl. inert oldószerben /pl. valamely éterben/ kb. 0 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten hajthatjuk végre. A kapott /LVII/ általános képletű vegyületet /mely képletben B és R<sup>3</sup> jelentése a fent megadott/ p-toluolszulfonsav jelenlétében 2,2-dimetoxi-propánnal reagáltatjuk és így módon a kívánt /VIII/ általános képletű vegyületet nyerjük.

Az R<sup>21</sup> helyén N-védett imidazol-2-il-, imidazol-4-il- vagy pirazol-3-il-csoportot tartalmazó /V/ általános képletű vegyületek szintén újak és előállításuk ugyancsak találmányunk tárgyát képezi. Ezeket a vegyületeket pl. oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely /III/ általános képletű vegyületet a /IV/ általános képletnek megfelelő olyan vegyülettel vagy aktivált származékával reagáltatunk, amelyben R<sup>2</sup> N-védett imidazol-2-il-, imidazol-4-il- vagy pirazol-3-il-csoportot képvisel. A reakciót a peptidkémiaiban ismert módszerekkel végezhetjük el, így pl. a /III/ és /IV/ általános képletű vegyületek reakciójánál alkalmazott körülmények között dolgozhatunk.

A többi /V/ általános képletű vegyület az /I/ általános képlet körébe tartozik és az /I/ általános képletű vegyületek előállítására megadott eljárásokkal állítható elő.

Az /I/ általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik a renin nevű természetes enzim működését gátolják. A renin enzim a vesékből a vérbe jut, ott az angiotenzinogént az angiotenzin I nevű decapeptid keletkezése közben megbontja; utóbbi a tüdőben, vesékben és más szervekben az angiotenzin II nevű oktapeptiddé hasad. Az angiotenzin II a vérnyomást növeli, és pedig mind közvetlenül artériás összehúzódnás által, mind közvetett úton anélkül, hogy a mellékvesékből

fel szabaddítja a nátrium-ionokat visszatartó aldosteron hormont és ez az extracelluláris folyadéktér fogat megnövekedésével jár együtt. Az extracelluláris folyadéktér fogat növekedése az Angiotensin II és ezen oktapeptid hasadásával képződő angiotensin III heptapeptid hatására vezethető vissza. A renin enzim aktivitását gátló szerek az angiotensin I keletkezését csökkentik és ennek következtében kevesebb angiotensin II képződik. A renin gátlók vérnyomáscsökkentő hatásának közvetlen oka az aktív peptidhormon koncentrációjának esik.

A renin gátlók hatását az alábbi in vitro teszttel igazoljuk.

Tiszta humán reninnel végzett in vitro teszt

A tesztet Eppendorf csüvecskékben végessük el. Az inkubációs keverék az alábbi komponensekből áll:

- /1/ 100  $\mu$ l humán renin A-pufferben /0,1 mólos nátrium-foszfát-oldat, pH 4; 0,1 % szarvasmarhaalbumint, 0,1 % nátrium-asidet és 1 millimól etiléndiamin-tetraecetsavat tartalmaz/; ez 2,3  $\mu$ g angiotensin I/ml/óra renin-aktivitásnak felel meg/;
- /2/ 145  $\mu$ l A-puffer;
- /3/ 30  $\mu$ l 10  $\mu$ mólos humán tetradekapeptid-renin-szubstrátum /hTD/ 10 millimól sósavban;
- /4/ 15  $\mu$ l dimetil-szulfid gátlószerezrel vagy anélkül;
- /5/ 10  $\mu$ l 0,03 mólos vizes hidroxikvinoлин-szulfát-oldat.

A mintákat 3 órán át 37 °C-on illetve 4 °C-on inkubáljuk; 3-3 meghatározást végünk. Az angiotensin I termelés RIA-n keresztül történő mérése céljából /standard radioimmunoassay: Clinical Assay solid phase kit/ teszt csüvecskéként 2x100  $\mu$ l mintát alkalmazunk. A felhasznált antitestek kereszt-

-reaktivitási RIA szerint az alábbiak; angiotenzin I 100 %; angiotenzin II 0,0013 %; hTD /angiotenzin I-Val-Ile-His-Ser-OH/ 0,09 %. Az angiotenzin I termelést a 37 °C-on és 4 °C-on végzett kísérletek különbségéből határozzuk meg.

Az alábbi kontroll-vizsgálatokat végessük el:

/a/ hTD-minták inkubálása 37 °C-on és 4 °C-on renin és gátlószert nélkül. A kapott értékek különbsége adja az angiotenzin I alapértékét.

/b/ hTD-minták inkubálása 37 °C-on és 4 °C-on reninrel, azonban gátlószert nélkül. A két érték különbsége adja az angiotenzin I termelés maximális értékét.

Minden minta esetében a mért angiotenzin I termelésből az angiotenzin I termelés alapértékét levonjuk. A maximális érték és alapérték különbsége adja a renin által előidézett maximális szubstrátum-hidrolízis értékét (=100 %).

Az eredményeket IC<sub>50</sub> értékek formájában adjuk meg. Az IC<sub>50</sub> érték a gátlószertnek az enzimikus aktivitást 50 %-kal gátló koncentrációja. Az IC<sub>50</sub> értékeket logit-log plot alapján lineáris regressziós görbéből határozzuk meg.

A kapott eredményeket az I. táblázatban foglaljuk

össze:

I. táblázat

Teszt-vegyület	IC <sub>50</sub> értékek / $\mu$ mól/liter
A	0,003
B	0,009
C	0,007
D	0,013
E	0,009
F	0,010
G	0,011
H	0,004
I	0,008

Az alábbi teszt-vegyületeket alkalmazzuk:

A-vegyület = /S/-N-[ /1S,2S,4R/-4-[ /butil-karbamoil/-metil]-  
-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-5-metil-hexil/-  
- $\alpha$ -[ /R/- $\alpha$  -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidro-  
cinnamamide]-imidazol-4-propionamid;

B-vegyület = tercier butil-[ /S/- $\alpha$ -[ [ /S/-1-[ [ /1S,2S,4R/-  
-4-[ /butil-karbamoil/-metil]-1-/ciklohexil-  
-metil/-2-hidroxi-5-metil-hexil]-karbamoil]-2-  
-imidazol-4- $\alpha$ -etil]-karbamoil]-fenetil]-karbamát;

C-vegyület = /S/-N-[ /1S,2S,4S/-1-/ciklohexil-metil/-2-  
-hidroxi-4-isopropil-5-oxo-decil]- $\alpha$ -[ /R/- $\alpha$  -  
-/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamide]-imi-  
dazol-4-propionamid;

- D-vegyület = /S/-N- $\square$ /1S,2S,4S,E/-1-/ciklohexil-metil/-2-  
-hidroxil-4-isopropil-6- $\square$ /2-piridil-metil/-karbamoil $\square$ -5-hexenil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-  
-butil/-hidrocinnamamid $\square$ -imidazol-4-propionamid;
- E-vegyület = tercier butil- $\square$ /S/- $\alpha$ - $\square$  $\square$ /S/-1- $\square$  $\square$ /1S,2S,4S/-  
-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-4-isopropil-6-  
-propionil-oxi/-hexil $\square$ -karbamoil $\square$ -2-imidazol-4-il-  
-etil $\square$ -karbamoil $\square$ -fenetil $\square$ -karbamát;
- F-vegyület = /R/-2- $\square$  $\square$ /S/- $\alpha$ - $\square$  $\square$ /R és S/-1- $\square$  $\square$ /1S,2S,4S/-1-  
-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-4-isopropil-6-  
/-pivaloiloxi/-hexil $\square$ -karbamoil $\square$ -2-imidazol-4-il-  
-etil $\square$ -karbamoil $\square$ -fenetil $\square$ -karbamoil $\square$ -1-pirrolidin-  
-2-karbonsav-tercier butil-észter;
- G-vegyület = /2S vagy R, 3S,5S,6S/-6-/Boc-D-Pro-Phe-His-NH/-7-  
-ciklohexil-3-isopropil-1-/fenetil-amino/-2,5-  
-heptándiol;
- H-vegyület = /2R vagy S,3S,5S,6S/-6-/Boc-D-Pro-Phe-His-NH/-7-  
-ciklohexil-3-isopropil-1-/fenetil-amino/-2,5-  
heptándiol;
- I-vegyület = /2RS,3S,5S,6S/-6-/Boc-D-Pro-Phe-His-NH/-7-ciklo-  
hexil-3-isopropil-1- $\square$ /2-piridil-metil/-amin $\square$ -  
-2,5-heptándiol.

Az /I/ általános képletű vegyületeket és gyógyászati-  
lag alkalmas sóikat a gyógyászatban alkalmazhatjuk. A gyógyá-  
szati készítmények enterálisan pl. orálisan /pl. tabletták,  
bevonatos tabletták, drassók, kemény- és lágyzsélatinkapszulák,  
oldatok, emulziók vagy szuszpenziók/, nazálisan /pl. spray/,

rektálisan /pl. kupok/ vagy parenterálisan /pl. intramuskulárisan vagy intravénásan, mint pl. injekciós oldatok/ adagolhatók.

A tablettákat, bevonatos tablettákat, drassákat és keményszelatinkapszulákat oly módon állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot inert szervetlen vagy szerves excipiensekkel összekeverjük. A tabletták, drassák és keményszelatinkapszulák excipienseként pl. laktózt, kukoricakeményítőt vagy szármaszókat, talkumot, sztearinsavat vagy sóit stb. tartalmazhatnak.

A lágyzselatinkapszulák készítésénél excipienseként pl. növényi olajokat, viaszokat, szirokat, félszilárd és folyékony poliolokat stb. alkalmazhatunk.

Az oldatok és szirupok excipienseként pl. vizet, poliolokat, szaccharózt, invertocukrot, glükózt stb. tartalmazhatnak.

Az injekciós oldatok készítésénél excipienseként pl. vizet, alkoholekat, poliolokat, glicerint, növényi olajokat stb. alkalmazhatunk.

A kupok excipienseként pl. természetes vagy keményített olajokat, viaszokat, szirokat, félfolyékony vagy folyékony poliolokat stb. tartalmazhatnak.

A gyógyászati készítmények továbbá konzerválószerket, oldásközvetítőket, viszkozitásnövelő adalékokat, stabilizáló-, nedvesítő-, emulgeáló-, édesítőszerket, színezőanyagokat, aromanyagokat, az ozmózisnyomás változását előidéző sókat, puffereket, bevonatanyagokat vagy antioxidánsokat és kívánt esetben gyógyászatiilag értékes további anyagokat tartalmazhatnak.

Az /I/ általános képletű vegyületeket és gyógyászatiilag alkalmas sókat magasvérnyomás és szívelégtelenség kezelésére

illetve megelõzésére alkalmazhatjuk. A dózis tág határokön belül változtatható és természetesen az adott eset körülményeitõl függõen kerül meghatározásra. A napi orális dózis általában kb. 3 mg és kb. 3 g közötti érték, elõnyösen kb. 10 mg és kb. 1 g közötti érték, különösen elõnyösen kb. 300 mg. A fenti dózist egy-három részletben adhatjuk be. A fenti tartomány felsõ határánál szükség esetén nagyobb dózist is beadagolhatunk. Gyermekek dózisa általában a felnõtt dózis fele.

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

A példákban alkalmazott rövidítések jelentése a következõ:

Boc	= tercier butoxikarbonil;
Fmoc	= 9-fluorenilmtoxikarbonil;
H-His-OH	= L-hisztidin;
H-Phe-OH	= L-fenil-alanin;
H-D-Pro-OH	= D-prolin;
H-Phe-His-OH	= N- $\alpha$ -[8]-2-amino-3-fenil-propil-L-hisztidin;
/Phe-His-NH/	= L-fenilalanil-L-hisztidin-amide;
/Fmoc/ <sub>2</sub> His-OH	= N- $\alpha$ -N-im-Di-Fmoc-L-hisztidin;
Boc-Phe-His/Boc/-OH	= Boc-L-fenilalanin-N-im-Boc-L-hisztidin.

1. példa

290 mg /0,36 millimól/ benzil- $\square$ /2RS,3S,5S,6S/-7-ciklohexil-2,5-dihidroxil-3-isopropil-6- $\square$  $\square$ H-/3-fenil-L-alanil/-L-hisztidil]-amino]-heptil]-/2-piridil-metil/-karbamát, 86 mg /0,40 millimól/ Boc-D-Pro-OH, 0,092 ml /0,73 millimól/ 4-etil-morfolin, 108 mg /0,80 millimól/ HOBT, 84 mg /0,44 millimól/ EDC és 10 ml dimetil-formamid elegyet 2 napon át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet 70 ml jéghideg 2 n nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük és 3 x 150 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egymás után 70 ml nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 70 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, egyesítjük, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 25 g kovasavgélen kromatografáljuk és 14:1:0,1 arányú metilén-klorid/metanol/ammónia eleggyel eluáljuk. Metilén-klorid, éter és hexán elegyből történő átkristályosítás után szilárd anyag alakjában 280 mg benzil- $\square$ /2RS,3S,5S,6S/-6-/Boc-D-Pro-Phe-His-NH/-7-ciklohexil-2,5-dihidroxil-3-isopropil-heptil]-/2-piridil-metil/-karbamátot kapunk, op.: 108 °C.

A kiindulási anyagként felhasznált benzil- $\square$ /2RS,3S,5S,6S/-7-ciklohexil-2,5-dihidroxil-3-isopropil-6- $\square$  $\square$ H-/3-fenil-L-alanil/-L-hisztidil]-amino]-heptil]-/2-piridil-metil/-karbamátot a következőképpen állítjuk elő:

100 mg /0,27 millimól/ tercier butil- $\square$ /1S,2S,4S,5RS/-1-/ciklohexil-metil/-5,6-epoxi-2-hidroxil-4-isopropil-hexil]-karbamát és 0,136 ml /1,35 millimól/ 2-/amino-metil/-piridin 5 ml metanellal képezett elegyét argon-atmoszférában 24 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet száraspároljuk, a maradékot 20 g kovasavgélen kromatografáljuk és 14:1:0,1 arányú metilén-klorid/metanol/ammónia eleggyel eluáljuk. Olaj alakjában 100 mg tercier butil- $\square$ /1S,-

2S,4S,5RS/-1-/ciklohexil-metil/-2,5-dihidro-4-izopropil-6-/2-  
-piridil-metil/-hexil- $\overline{\text{J}}$ -karbamátot kapunk, MS: 477 /M+H/<sup>+</sup>.

770 mg /1,49 millimól/ tercier butil- $\overline{\text{J}}$ /1S,2S,4S,5RS/-  
-1-/ciklohexil-metil/-2,5-dihidro-4-izopropil-6-/2-piridil-metil/-  
-hexil- $\overline{\text{J}}$ -karbamát, 0,414 ml /2,97 millimól/ trietil-amin, 4,44 mg  
/1,784 millimól/ N-/benziloxikarbonil-oxi/-szükcinimid és 20 ml  
metilén-klorid elegyét szobahőmérsékleten másfél órán át kever-  
jük. A reakcióelegyet vákuumban szárazpároljuk és a maradékot  
250 ml éterben oldjuk. Az éteres oldatot egymás után 80 ml 2 n  
nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és nátrium-klorid-oldattal  
moszuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot /1,2 g/  
9 ml 3 n metanolos sósavban egy éjjelen át állni hagyjuk, majd  
vákuumban szárazpároljuk. A maradékot 100 g kevasavgélen kroma-  
tografáljuk és 150:10:1 arányú metilén-klorid/metanol/ammónia  
eleggyel eluáljuk. Olaj alakjában 640 mg /2RS,3S,5S,6S/-6-amino-  
-7-ciklohexil-3-izopropil-1- $\overline{\text{J}}$ /2-piridil-metil/-aming- $\overline{\text{J}}$ -2,5-hep-  
tándiolt kapunk, MS: 377 /M+H/<sup>+</sup>.

350 mg /0,68 millimól/ /2RS,3S,5S,6S/-6-amino-7-cikle-  
hexil-3-izopropil-1- $\overline{\text{J}}$ /2-piridil-metil/-aming- $\overline{\text{J}}$ -2,5-heptándiol,  
450 mg /0,75 millimól/ /Fmoc/ <sub>2</sub>His-OH, 0,17 ml /1,37 millimól/  
4-etil-morfelin, 203 mg /1,5 millimól/ HOBT, 157 mg /0,82 milli-  
mól/ EDC és 10 ml dimetil-formamid elegyét egy éjjelen át szo-  
bahőmérsékleten keverjük, majd 70 ml jéghideg 2 n nátrium-hid-  
rogén-karbonát-oldatban üntjük és 3 x 150 ml etil-acetáttal  
extraháljuk. A szerves extraktumokat egymás után 70 ml nátrium-  
-hidrogén-karbonát-oldattal és 70 ml telített nátrium-klorid-  
-oldattal moszuk, egyesítjük, szárítjuk és bepároljuk. A mara-  
dékot /910 mg/ 30 ml metilén-kloridban és 1 ml piperidinben

szobahőmérsékleten 2,5 órán át keverjük. A reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot hexánnal dörzsöljük, a kiváló csapadékot leszűrjük. 620 mg szilárd anyagot kapunk, amelyet 50 g kavasavgélén kromatografálunk és 14:1:0,1 arányú metilén-klorid/metanol/ammónia eleggyel eluálunk. Hab alakjában 360 mg benzil- $\square$ /2RS,3S,5S,6S/-6- $\square$ /S/- $\alpha$ -amino-4-imidazol-propionamido $\square$ -7-ciklohexil-2,5-dihidroxi-3-izopropil-heptil $\square$ -2-/piridil-metil/-karbamátot kapunk, MS: 649 /M+H/<sup>+</sup>.

340 mg /0,52 millimól/ benzil- $\square$ /2RS,3S,5S,6S/-6- $\square$ /S/- $\alpha$ -amino-4-imidazol-propionamido $\square$ -7-ciklohexil-2,5-dihidroxi-3-izopropil-heptil $\square$ -2-/piridil-metil/-karbamát, 225 mg /0,58 millimól/ Fmoc-Phe-OH, 0,132 ml /1,05 millimól/ 4-etil-morfolin, 155 mg /1,15 millimól/ HOBT, 121 mg /0,63 millimól/ HDC és 10 ml dimetil-formamid elegyét szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük. A reakcióelegyet 70 ml jéghideg 2 n nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük és 3 x 150 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egymás után 70 ml nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 70 ml telített nátrium-klorid-oldattal moszuk, egyesítjük, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot /640 mg/ 30 ml metilén-kloridban és 1 ml piperidinben szobahőmérsékleten 2,5 órán át keverjük, majd a reakcióelegyet bepároljuk és a maradékot /500 mg/ 50 mg kavasavgélén kromatografáljuk és 14:1:0,1 arányú metilén-klorid/metanol/ammónia eleggyel eluáljuk. A kapott nyersterméket /320 mg/ metilén-klorid, éter és hexán elegyből átkristályosítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában 280 mg benzil- $\square$ /2RS,3S,5S,6S/-7-ciklohexil-2,5-dihidroxi-3-izopropil-6- $\square$  $\square$ -3-fenil-L-alanil/-L-hisztidil $\square$ -aminog $\square$ -heptil $\square$ -2-/piridil-metil/-karbamátot kapunk. Op.: 94 °C.



2. példa

100 mg /0,1 millimól/ benzil- $\square$ /2RS,3S,5S,6S/-6-/Boc-D-Pro-Phe-His-NH/-7-ciklohexil-2,5-dihidroxil-3-izopropil-heptil $\square$ -2-/piridil-metil/-karbamátot 15 ml 1 n metanolos ammóniában 40 mg 5 %-os palládium-szén katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson 4 órán át hidrogénezünk. A hidrogénfelvétellel befejeződése után a katalizátort leszűrjük, a szűrletet vákuumban szárazpároljuk és a maradékot metilén-klorid és éter elegyéből átkristályosítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában 90 mg /2RS,3S,5S,6S/-6-/Boc-D-Pro-Phe-His-NH/-7-ciklohexil-3-izopropil-1- $\square$ /2-piridil-metil/-amino $\square$ -2,5-heptándiolt kapunk, op.: 103 °C.

3. példa

Az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon tercier butil- $\square$ /1S,2S,4S,5RS/-1-/ciklohexil-metil/-5,6-epoxi-2-hidroxil-4-izopropil-hexil $\square$ -karbamátból kiindulva egy aminnal történő reagáltatással, a karbobenzoxi-védőcsoport bevitelével és a Boc-védőcsoport lehasításával, /Fmoc/ 2-His-OH-al történő reagáltatással, a Fmoc védőcsoport piperidines lehasításával, Fmoc-Phe-OH-al végzett reagáltatással és a Fmoc védőcsoport piperidines lehasításával, végül Boc-D-Pro-OH-al végzett reagáltatással az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

butil-amin felhasználása esetén benzil- $\square$ /2RS,3S,5S,6S/-6-/Boc-D-Pro-Phe-His-NH/-7-ciklohexil-2,5-dihidroxil-3-izopropil-heptil $\square$ -butil-karbamátot, fehér szilárd anyag, op.: 111 °C /metilén-klorid, éter és hexán elegyéből/, MS: 959 /M+H<sup>+</sup>; és

fenetil-amin felhasználás esetén benzil- $\square$ /2S,<sup>vagy R,</sup>3S,5S,6S/-6-/Boc-D-Pro-Phe-His-NH/-7-ciklohexil-2,5-dihidroxil-3-izopropil-heptil $\square$ -fenetil-karbamátot  $\square$ fehér szilárd anyag, op.: 98 °C, /metilén-klorid,

éter és hexán elegyéből/, MS:1007 /M+H/<sup>+</sup> ]  
 állítunk elő.

4. példa

Az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon az  
 alábbi epimer vegyületeket állítjuk elő:

benzil- $\square$ /2S vagy R,3S,5S,6S/-7-ciklohexil-2,5-dihidroxil-6-  
 -/His-NH/-3-izopropil-heptil]-fenetil-karbamát és Boc-Phe-OH  
 reakciójával benzil- $\square$ /2S vagy R,3S,5S,6S/-6- $\square$ - $\square$ N- $\square$ N-/tercier  
 butoxikarbonil/-3-fenil-L-alanil]-L-hisztidil]-amino]-7-ciklo-  
 hexil-2,5-dihidroxil-3-izopropil-heptil]-fenetil-karbamátot,  
 fehér szilárd anyag, MS: 910 /M+H/<sup>+</sup>; és

benzil- $\square$ /2R vagy S/-3S,5S,6S/-7-ciklohexil-2,5-dihidroxil-6-  
 -/His-NH/-3-izopropil-heptil]-fenetil-karbamát és Boc-Phe-OH  
 reakciójával

benzil- $\square$ /2R vagy S,3S,5S,6S/- $\square$ - $\square$ N- $\square$ N-/tercier butoxikarbonil/-  
 -3-fenil-L-alanil]-L-hisztidil]-amino]-7-ciklohexil-2,5-dihid-  
 roxil-3-izopropil-heptil]-fenetil-karbamátot, fehér szilárd  
 anyag, op.: 80 °C /bomlás, metilén-klorid, éter, metanol és  
 hexán elegyéből/, MS: 910 /M+H/<sup>+</sup>  
 állítunk elő.

A kiindulási anyagként felhasznált epimer benzil- $\square$ /2S  
 vagy R,3S,5S,6S/-7-ciklohexil-2,5-dihidroxil-6-/His-NH/-3-izo-  
 propil-heptil]-fenetil-karbamátot és benzil- $\square$ /2R vagy S,3S,-  
 5S,6S/-7-ciklohexil-2,5-dihidroxil-6-/His-NH/-3-izopropil-hep-  
 til]-fenetil-karbamátot az 1. példában ismertetett eljárással  
 analóg módon állítjuk elő úgy, hogy terciar butil- $\square$ /1S,2S,4S,-  
 5RS/-1-/ciklohexil-metil/-5,6-epoxil-2-hidroxil-4-izopropil-  
 -hexil]-karbamátot fenetil-aminnal reagáltatunk, karbobenzoxil-

-véddősoportot visszünk be és a Boc-véddősoportot sósavval metanolban lehasítjuk, a kapott vegyületet /Fmoc/<sub>2</sub>His-OH-al reagáltatjuk és a Fmoc-véddősoportot piperidinnel lehasítjuk, végül a két epimer vegyületet oszlopkromatográfiás úton szétválasztjuk; a két epimer vegyületet fehér hab alakjában kapjuk, MS: 662 /M+H/<sup>+</sup>.

5. példa

A 2. példában ismertetett eljárással analóg módon járunk el és a karbobenzoxi-véddősoport hidrogenolitikus lehasításával az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

benzil- $\square$ /2RS,3S,5S,6S/-6-/Boc-D-Pro-Phe-His-NH/-7-ciklohexil-2,5-dihidroxil-3-izopropil-heptil $\square$ -butil-karbamátból /2RS,3S,5S,6S/-6-/Boc-D-Pro-Phe-His-NH/-1-/butil-amino/-7-ciklohexil-3-izopropil-2,5-heptándiol, fehér szilárd anyag, op.: 110 °C /metilén-klorid és éter elegyéből/;

benzil-/2S vagy R,3S,5S,6S/-6- $\square$ /Boc-D-Pro-Phe-His-NH/-7-ciklohexil-2,5-dihidroxil-3-izopropil-heptil $\square$ -fenetil-karbamátból /2R vagy S,3S,5S,6S/-6-/Boc-D-Phe-His-NH/-7-ciklohexil-3-izopropil-1-/fenetil-amino/-2,5-heptándiol és az epimer /2S vagy R,3S,5S,6S/-6-/Boc-D-Pro-Phe-His-NH/-7-ciklohexil-3-izopropil-1-/fenetil-amino/-2,5-heptándiol, hab, MS: /mindkét esetben/ 873 /M+H/<sup>+</sup>; az epimereket oszlopkromatográfiásan választjuk szét;

benzil- $\square$ /2S vagy R,3S,5S,6S/-6- $\square$  $\square$ N- $\square$ N-/tercier butoxikarbonil/-3-fenil-L-alanil $\square$ -L-hisztidil $\square$ -amino $\square$ -7-ciklohexil-2,5-dihidroxil-3-izopropil-heptil $\square$ -fenetil-karbamátból terciér butil- $\square$ /S/- $\alpha$ - $\square$  $\square$ /S/-1- $\square$  $\square$ /1S,2S,4S,5S vagy R/-1-ciklo-

hexil-2,5-dihidroxil-4-isopropil-6-/fenetil-amino/-hexil-  
-karbamoil-2-imidaszol-4-il-etil-  
-karbamoil-  
-fenetil-  
-karbamátot, hab, MS: 776 /M+H<sup>+</sup>; 6s

benzil-  
/2R vagy S,3S,5S,6S/-6-  
-tercier butoxikarbenil/-3-fenil-L-alanil-L-hisztidil-amino-7-ciklohexil-2,5-  
-dihidroxil-3-isopropil-heptil-  
-fenetil-karbanátból terciér  
butil-  
/S/- $\alpha$ -  
-1-  
/1S,2S,4S,5R vagy S/-1-ciklohexil-  
-2,5-dihidroxil-4-isopropil-6-/fenetil-amino/-hexil-  
-karbamoil-  
-2-imidaszol-4-il-etil-  
-karbamoil-  
-fenetil-  
-karbamátot hab,  
MS: 776 /M+H<sup>+</sup>],

állítunk elő.

### 6. példa

490 mg /0,565 millimól/ /S/-N-  
/1S,2S,4S,5S vagy R/-  
-1-/ciklohexil-metil/-2,5-dihidroxil-6-  
-4-/2-hidroxil-etil/-1-  
-piperazinil-4-isopropil-hexil-  
- $\alpha$ -  
-/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-  
-hidrocinnamamid-3-tercier butoxikarbenil-imidaszol-4-propionamidet 5,5 ml metanolban oldunk és 23 mg kálium-karbonátot adunk hozzá. A reakcióelegyet 5 órán át esebahémszéklőten keverjük, majd bepároljuk és a maradékot 35 g kovasavgélen kromatografáljuk és 110:10:1 arányú metilén-klorid/metanol/-ammónia eleggyel eluáljuk. Fehér hab alakjában 347 mg /S/-N-  
-  
/1S,2S,4S,5S vagy R/-1-/ciklohexil-metil/-2,5-dihidroxil-6-  
-4-/2-hidroxil-etil/-1-piperazinil-4-isopropil-hexil/- $\alpha$ -  
-  
/R/- $\alpha$ -  
-/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid-3-imidaszol-4-propionamidet kapunk, MS: 768 /M+H<sup>+</sup>.

A kiindulási anyagként felhasznált /S/-N-  
/1S,2S,4S,5S vagy R/-1-/ciklohexil-metil/-2,5-dihidroxil-6-  
-4-/2-hidroxil-etil/-1-piperazinil-4-isopropil-hexil-  
- $\alpha$ -  
/R/- $\alpha$ -  
-/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid-3-tercier butoxi-

karbonil-imidazol-4-propionamidot a következőképpen állítjuk elő:

315,3 mg /1,28 millimól/ tercier butoxikarbonil-L-fenil-alanin-metil-észtert J. Boger és tsai módszerével [J. Med. Chem. 22, 1779 /1985/] 5 %-os ródium/alumíniumoxid katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten és 440 kPa nyomáson hidrogénezünk.

Olaj alakjában 315,3 g 2-/tercier butoxikarbonil-amino/-3-ciklohexil-propionsav-metil-észtert kapunk, amelyet a következő lépésben közvetlenül felhasználunk:

85,61 g /300 millimól/ 2-/tercier butoxikarbonil-amino/-3-ciklohexil-propionsav-metil-észter és 1,2 liter toluol oldathoz  $-75^{\circ}\text{C}$ -on 750 ml /750 millimól/ 20 %-os hexános diisobutil-alumínium-hidrid-oldatot csepegtetünk 90 perc alatt. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 10 percen át  $-75^{\circ}\text{C}$ -on keverjük, majd 25 perc alatt,  $-75^{\circ}\text{C}$  és  $-70^{\circ}\text{C}$  közötti hőmérsékleten előbb 70 ml metanolt majd 840 ml telített kálium-nátrium-tartarát-oldatot csepegtetünk hozzá. A lassan felmelegedő tejszerű reakcióoldatot éterrel extraháljuk, az extraktumokat szárítjuk és bepároljuk. Olaj alakjában 82 g 2-/tercier butoxikarbonil-amino/-3-ciklohexil-propilaldehidet kapunk, amelyet a következő lépésnél további tisztítás nélkül használunk fel.

24,65 g magnéziumforgács és 300 ml éter oldathoz argon-atmoszférában és  $30^{\circ}\text{C}$  és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten 2,5 óra alatt 179,7 g /1,01 millimól/ 4-bróm-3-isopropil-1-butén [R.G. Helquist módszerével állítjuk elő, Tetrahedron Letters 2533 /1982/] 900 ml éterrel képezett oldatát csepegtetjük. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 2,5 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd  $-60^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük és 75 perc alatt 82 g 2-/tercier butoxikarbonil-amino/-3-ciklohexil-propilaldehid 900 ml éterrel kép-

sett oldatát összegeztjük hosszú olyan ütemben, hogy a hőmérséklet  $-60^{\circ}\text{C}$  és  $-70^{\circ}\text{C}$  között maradjon. Az adagolás befejezése után a hűtőfürdőt eltávolítjuk és a reakcióelegyet 21 órán át szobahőmérsékleten és argon-atmoszférában keverjük, ezután  $5^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük és keverés közben óvatosan 225 ml telített ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá miközben a hőmérséklet  $20^{\circ}\text{C}$ -ra emelkedik. A két fázist elválasztjuk, a szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 127,5 g sárga olajat kapunk, amelyet 2,5 kg kovásvágyóan végzett kromatográfiával és 2,5 % étert tartalmazó metilén-kloriddal végrabajtott eluálással eluálunk. 33,9 g  $\alpha\text{S},\beta\text{S}/-\beta$ -tercier butoxikarbonil-amino- $\alpha$ - $\square$ /S/-2-isopropil-3-butenil- $\square$ -ciklohexil-propanolt, 13,62 g  $\alpha\text{S},\beta\text{S}/-\beta$ -tercier butoxikarbonil-amino- $\alpha$ - $\square$ /R/-2-isopropil-3-butenil- $\square$ -ciklohexil-propanolt valamint a két fenti diasztereomer keverékét /35,5 g/ kapunk, olajos termék alakjában MS: 354 /M+H/<sup>+</sup>.

1,0 g /2,83 millimól/  $\alpha\text{S},\beta\text{S}/-\beta$ -tercier butoxikarbonil-amino- $\alpha$ - $\square$ /S/-2-isopropil-3-butenil- $\square$ -ciklohexil-propanolt 15 ml 2,2-dimetoxi-propánban 30 mg p-toluolszulfonsav jelenlétében egy éjjelen át szobahőmérsékleten keverünk. A reakcióelegyet 2 n nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük és 3 x 150 ml éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumokat vízzel mossuk, egyesítjük, szárítjuk és bepároljuk. Olaj alakjában 1,2 g /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /S/-2-isopropil-3-butenil- $\square$ -3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észtert kapunk, MS: 393 /M+H/<sup>+</sup>.

1,2 g /kb. 3 millimól/ /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /S/-2-isopropil-3-butenil- $\square$ -3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észter és 50 ml metilén-klorid oldatához egymás után 1,2 g nátrium-hidrogén-karbonátot majd 1,27 g m-klór-perben-

savasavat /85 %-os, 6 millimól/ adunk. A reakcióelegyet szoba-hőmérsékleten egy éjjelen át keverjük, majd 2 n nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük és 2 x 200 ml metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves extraktumokat 2 n nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk, egyesítjük, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot /8,2 g/ 90 g kovásvágylen kromatografáljuk és 98:2 arányú toluol/etil-acetát eleggyel eluáljuk. Polárosabb komponensként 535 mg /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /2S,3R vagy S/-3,4-epoxi-2-isopropil-butil $\square$ -2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észtert és kevésbé poláros komponensként 465 mg /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /2S,3S vagy R/-3,4-epoxi-2-isopropil-butil $\square$ -2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észtert kapunk. Mindkét termék olaj, 409 /M+H/<sup>+</sup>.

As 1. példában ismertetett eljárással analóg módon /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /2S,3R vagy S/-3,4-epoxi-2-isopropil-butil $\square$ -2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észtert /S/-H- $\square$ /1S,2S,4S,5S vagy R/-1-/ciklohexil-metil/-2,5-dihidroxil-6- $\square$ -4-/2-hidroxil-etil/-1-piperazinil $\square$ -4-isopropil-hexil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamid $\square$ -3-tercier butoxi-karbonil-imidazol-4-propionamidá alakítunk oly módon, hogy H-/hidroxil-etil/-piperazinnal a /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /2S,3R vagy S/-3-hidroxil-4- $\square$ -4-/2-hidroxil-etil/-1-piperazinil $\square$ -2-isopropil-butil $\square$ -2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észter  $\square$ olaj, MS:539 /M+H/<sup>+</sup> keletkezésé közben reagáltatunk, a Boc-védőcsoportot metanolban sósavval az oxazolidin-gyűrű egyidejű felhasítása közben lehasítjuk, majd 1-/tercier butoxikarbonil/-H- $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamid $\square$ -1-hisztidinnel hozzuk reakcióba.

A kiindulási anyagként felhasználált  $N\text{-}\overline{\text{C}}\text{H}/R\text{-}\alpha\text{-}/3,3\text{-dimetil-2-oxo-butil-}\overline{\text{C}}\text{H}$ -hidrocinnamamid $\overline{\text{C}}\text{H}$ -L-hisztidint a következőképpen állíthatjuk elő:

3,0 g /12 millimól/  $R\text{-}\alpha\text{-}$ -pivaloil-metil-hidrofahéjsavat /lásd O 184 550 sz. európai szabadalmi bejelentés/ és 2,66 g /11 millimól/ L-hisztidin-metil-észter-dihidrokloridot 340 ml dimetil-formamidban szobahőmérsékleten nitrogén-atmoszférában 3,45 g /34 millimól/ trietil-aminnal és 4,58 g /12 millimól/ HBF<sub>4</sub>-al elegyítünk. A reakcióelegyet 5 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd magasvákuumban bepároljuk. A maradékot 500 ml etil-acetátban oldjuk és egymásután 100 ml víssel, 3 x 100 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban bepároljuk és a kapott sárgás nyerszerumot kovasavgélen kromatografáljuk és 0,1 % ammóniát tartalmazó, 95:5 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel eluáljuk. Szintelen hab alakjában 3,6 g  $N\text{-}\overline{\text{C}}\text{H}/R\text{-}\alpha\text{-}\text{-}/3,3\text{-dimetil-2-oxo-butil-}\overline{\text{C}}\text{H}$ -hidrocinnamoid $\overline{\text{C}}\text{H}$ -L-hisztidin-metil-észtert kapunk, MS: 399 /M+H<sup>+</sup>.

3,56 g /8,9 millimól/  $N\text{-}\overline{\text{C}}\text{H}/R\text{-}\alpha\text{-}/3,3\text{-dimetil-2-oxo-butil-}\overline{\text{C}}\text{H}$ -hidrocinnamoid $\overline{\text{C}}\text{H}$ -L-hisztidin-metil-észtert és 9,36 ml 1 n nátrium-hidroxidot 50 ml metanolban 15 órán át szobahőmérsékleten keverünk, majd hidegen vákuumban bepároljuk. A maradékot 70 ml dioxánban és 30 ml vízben oldjuk, szobahőmérsékleten 2,95 g /13,5 millimól/ di-tercier butil-dikarbonát 100 ml dioxánnal képezett oldatát adjuk hozzá és az elegyet szobahőmérsékleten 15 órán át keverjük. A reakció-oldatot feldolgozás céljából vákuumban térfogatának kb. egyharmadára bepároljuk, majd 200 ml etil-acetáttal hígítjuk. Ezután 50 ml jeges vizet adunk hozzá,

a reakcióelegy pH-ját 2,5 értékre állítjuk be és a vizes fázist szilárd nátrium-kloriddal telítjük. A vizes fázist etil-acetáttal kétszer extraháljuk, az egyesített etil-acetátos fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A kapott nyersanyagot kovasavgélen kromatografáljuk és 0,1 % ecetsavat tartalmazó, 95:5 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel eluáljuk. Szintelen por alakjában 3,5 g 1-/tercier butoxi-karbonil/-N- $\square$ /R- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamoyl/-l-hisztidint kapunk. MS: 486 /M+H<sup>+</sup>.

### 7. példa

A 6. példában ismertetett eljárással analóg módon az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

/S/-N- $\square$ /1S,2S,4S,5R vagy S/-6-/dibenzilamino/-1-/ciklohexil-metil/-2,5-dihidroxi-4-isopropil-hexil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamido $\square$ -3-tercier butilkarbonil-imidazol-4-propionamidből hab alakjában /S/-N- $\square$ /1S,2S,4S,5R vagy S/-6-/dibenzilamino/-1-/ciklohexil-metil/-2,5-dihidroxi-4-isopropil-hexil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamido $\square$ -imidazol-4-propionamidet, hab, MS: 835 /M+H<sup>+</sup>;

/S/-N- $\square$ /1S,2S,4S,5R vagy S/-6- $\square$ 4-/benzil-amino/-piperiding $\square$ -1-/ciklohexil-metil/-2,5-dihidroxi-4-isopropil-hexil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamido $\square$ -3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamidből /S/-N- $\square$ /1S,2S,4S,5R vagy S/-6- $\square$ 4-/benzil-amino/-piperiding $\square$ -1-/ciklohexil-metil/-2,5-dihidroxi-4-isopropil-hexil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamido $\square$ -imidazol-4-propionamidet, fehér szilárd anyag, op.: 81 °C; f. bomlás, metilén-klorid-éter és hexán elegyből/, MS: 828 /M+H<sup>+</sup>; és

/S/-N- $\square$ /1S,2S,4S,5R vagy S/-6-azido-1-/ciklohexil-metil/-2,5-dihidroxil-4-isopropil-hexil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid $\square$ -3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamidból /S/-N- $\square$ /1S,2S,4S,5R vagy S/-6-azido-1-/ciklohexil-metil/-2,5-dihidroxil-4-isopropil-hexil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid $\square$ -imidazol-4-propionamidot; fehér hab, MS: 680 /M+H/<sup>+</sup> állítunk elő.

A kiindulási anyagként felhasznált propionamidokat a 6. példában ismertetett eljárással analóg módon a következőképpen állítjuk elő:

/S/-N- $\square$ /1S,2S,4S,5R vagy S/-6-/dibenzil-amino/-1-/ciklohexil-metil/-2,5-dihidroxil-4-isopropil-hexil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid $\square$ -3-tercier butilkarbonil-imidazol-4-propionamid

/4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /2S,3R vagy S/-3,4-epoxi-2-isopropil-butil $\square$ -2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észtert N,N-dibenzilaminnal reagáltatunk, a kapott olajszerű /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /2S,3R vagy S/-4-/dibenzil-amino/-3-hidroxil-2-isopropil-butil $\square$ -2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észterből  $\square$ MS: 606 /M+H/<sup>+</sup> ] a Boc-védőcsoport sósavval metanollal az oxazolidinyűrű egyidejű felnyitása közben lehasítjuk, végül a kapott terméket 1-/tercier butoxikarbonil/-N- $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamid $\square$ -L-hisztidinnel reagáltatjuk. A cím szerinti propionamidot a következő lépésnél további tisztítás nélkül használjuk fel.

/S/-N- $\square$ /1S,2S,4S,5R vagy S/-6- $\square$ 4-/benzil-amino/-piperidino $\square$ -  
-1-/ciklohexil-metil/-2,5-dihidroxi-4-izopropil-hexil $\square$ - $\alpha$  -  
- $\square$ /R/- $\alpha$  -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamido $\square$ -3-tercier  
butoxikarbonil-imidazol-4-propionamid

/4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /2S,3R vagy S/-3,4-  
-epoxi-2-izopropil-butil $\square$ -2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-  
-tercier butil-észter és 4-/benzil-amino/-piperidin reakciójá-  
val olaj alakjában /4S,5S/-5- $\square$ /2S,3R vagy S/-4- $\square$ /benzil-amino/-  
-piperidino $\square$ -3-hidroxi-3-2-izopropil-butil $\square$ -4-/ciklohexil-  
-metil/-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-ész-  
tert állítunk elő  $\square$ MS: 599 /M+H<sup>+</sup> $\square$ , a Boc-védőcsoportot me-  
tanolban sósavval az oxazolidin-gyűrű egyidejű felnyitása mel-  
lett lehasítjuk, majd a kapott terméket 1-/tercier butoxikar-  
bonil/-N- $\square$ /R/- $\alpha$  -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamoi $\square$ -1-  
-hisztidinnel reagáltatjuk. A kapott cím szerinti propionamidot a  
következő lépésnél további tisztítás nélkül közvetlenül hasz-  
náljuk fel.

/S/-N- $\square$ /1S,2S,4S,5R vagy S/-6-asido-1-/ciklohexil-metil/-2,5-  
-dihidroxi-4-izopropil-hexil $\square$ - $\alpha$  - $\square$ /R/- $\alpha$  -/3,3-dimetil-2-oxo-  
-butil/-hidrocinnamamido $\square$ -3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-  
-propionamid

/4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /2S,3R vagy S/-3,4-  
-epoxi-2-izopropil-butil $\square$ -2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-  
-tercier butil-észtert ammónium-asiddal reagáltatunk, a fehér  
hab alakjában kapott /4S,5S/-5- $\square$ /2S,3R vagy S/-4-asido-3-  
-hidroxi-2-izopropil-butil $\square$ -4-/ciklohexil-metil/-2,2-dimetil-  
-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észterből  $\square$ MS: 453  
/M+H<sup>+</sup> $\square$  a Boc-védőcsoportot az oxazolidin-gyűrű egyidejű fel-  
nyitása mellett metanolban sósavval lehasítjuk, majd a kapott

terméket 1-/tercier butoxikarbonil/-N- $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-  
-2-oxo-butil/-hidrocinnamoil]-L-hisztidinnel reagáltatjuk. A  
kapott cím szerinti propionamid-származékot a következő lépés-  
nél további tisztítás nélkül közvetlenül használjuk fel.

8. példa

410 mg /1 millimól/ terciér butil- $\square$ /1S,2S,4S,5RS/-1-  
-/ciklohexil-etil/-5,6-epoxi-2-hidroxi-4-isopropil-hexil]-  
-karbamát, 0,38 ml /2,5 millimól/ malonsav-diethyl-észter,  
3,02 ml /3,5 millimól/ 1,16 n etanolos nátrium-etilát és 4 ml  
etanol elegyét argon-atmoszférában 8 órán át visszafolyató  
hűtő alkalmazása mellett fexraljuk. A reakcióelegyet 3x150 ml  
etil-acetáttal extraháljuk, a szerves extraktumokat 2x70 ml  
vissel mossuk, egyesítjük, magnésium-szulfát felett szárítjuk  
és bepároljuk. A visszamaradó olajat /460 mg/ 30 g kovasav-  
gélén kromatografáljuk és 95:5 arányú teluol/etil-acetát  
eleggyel eluáljuk. A kapott olajat /160 mg/ a 6. példában is-  
mertetett eljárással analóg módon metanolos sósavval kezeljük  
és ily módon a Boc-védőcsoportot az oxasolidingyűrű egyidejű  
felnyitása közben lehasítjuk. A kapott terméket Boc-Phe-  
-His/Boc/-OH-al reagáltatjuk /lásd 4 599 198 sz. amerikai  
egyesült államokbeli szabadalmi leírás/, majd az imidazol-gyű-  
rűn levő Boc-védőcsoportot metanolban kálium-karbonáttal le-  
hasítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában 62 mg terciér butil-  
- $\square$ /S/- $\alpha$ - $\square$ /S/-1- $\square$ /1S,2S,4S/-1-/ciklohexil-etil/-2-  
-hidroxi-5-metil-4- $\square$ /2RS,4RS/-tetrahydro-4-metoxikarbonil-  
-5-oxo-2-furil]-hexil]-karbamoil]-2-imidazol-4-il-etil]-kar-  
bamoil]-fenetil]-karbamátot kapunk, op.: 95 °C /metilén-klorid  
és éter és hexán elegyéből/, MS: 754 /M+H<sup>+</sup>. Kitermelés 27 %.

9. példa

174 mg /0,5 millimól/ /2S,3S,5S/-2-amino-1-ciklohexil-5-isopropil-7-fenoxi-3-heptanolt 8 ml acetonitrilben oldunk, az oldathoz 0,102 g /0,5 millimól/ Hünig-bázist, 220 mg /0,5 millimól/ BOP-t és 204 mg /0,5 millimól/ Boc-Phe-His-OH-t adunk és a reakcióelegyet 3,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet etil-acetátban felvesszük, a szerves fázist 1 n sósavval és 2 n nátrium-karbonát-oldattal egyszer-egyszer mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk és 15:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel eluáljuk. Gyanta alakjában 226 mg tercier butil- $\alpha$ -[1-ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-isopropil-6-fenoxi-hexil]-karbamoil/-2-imidazol-4-il-etil]-karbamoil]-fenetil]-karbamátot kapunk, MS: 792 /M+H<sup>+</sup>. Kitermelés: 60 %.

A kiindulási anyagként felhasznált /2S,3S,5S/-2-amino-1-ciklohexil-5-isopropil-7-fenoxi-3-heptanolt a következőképpen állítjuk elő:

8,0 g /22,6 millimól/ / $\alpha$ S, $\beta$ S/- $\alpha$ -tercier butoxikarbenilamino- $\alpha$ -[2-isopropil-3-butenil]-ciklohexil-propenolt 50 ml 2,2-dimetoxi-propánban oldunk, 0,8 g p-toluolszulfonsav-monohidrátot adunk hozzá és az elegyet egy éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük. A szokásos feldolgozás után kapott nyersanyagot /5,34 g; 13,56 millimól/ 200 ml hexánban oldjuk, jéghűtés közben gyorsan 0,5 ml borán-dimetilszulfid-komplexet /5 millimól, bór-hidridre vonatkoztatva/ csepegtetünk hozzá és egy órán át visszafolytató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióoldatot szobahőmérsékletre hagyjuk lehűlni, egymásután 30 ml etanolt és 1,67 ml 3 n nátrium-

-hidroxid-oldatot adunk hozzá, végül jégthűtés közben 1,67 ml 30 %-os hidrogénperoxidot csepegtetünk be. Az adagolás befejeződése után a reakcióoldatot egy órában át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd 200 ml vízbe öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot kovasavgelen flash-kromatografálásnak vetjük alá és 1:1 arányú éter-petroléter eleggyel eluáljuk. 4 g 4-/ciklohexil-metil/-5-/4-hidroxi-2-isopropil-butil/-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észtert kapunk, kitermelés 71 %.

MS: 396 /M-CH<sub>3</sub>/<sup>+</sup>.

1,0 g /2,43 millimól/ 4-/ciklohexil-metil/-5-/4-hidroxi-2-isopropil-butil/-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észter és 70 ml tetrahidrofurán oldatához egymásután 0,637 g /2,56 millimól/ trifenil-foszfint és 228 mg /2,43 millimól/ fenolt adunk. Az elegyhez 0,418 g /2,42 millimól/ azodikarbonsav-diethyl-észter 10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát csepegtetjük 5 perc alatt. A reakcióelegyet 20 órában át szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban bepároljuk és a maradékot éter és petroléter eleggyel elegyítjük. A kiváló szilárd anyagot szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot kovasavgelen flash-kromatografálásnak vetjük alá és 2:3 arányú éter-petroléter eleggyel eluáljuk. Világossárga gyanta alakjában 459 mg /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /S/-2-izopropil-4-fenoxi-butyl-2,2-dimetil-butil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észtert kapunk, MS: 486 /M-CH<sub>3</sub>/<sup>+</sup>. Kitermelés: 39 %.

450 mg /0,9 millimól/ /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /S/-2-izopropil-4-fenoxi-butyl-2,2-dimetil-butil-3-oxa-

zolidin-karbonsav-tercier butil-észtert 1,5 ml metilén-kloridban oldunk és 1,5 ml trifluor-ecetsavval és 0,15 ml vízzel elegyítjük. A reakcióelegyet 4,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 2 n nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük. A vizes oldatot etil-acetáttal extraháljuk, a szerves extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk és 10:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel eluáljuk. Gyanta alakjában 182 mg /2S,3S,5S/-2-amino-1-ciklohexil-5-isopropil-7-fenoxi-3-heptanol kapunk, kitermelés 58 %, MS: 348 /M+H/<sup>+</sup>.

10. példa

A 9. példában ismertetett eljárással analóg módon az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

100 mg /0,37 millimól/ /3S,5S,6S/-6-amino-7-ciklohexil-5-hidroxi-3-isopropil-1-heptanol és 160 mg /0,4 millimól/ Boc-Phe-His-OH reakciójával 56 mg terciar butil- $\square$ /S/- $\alpha$ - $\square$ - $\square$ /S/-1- $\square$ /1S,2S,4S/-1-/ciklohexil-metil/-2,6-dihidroxi-4-isopropil-hexil $\square$ -karbamoil $\square$ -2-imidazol-4-il-etil $\square$ -karbamoil $\square$ -fenetil $\square$ -karbamátot  $\square$ kitermelés 27 %, amorf szilárd anyag, MS: 656 /M+H/<sup>+</sup> $\square$ ;

109 mg /0,4 millimól/ /3S,5S,6S/-6-amino-7-ciklohexil-5-hidroxi-3-isopropil-heptil-propionát és 200 mg /0,5 millimól/ Boc-Phe-His-OH reakciójával 94 mg terciar butil- $\square$ /S/- $\alpha$ - $\square$ /S/-1- $\square$ /1S,2S,4S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-isopropil-6-propioniloxi-hexil $\square$ -karbamoil $\square$ -2-imidazol-4-il-etil $\square$ -karbamoil $\square$ -fenetil $\square$ -karbamátot  $\square$ kitermelés 33 %, gyanta, MS: 712 /M+H/<sup>+</sup> $\square$ ; és

90 mg /0,248 millimól/ /2S,3S,5S/-2-amino-7-benziloxi-1-ciklohexil-5-isopropil-3-heptanol és 102 mg /0,248 millimól/ Boc-Phe-His-OH reakciójával 50 mg tercier butil- $\alpha$ - $\beta$ -[RS/-1-[1S,2S,4S/-6-benziloxi-1-ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-isopropil-hexil]-karbamoil]-2-imidazol-4-il-etil]-karbamoil]-fenetil]-karbamátot [kitermelés 27 %, gyanta, MS: 746 /M+H/<sup>+</sup>] állítunk elő.

A kiindulási anyagként felhasznált aminokat a következőképpen állítjuk elő:

/3S,5S,6S/-6-amino-7-ciklohexil-5-hidroxi-3-isopropil-1-heptanol

1,1 g /2,67 millimól/ 4-/ciklohexil-metil/-5-/4-hidroxi-2-isopropil-butyl/-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észtert 1,85 N dioxános hidrogén-kloridban oldunk. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 2 n kálium-hidrogén-karbonát oldatba üntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumokat szárítjuk és bepároljuk. A kapott nyersterméket kovasavgélen kromatografáljuk és 4:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel eluáljuk. Gyanta alakjában 268 mg /3S,5S,6S/-6-amino-7-ciklohexil-5-hidroxi-3-isopropil-1-heptanolt kapunk, kitermelés 37 %. MS: 272 /M+H/<sup>+</sup>.

/3S,5S,6S/-6-amino-7-ciklohexil-5-hidroxi-3-isopropil-heptil-propionát

1,0g /2,43 millimól/ 4-/ciklohexil-metil/-5-/4-hidroxi-2-isopropil-butyl/-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észter és 50 ml metilén-klorid oldatához 0,38 ml

/2,7 millimól/ trietil-amint és 0,24 ml /2,7 millimól/ propionsav-kloridot adunk. A reakcióelegyet 12 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A szokásos feldolgozás után kapott nyers-terméket kovasavgélen végzett flash-kromatografálással és 1:5 arányú éter-petroléter eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Olaj alakjában 1,0 g /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5-  
-[S/-2-isopropil-4-/propioniloxi/-butil]-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észtert kapunk. MS: 452 /M-CH<sub>3</sub>/<sup>+</sup>, kitermelés 88 %.

950 mg /2,03 millimól/ /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5-  
-[S/-2-isopropil-4-/propioniloxi/-butil]-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butilészterből a Boc-védőcsoportot trifluor-ecetsavval a 9. példában ismertetett eljárással analóg módon lehasítjuk. Gyanta alakjában 392 mg /3S,5S,6S/-6-amino-7-ciklohexil-5-hidroxi-3-isopropil-heptil-propionátet kapunk, kitermelés 59 %, MS: 328 /M+H/<sup>+</sup>.

/2S,3S,5S/-2-amino-7-benziloxi-1-ciklohexil-5-isopropil-3-heptanol

500 mg /1,2 millimól/ 4-/ciklohexil-metil/-5-/4-hidroxi-2-isopropil-butil/-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észter 3 ml toluollal képezett oldata, 191 mg /0,5 millimól/ tetrabutil-ammónium-jodid, 5,9 g /150 millimól/ nátrium-hidroxid 8,8 ml vízben és 1,16 ml /9,8 millimól/ benzil-bromid elegyét 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyhez vizet adunk, éterrel extraháljuk, az éteres extraktumokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban szárásra pároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk és 1:8 arányú éter-petroléter eleggyel elu-

áljuk. Világossárga gyanta alakjában 457 mg /4S,5S/-5- $\square$ /S/-2-benziloxi-2-izopropil-butyl-4-/ciklohexil-metil/-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észtert kapunk. Kitermelés 78,5 %, MS: 486 /M-CH<sub>3</sub>/<sup>+</sup>.

450 mg /0,9 millimól/ /4S,5S/-5- $\square$ /S/-2-benziloxi-2-izopropil-butyl-4-/ciklohexil-metil/-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észterből a Boc-védőcsoportot a 9. példában ismertetett eljárással analóg módon trifluor-ecetsavval lehasítjuk. Gyanta alakjában 100 mg /2S,3S,5S/-2-amino-7-benziloxi-1-ciklohexil-5-izopropil-3-heptanolat kapunk, kitermelés 29 %, MS: 264 /M-ciklohexil-metil/<sup>+</sup>.

#### 11. példa

A 9. példában ismertetett eljárással analóg módon 6,35 mg /1,78 millimól/ //4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5-/S/-2-izopropil-4-/pivaloil-oxi/-butyl-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észterből a Boc-védőcsoportot az oxazolidin-gyűrű egyidejű felnyitása közben trifluorecetsav/viz/-metilén-klorid eleggyel lehasítjuk. A kapott /3S,5S,6S/-6-amino-7-ciklohexil-5-hidroxi-3-izopropil-heptán-pivaloátot /147 mg, 76 %/ további tisztítás nélkül Boc-Phe-His-OH-al reagáltatjuk. Amorf szilárd anyag alakjában 280 mg terciér butyl- $\square$ /S/- $\alpha$ - $\square$  $\square$ /RS/-1- $\square$  $\square$ /1S,2S,4S/-1-ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-6-pivaloiloxi-hexyl-karbamoil-2-imidazol-4-il-etil-karbamoil-fenetil-karbamátot kapunk, kitermelés 37 %, MS: 740 /M+H/<sup>+</sup>.

A fenti eljárással analóg módon 270 mg /0,53 millimól/ /S/-4-//4S,5S/-3-/tercier butoxikarbonil/-4-/ciklohexil-metil/-2,2-dimetil-5-oxazolidinil-3-/-izopropil-butyl/-butyl-

-karbamáttól 80 mg [3S,5S,6S/-6-[N-N-tercier butoxi-karbonil/-3-fenil-L-alanil]-DL-hisztidil]-amino]-7-ciklohexil-5-hidroxi-3-isopropil-heptil]-butil-karbamátot állítunk elő, kitermelés 25 %, MS: 755 /N+H/<sup>+</sup>.

A kiindulási anyagként felhasznált [4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5-/S/-2-isopropil-4-/pivaloil-oxi/-butil]-2,2-dimetil-3-oxasolidin-karbonsav-tercier butil-észtert a következőképpen állítjuk elő:

630 mg /1,53 millimól/ 4-/ciklohexil-metil/-5-/4-hidroxi-2-isopropil-butyl/-2,2-dimetil-3-oxasolidin-karbonsav-tercier butil-észter 20 ml metilén-kloriddal képezett oldathoz 0,234 ml /1,7 millimól/ trietil-amint és 0,206 ml /1,7 millimól/ pivaloil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 12 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a szokásos feldolgozás után kapott nyerstechnikát kovasavgélen végzett flash-kromatográfiával és 1:5 arányú éter-petroléter eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Gyanta alakjában 635 mg [4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5-/S/-2-isopropil-4-/pivaloil-oxi/-butil]-2,2-dimetil-3-oxasolidin-karbonsav-tercier butil-észtert kapunk, kitermelés 83 %, MS: 480 /N-CH<sub>3</sub>/<sup>+</sup>.

A kiindulási anyagként felhasznált /S/-4-[4S,5S/-3-/tercier butoxikarbonil/-4-/ciklohexil-metil/-2,2-dimetil-5-oxasolidinil]-3-/isopropil-butyl/-butyl-karbamátot a következőképpen állítjuk elő:

411 mg /1,0 millimól/ 4-/ciklohexil-metil/-5-/4-hidroxi-isopropil-butyl/-2,2-dimetil-3-oxasolidin-karbonsav-tercier butyl-észter és 5 ml éter oldathoz katalitikus mennyiségű trietil-amint /kb. 0,1 millimól/ és 0,22 ml /2,0 millimól/ butyl-izocianát 5 ml tetrahidrofuránnal képezett

oldatát adjuk. A reakcióelegyet 72 órán át visszafolyató hűtő alkalmasára mellett forraljuk, majd vákuumban bepároljuk és a maradékot kovasavgélen végzett kromatográfiával és 1:1 arányú éter-petroléter eleggyel végrehajtott elúdlással tisztítjuk. Gyanta alakjában 275 mg /S/-4-[4S,5S/-3-/tercier butoxikarbonil/-4-/ciklohexil-metil/-2,2-dimetil-5-oxasolidinil]-3-/isopropil-butyl/-butyl-karbamátot kapunk, kitermelés 54 %, MS: 495 /M-OH<sub>2</sub>/<sup>+</sup>.

12. példa

180 mg /0,245 millimól/ terciér butyl-[S/-α-[1-[1S,2S,4S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-isopropil-6-fenoxi-hexil]-karbamoil]-2-imidazol-4-il-etil]-karbamoil]-fenetil]-karbamátból a 10. példában ismertetett eljárással analóg módon a Boc-védőcsoportot dioxánban sósavval lehasítjuk. A kapott szabad amint 5 ml acetonitrilben oldjuk, majd egymástán 41 μl /0,2 millimól/ Hüsig-bázist, 88 mg /0,12 millimól/ BOP-t és 43 mg /0,2 mól/ Boc-D-Pro-OH-t adunk hozzá. A reakcióelegyet további 20 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a szokásos módon feldolgozzuk. A kapott nyerszerumot kovasavgélen kromatografáljuk és 10:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel elúdljuk. Amorf szilárd anyag alakjában 107 mg /R/-[1S/-1-[1S,2S,4S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-isopropil-6-fenoxi-hexil]-karbamoil]-2-imidazol-4-il-etil]-karbamoil]-fenetil]-karbamoil]-1-pirroolidin-karbonsav-tercier butyl-észtert kapunk, kitermelés 64 %, MS: 829 /M+H/<sup>+</sup>.

A fent ismertetett eljárással analóg módon 240 mg /0,234 millimól/ terciér butyl-[S/-α-[1S,2S,4S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-isopropil-6-pivaloil-oxi/-hexil]-karbamoil]-2-imidazol-4-il-etil]-karbamoil]-

-fenetil]-karbamáttól amorf szilárd anyag alakjában 124 mg  
 /R/-2-[C/S/-α -[C/R és S/-1-[C/1S,2S,4S/-1-/ciklohexil-  
 -metil/-2-hidroxi-4-isopropil-6-/pivaloil-oxi/-hexil]-karba-  
 moil]-2-imidazol-4-il-etil]-karbamoil]-fenetil]-karbamoil]-1-  
 -pirrolidin-karbonsav-tercier butil-észtert állítunk elő, ki-  
 termelés 50 %, MS: 740 /M+H<sup>+</sup>.

13. példa

A 6. példában ismertetett eljárással analóg módon az  
 imidazol-gyűrűn levő Boc-védőcsoportnak metanolban kálium-  
 -karbonáttal végzett lehasításával az alábbi vegyületeket ál-  
 lítjuk elő:

/S/-N-[C/1S,2S,4S,E/-6-/butil-karbamoil/-1-/ciklohexil-metil/-  
 -2-hidroxi-4-isopropil-5-hexenil]-α -[C/R/-α -/3,3-dimetil-2-  
 -exo-butil/-hidrocinnamamid]-3-/tercier butoxikarbonil-imid-  
 azol-4-propionamidból sárgás amorf szilárd anyag alakjában  
 /S/-N-[C/1S,2S,4S,E/-6-/butil-karbamoil/-1-/ciklohexil-metil/-  
 -2-hidroxi-4-isopropil-5-hexenil]-α -[C/R/-α -/3,3-dimetil-2-  
 -exo-butil/-hidrocinnamamid]-imidazol-4-propionamidet  
 [MS: 720 /M+H<sup>+</sup>];

[C/S/-N-[C/1S,2S,4S,E/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-iso-  
 propil-6-[C/2-piridil-metil/-karbamoil]-5-hexenil]-α -[C/R/-  
 -α -/3,3-dimetil-2-exo-butil/-hidrocinnamamid]-3-tercier  
 butoxikarbonil-imidazol-4-propionamidből fehér amorf szilárd  
 anyag alakjában [C/S/-N-[C/1S,2S,4S,E/-1-/ciklohexil-metil/-  
 -2-hidroxi-4-isopropil-6-[C/2-piridil-metil/-karbamoil]-5-  
 -hexenil]-α -[C/R/-α -/3,3-dimetil-2-exo-butil/-hidrocinnam-  
 amid]-imidazol-4-propionamidet [MS: 755 /M+H<sup>+</sup>];

/S/-N- $\square$ /1S,2S,4S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-isopropil-6-metil-5-heptenil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamid $\square$ -3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamidból amorf szilárd anyag alakjában /S/-N- $\square$ /1S,2S,4S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-isopropil-6-metil-5-heptenil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamid $\square$ -imidazol-4-propionamidot  $\square$ MS: 649 /M+H/<sup>+</sup> $\square$ ;

/S/-N- $\square$ /1S,2S,4S,E/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-isopropil-6-/2-piridil/-5-hexenil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamid $\square$ -3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamidból amorf szilárd anyag alakjában /S/-N- $\square$ /1S,2S,4S,E/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-isopropil-6-/2-piridil/-5-hexenil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamid $\square$ -imidazol-4-propionamidot  $\square$ MS: 698 /M+H/<sup>+</sup> $\square$ ; 6s

/S/-N- $\square$ /1S,2S,4S,E/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-isopropil-6-fenil-5-hexenil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamid $\square$ -3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamidból fehér amorf szilárd anyag alakjában /S/-N- $\square$ /1S,2S,4S,E/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-isopropil-6-fenil-5-hexenil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamid $\square$ -imidazol-4-propionamidot  $\square$ MS: 697 /M+H/<sup>+</sup> $\square$

állítunk elő.

A kiindulási anyagként felhasznált propionamid-származékokat a következőképpen állítjuk elő.

/S/-N- $\square$ /1S,2S,4S,E/-6-/butyl-karbamoil/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-isopropil-5-hexenil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamid $\square$ -3-tercier butoxikarbonil-4-propionamid

0,5 g /2 millimól/ osmiumtetroxid fülé 25 ml desztillált vizet rétegezünk, majd 9,6 g /82 millimól/ N-metil-morfolin-N-oxiddal elegyítjük. Az elegyhez 25 ml víz és 50 ml acetón elegyét adjuk, majd a reakcióelegyet 5 °C-ra hűtjük. Keverés és hűtés közben 20,0 g /50,8 millimól/ /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /S/-2-isopropil-3-butenil $\square$ -3-oxasolidin-karbonsav-tercier butil-észter 70 ml acetonnal képezett oldatát csepegtetjük hozzá 40 perc alatt. Az adagolás befejezése után a hűtőfürdőt eltávolítjuk és a reakcióelegyet további 20 órán át keverjük. Ezután 2,5 g /13 millimól/ nátrium-piroszulfid és 80 ml víz szuszpenzióját adjuk hozzá és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten további 2 órán át intenzíven keverjük, majd dialitén átiszűrjük. A szűrlet pH-ját vizes kálium-biszulfát-oldattal 7-re állítjuk be, majd a szerves oldószert ledesztilláljuk. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk és az etil-acetátes extraktumokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 100 g kovasavgélen kromatografáljuk és metilén-klorid/isoprepanol eleggyel eluáljuk. Olaj alakjában 19,5 g /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /2S,3RS/-3,4-dihidroxil-2-isopropil-butil $\square$ -2,2-dimetil-3-oxasolidin-karbonsav-tercier butil-észtert kapunk, amelyet a következő lépésben további tisztítás nélkül használunk fel.

20,0 g /46,8 millimól/ /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /2S,3RS/-3,4-dihidroxil-2-isopropil-butil $\square$ -2,2-dimetil-3-oxasolidin-karbonsav-tercier butil-észtert 250 ml benzolban oldunk, az oldatot 5 °C-ra hűtjük és 10 perc alatt részletekben 20,8 g /47 millimól/ ólom-tetracetátot adunk hozzá. A reakcióelegyet 4 órán át 5 °C-on keverjük, majd 500 ml étert adunk hozzá és a reakcióelegyet további 15 percen át keverjük.

A reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot 300 g kovásvágyelen kromatografáljuk és metilén-kloriddal eluáljuk. Olaj alakjában 15,9 g /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /S/-2-formil-3-metil-butil $\square$ -2,2-dimetil-3-oxasolidin-karbonsav-tercier butil-észtert kapunk, MS: 380 /M-CH<sub>3</sub>/<sup>+</sup>.

330 mg 55 %-os ásványolajos nátrium-hidrid szuszpenziót hexánnal olajmentesre mosunk, majd 15 ml tetrahidrefuránt rétegesünk föléje. A szuszpenziót 0 °C-ra hűtjük és 2,25 ml /11 millimól/ foszfeno-acetsav-trietil-észter 5 ml tetrahidrefuránnal képezett oldatával cseppenként elegyítjük. A reakcióelegyet az adagolás befejezése után 30 percen át szobahőmérsékleten keverjük, majd ismét 0 °C-ra hűtjük és 1,50 g /3,8 millimól/ /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /S/-2-formil-3-metil-butil $\square$ -2,2-dimetil-3-oxasolidin-karbonsav-tercier butil-észter 10 ml tetrahidrefuránnal képezett oldatával 10 perc alatt cseppenként elegyítjük. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet félórán át 0 °C-on, majd szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük. Az elegyet jegesvízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátes extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot 30 g kovásvágyelen kromatografáljuk és metilén-klorid és izopropanol elegyével eluáljuk. 1,7 g /S/-5- $\square$ /4S,5S/-3-/-tercier butexikarbonil/-4-/ciklohexil-metil/-2,2-dimetil-5-oxasolidinil $\square$ -4-isopropil-2-penténsav-etil-észtert kapunk, amelyet a következő lépésben tisztítás nélkül használunk fel.

1,7 g /3,7 millimól/ /S/-5- $\square$ /4S,5S/-3-/-tercier butexikarbonil/-4-/ciklohexil-metil/-2,2-dimetil-5-oxasolidinil $\square$ -4-4-isopropil-2-penténsav-etil-észtert 10 ml metanolban oldunk,

2 ml 28 %-os nátrium-hidroxid-oldattal /18 millimól/ elegyítünk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük. A reakcióelegyet jegesvízbe öntjük, a pH-t ecetsavval 5-re állítjuk be és az elegyet etil-acéttal extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot 20 g kovásvágyó kromatografáljuk és metilén-klorid/isopropanol eleggyel eluáljuk. Olaj alakjában 1,2 g /S/-5- $\square$ /4S,5S/-3-/tercier butoxikarbonil/-4-/ciklohexil-metil/-2,2-dimetil-5-oxasolidin-11 $\square$ -4-isopropil-2-penténsavat kapunk. MS: 422 /M-OH<sub>3</sub>/<sup>+</sup>.

0,55 g /1,26 millimól/ /S/-5- $\square$ /4S,5S/-3-/tercier butoxikarbonil/-4-/ciklohexil-metil/-2,2-dimetil-5-oxasolidin-11 $\square$ -4-isopropil-2-penténsav, 0,22 g /1,6 millimól/ HOBT, 0,14 ml /1,4 millimól/ butil-amin és 8 ml metilén-klorid elegyét 0 °C-ra hűtjük és 0,29 g /1,5 millimól/ EDC 2 ml metilén-kloriddal képezett oldatával cseppenként elegyítjük. A reakcióelegyet egy órán át 0 °C-on, majd 16 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, utána jegesvízbe öntjük és metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-kloridos extraktumokat kálium-karbonát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot 10 g kovásvágyó kromatografáljuk és metilén-klorid/isopropanol eleggyel eluáljuk. Világossárga olaj alakjában 0,53 g /4S,5S/-5- $\square$ /S,E/-4-/butil-karbamoil/-2-isopropil-3-butenil $\square$ -4-/ciklohexil-metil/-2,2-dimetil-3-oxasolidin-karbonsav-tercier butil-észtert kapunk, amelyet a következő lépésben közvetlenül használunk fel.

0,53 g /1,07 millimól/ /4S,5S/-5- $\square$ /S,E/-4-/butil-karbamoil/-2-isopropil-3-butenil $\square$ -4-/ciklohexil-metil/-2,2-dimetil-3-oxasolidin-karbonsav-tercier butil-észtert 18,2 ml metanolban oldunk és 10 °C-on 6,4 ml 3,88 mólos metanoles

hidrogén-kloriddal elegyítünk. A reakcióelegyet 5 órán át szabadon hőmérsékleten keverjük, majd bepároljuk. A maradékot metilén-kloridban oldjuk, 2 n nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, kálium-karbonát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Olaj alakjában 0,314 g /E,4S,6S,7S/-7-amino-N-butyl-8-ciklohexil-6-hidroxi-4-izopropil-2-okténamidot kapunk, amelyet a következő lépésben további tisztítás nélkül használunk fel.

A 6. példában ismertetett eljárással analóg módon /E,4S,6S,7S/-7-amino-N-butyl-8-ciklohexil-6-hidroxi-4-izopropil-2-okténamidot l-/tercier butoxikarbonil/-N- $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamoil $\square$ -L-hisztidinnel reagáltatunk. A kapott /S/-N- $\square$ /1S,2S,4S,E/-6-/butyl-karbamoil/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-5-hexenil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamido $\square$ -3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamidot a következő lépésben közvetlenül használjuk fel.

/S/-N- $\square$ /1S,2S,4S,E/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-6- $\square$ /2-piridil-metil/-karbamoil $\square$ -5-hexenil/- $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamido $\square$ -3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamid

A cím szerinti vegyületet a fentismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő úgy, hogy /S/-5- $\square$ /4S,5S/-3-/tercier butoxikarbonil/-4-/ciklohexil-metil/-2,2-dimetil-5-oxazolidinil $\square$ -4-izopropil-2-hepténsavat 2-piridil-metil-aminnal reagáltatunk, majd a Boc-védőcsoportot az oxazolidinylgyűrű egyidejű felnyitása mellett sósavval metanolban lehasítjuk és a kapott terméket l-/tercier butoxikarbonil/-N- $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamoil $\square$ -L-hisztidinnel hozzuk reakcióba.

/S/-N- $\square$ /1S,2S,4S/-1/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-  
-6-metil-5-heptenil/- $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-  
-hidrocinnamamid $\square$ -3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-pro-  
pionamid

260 g /6 millimól/ izopropil-trifenil-foszfonium-jodidot 20 ml tetrahidrofuránban szuszpendálunk és a szuszpenziót -10 °C-ra hűtjük és keverés közben 3,5 ml /5,6 millimól/ 1,6 mólos hexános butil-litium-oldattal elegyítjük. A reakcióelegyet egy órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd -65 °C-ra hűtjük és 1,58 g /4,0 millimól/ /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /S/-2-formil-3-metil-butyl-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észter 10 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatával oseppeként elegyítjük. A reakcióelegyet hűtés nélkül 2 órán át keverjük, majd jégvizbe öntjük és metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-kloridos extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 20 g kovasavgélen kromatografáljuk és metilén-kloriddal eluáljuk. Olaj alakjában 1,02 g /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /S/-2-izopropil-4-metil-3-pentenil-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észtert kapunk.  
 MS: 421 /M+H/<sup>+</sup>.

1,0g /2,37 millimól/ /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /S/-2-izopropil-4-metil-3-pentenil-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észtert 40 ml metanolban oldunk és 12,9 ml /50 millimól/ 3,9 mólos metanolos hidrogén-kloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet 3,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot metilén-kloridban oldjuk, a metilén-kloridos oldatot 2 n nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, kálium-karbonát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 10 g kovasavgélen

kromatografáljuk és metilén-klorid/izopropanol eleggyel eluáljuk. Olaj alakjában 0,377 g / $\alpha$ S, $\beta$ S/- $\beta$ -amino- $\alpha$ -[S/-2-izopropil-4-metil-3-pentenil]-ciklohexil-propanolt kapunk.

MS: 282 /M+H/<sup>+</sup>.

A 6. példában ismertetett eljárással analóg módon / $\alpha$ S, $\beta$ S/- $\beta$ -amino- $\alpha$ -[S/-2-izopropil-4-metil-3-pentenil]-ciklohexil-propanolt 1-/tercier butoxikarbonil/-N-[R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamoil]-L-hisztidinnel reagáltatunk. A kapott /S/-N-[1S,2S,4S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-6-metil-5-heptenil]- $\alpha$ -[R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamido]-3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamidot a következő lépésnél közvetlenül használjuk fel.

/S/-N-[1S,2S,4S,E/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-6-/2-piridil/-5-hexenil]- $\alpha$ -[R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamido]-3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamid

A cím szerinti vegyületet a fentismertetett eljárással analóg módon terciér butil-/4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5-[S/-2-formil-3-metil-butil]-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észter és 2-/piridil-metil/-trifenil-foszfonium-jodid reakciójával, a Boc-védőcsoport metanolban sósavval végzett, az oxazolidingyűrű egyidejű felnyitásával végzett lehasításával, majd a kapott /2S,3S,5S/-2-amino-1-ciklohexil-5-izopropil-7-/2-piridil/-6-heptén-3-ol és 1-/tercier butoxikarbonil/-N-[R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamoil]-L-hisztidin reakciójával állítjuk elő.

/S/-N- $\square$ /1S,2S,4S,E/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-6-fenil-5-hexenil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamido/-3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamid

A cím szerinti vegyületet a fentismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő úgy, hogy /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /S/-2-formil-3-metil-butyl $\square$ -2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butyl-észtert benzil-trifenil-foszfonium-jodiddal reagáltatunk, a Boc-védőcsoportot az oxazolidin-gyűrű egyidejű felnyitása mellett metanolban sósavval végzett kezeléssel felhasítjuk, majd a kapott / $\alpha$ S, $\beta$ S/- $\beta$ -amino- $\square$ /S,E/-2-izopropil-4-fenil-3-butenil $\square$ -ciklohexil-propanolt 1-/tercier butoxikarbonil/-N- $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamoyl $\square$ -L-hisztidinnel hozzuk reakcióba.

14. példa

150 mg /0,22 millimól/ /S/-N- $\square$ /1S,2S,4S,E/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-6-/2-piridil $\square$ -5-hexenil/- $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxobutyl $\square$ -hidrocinnamamido $\square$ -imidazol-4-propionamidot 5 ml metanolban oldunk, 0,15 ml /0,6 millimól/ 3,9 mólos metanolos hidrogén-kloridot és 80 mg 10 %-os palládium/szén katalizátort adunk hozzá és 6 órán át szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson hidrogénezzük. A katalizátort a hidrogénfelvétel befejeződése után leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Amorf szilárd anyag alakjában 150 mg /S/-N- $\square$ /1S,2S,4S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-6-/2-piridil/-hexil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamido $\square$ -imidazol-4-propionamid-dihidrokloridot kapunk. MS: 700 /M+H/<sup>+</sup>.

A fenti eljárással analóg módon az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

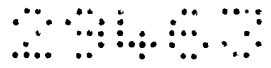
/S/-N-[ /1S,2S,4S,E/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-6-fenil-5-hexenil]- $\alpha$ -[ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamido]-imidazol-4-propionamidből /S/-N-[ /1S,2S,4S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-6-fenil-hexil]- $\alpha$ -[ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamido]-imidazol-4-propionamid-hidrokloridot, amorf szilárd anyag, MS: 699 /M+H/;

/S/-N-[ /1S,2S,4S,E/-6-/butyl-karbamoil/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-5-hexenil]- $\alpha$ -[ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamido]-imidazol-4-propionamidből /S/-[ /1S,2S,4S/-6-/butyl-karbamoil/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-hexil]- $\alpha$ -[ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamido]-imidazol-4-propionamid-hidrokloridot; amorf szilárd anyag. MS: 722 /M+H/<sup>+</sup>; és

/S/-N-[ /1S,2S,4S,E/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-6-[ /2-piridil-metil/-karbamoil]-5-hexenil]- $\alpha$ -[ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamido]-imidazol-4-propionamidből /S/-N-[ /1S,2S,4S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-6-[ /2-piridil/-karbamoil]-hexil]- $\alpha$ -[ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamido]-imidazol-4-propionamid-dihidrokloridot; amorf szilárd anyag, MS: 757 /M+H/<sup>+</sup> állítunk elő.

### 15. példa

A 6. példában ismertetett eljárással analóg módon járunk el és az imidazol-gyűrűn levő Boc-védőcsoportot metanolban kálium-karbonáttal hasítjuk le. Az alábbi vegyületeket állítjuk elő:



tercier butil- $\square$ /S/- $\alpha$  - $\square$  $\square$ /S/-1- $\square$  $\square$ /1S,2S,4S/-6- $\square$ 1-/benzil-  
 oxi/-formamido $\square$ -1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-  
 -hexil $\square$ -karbamoil $\square$ -2-/3-tercier butoxikarbonil/-imidazol-4-il-  
 -etil $\square$ -karbamoil $\square$ -fenetil $\square$ -karbamátból amorf szilárd anyag  
 alakjában terciar butil- $\square$ /S/- $\alpha$  - $\square$  $\square$ /S/-1- $\square$  $\square$ /1S,2S,4S/-6-  
 - $\square$ 1-/benziloxi/-formamido $\square$ -1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-  
 -izopropil-hexil $\square$ -karbamoil $\square$ -2-imidazol-4-il-etil $\square$ -karbamoil $\square$ -  
 -fenetil $\square$ -karbamátot  $\square$ MS: 789 /M+H/<sup>+</sup> $\square$ ; és

tercier butil- $\square$ /S/- $\alpha$  - $\square$  $\square$ /S/-1- $\square$  $\square$ /1S,2S,4S/-6-/3-benzil-2-  
 -oxo-1-imidazolinil/-hexil $\square$ -karbamoil $\square$ -2-/3-tercier butoxikar-  
 bonil/-imidazol-4-il-etil $\square$ -karbamoil $\square$ -fenetil $\square$ -karbamátból  
 amorf szilárd anyag alakjában terciar butil- $\square$ /S/- $\alpha$  - $\square$  $\square$ /S/-  
 -1- $\square$  $\square$ /1S,2S,4S/-6-/3-benzil-2-oxo-1-imidazolinil/-hexil $\square$ -  
 -karbamoil $\square$ -2-imidazol-4-il-etil $\square$ -karbamoil $\square$ -fenetil $\square$ -karba-  
 mátot  $\square$ MS: 862 /M+H/<sup>+</sup> $\square$   
 állítunk elő.

A kiindulási anyagként felhasznált karbamátokat a kö-  
 vetkezőképpen állítjuk elő:

tercier butil- $\square$ /S/- $\alpha$  - $\square$  $\square$ /S/-1- $\square$  $\square$ /1S,2S,4S/-6- $\square$ 1-/benzil-  
 oxi/-formamido $\square$ -1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-  
 -hexil $\square$ -karbamoil $\square$ -2-/3-tercier butoxikarbonil/-imidazol-4-  
 -il-etil $\square$ -karbamoil $\square$ -fenetil $\square$ -karbamát

5,0 g /12,15 millimól/ 4-/ciklohexil-metil/-5-/4-  
 -hidroxi-2-izopropil-butyl/-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-  
 -tercier butil-észter, 4,68 g /17,8 millimól/ trifenil-foszfin  
 és 2,48 g /17 millimól/ ftálimid 70 ml tetrahidrofuránnal ké-  
 pezett oldatát 10 °C-ra hűtjük. Ezután 10 perc alatt 2,8 ml  
 /17,8 millimól/ azodikarbonsav-dietyl-észter 15 ml tetrahidro-

furánnal képesett oldatát csepegtetjük hozzá és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük. A reakcióelegyet vákuumban szárazrapároljuk, a maradékot 160 g kovasavgélen kromatografáljuk és metilén-klorid/hexán eleggyel eluáljuk. Olaj alakjában /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /S/-2-izopropil-4-ftálimido-butyl-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észtert kapunk, MS: 525 /M-CH<sub>3</sub>/<sup>+</sup>.

5,4 g /9,99 millimól/ /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /S/-2-izopropil-4-ftálimido-butyl-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észtert 20 ml etanolban oldunk, az oldathoz 2,0 ml /41 millimól/ hidrazin-hidrátot adunk és 2,5 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot éterben felveszük és szűrjük. A szűrlet bepárlása után olaj alakjában 3,82 g /4S,5S/-5- $\square$ /S/-4-amino-2-izopropil-4-/ciklohexil-metil/-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észtert kapunk. MS: 395 /M-CH<sub>3</sub>/<sup>+</sup>.

3,72 g /9,06 millimól/ /4S,5S/-5- $\square$ /S/-4-amino-2-izopropil-4-/ciklohexil-metil/-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észtert 20 ml metilén-kloridban oldunk, 1,5 ml /10,7 millimól/ trietil-amint adunk hozzá és 0 °C-ra hűtjük. Ezen a hőmérsékleten részletekben 5 perc alatt 2,49 g /10,7 millimól/ N-/benziloxikarboniloxi/-szukcinimidet adunk hozzá. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban bepároljuk, 70 ml éterrel és 70 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldattal elegyítjük és egy órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet éterrel extraháljuk, az éteres extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 50 g kovasavgélen kromatografáljuk és metilén-

-klorid/izopropanol eleggyel eluáljuk. Olaj alakjában 4,23 g /4S,5S/-5- $\square$ /S/-4-/1-benziloxi/-formamido $\square$ -2-izopropil-butyl $\square$ -4-/ciklohexil-metil/-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észtert kapunk, MS: 529 /M-CH<sub>3</sub>/<sup>+</sup>.

A fenti vegyületből a Boc-védőcsoportot az oxazolidin-gyűrű egyidejű felnyitása mellett metanolban sósavval lehasítjuk, majd a kapott terméket Boc-Phe-His/Boc/-OH-al reagáltatjuk. A kapott terciér butyl- $\square$ /S/- $\alpha$ - $\square$  $\square$ /S/-1- $\square$  $\square$ /1S,2S,4S/-6- $\square$ 1-/benziloxi/-formamido $\square$ -1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-hexil $\square$ -karbamoil $\square$ -2-/3-tercier butoxikarbenil/-imidazol-4-il-etil $\square$ -karbamoil $\square$ -fenetil $\square$ -karbamátot a következő lépésben további tisztítás nélkül használjuk fel.

Terciér butyl- $\square$ /S/- $\alpha$ - $\square$  $\square$ /S/-1- $\square$  $\square$ /1S,2S,4S/-6-/3-benzil-2-oxo-1-imidazolinil/-hexil $\square$ -karbamoil $\square$ -2-/3-tercier butoxikarbenil/-imidazol-4-il-etil $\square$ -karbamoil $\square$ -fenetil $\square$ -karbamát

1,0 g /2,4 millimól/ 4-/ciklohexil-metil/-5-/4-hidroxi-2-izopropil-butyl/-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butyl-észter, 0,74 g /3,3 millimól/ 1-benzil-2-benzimidazolidinon és 0,92 g /3,5 millimól/ trifenil-foszfín 17 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatát 0 °C-ra hűtjük, majd 0,81 g /3,5 millimól/ azodikarbonsav-di-tercier butyl-észter 3 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatával elegyítjük. A reakcióelegyet további 2,5 órán át hűtés nélkül keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 36 g kovasavgélen kromatografáljuk és metilén-klorid/izopropanol eleggyel eluáljuk. 1,76 g nyers-terméket kapunk, amelyet 30 ml metanolban oldunk és jég-hűtés közben 11 ml /41,8 millimól/ 3,8 mólos metanolos sósavval elegyítünk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk és a maradékot 2 n nátrium-karbenát-oldatba öntjük és metilén-kloriddal extraháljuk.

A metilén-kloridos extraktumokat magnézium-szulfát felett szá-  
ritjuk és bepároljuk. A maradékot 20 g kovasavgélen kromatog-  
rafáljuk és metilén-klorid, izopropanol és tömény vizes  
ammónium-hidroxid elegyével eluáljuk. Olaj alakjában 0,83 g  
1- $\square$ /3S,5S,6S/-6-amino-7-ciklohexil-5-hidroxi-3-izopropil-  
-heptil $\square$ -3-benzil-2-benzimidazolinont kapunk, MS: 478 /M+H/<sup>+</sup>

Az 1- $\square$ /3S,5S,6S/-6-amino-7-ciklohexil-5-hidroxi-3-  
-izopropil-heptil $\square$ -3-benzil-2-benzimidazolinont Boc-Phe-  
-His/Boc/-OH-al reagáltatva tercier butil- $\square$ /S/- $\alpha$ - $\square$  $\square$ /S/-1-  
- $\square$  $\square$ /1S,2S,4S/-6-/3-benzil-2-oxo-1-imidazolinil/-hexil $\square$ -kar-  
bamoil $\square$ -2-/3-tercier butoxikarbonil/-imidazol-4-il-etil $\square$ -kar-  
bamoil $\square$ -fenetil $\square$ -karbamátot kapunk, amelyet a következő lépés-  
ben közvetlenül használunk fel.

16. példa

1,0 g /1,27 millimól/ tercier butil- $\square$ /S/- $\alpha$ - $\square$  $\square$ /S/-  
-1- $\square$  $\square$ /1S,2S,4S/-6- $\square$ -benziloxi/-formamido $\square$ -1-/ciklohexil-  
-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-hexil $\square$ -karbamoil $\square$ -2-imidazol-4-  
-il-etil $\square$ -karbamoil $\square$ -fenetil $\square$ -karbamátot és 0,146 g /1,27 mil-  
limól/ piridin-hidrokloridot 15ml metanolban oldunk, majd  
0,10 g 5 %-os palládium-szén katalizátor hozzáadása után szo-  
bahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson 2,5 órán át hidro-  
génezük. A hidrogénfelvétel abbamaradása után a katalizátort  
leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Amorf szilárd  
anyag alakjában 0,87 g tercier butil- $\square$ /S/- $\alpha$ - $\square$  $\square$ /S/-1-  
- $\square$  $\square$ /1S,2S,4S/-6-amino-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izo-  
propil-hexil $\square$ -karbamoil $\square$ -2-imidazol-4-il-etil $\square$ -karbamoil $\square$ -  
-fenetil $\square$ -karbamát-hidrokloridot kapunk, MS: 655 /M+H/<sup>+</sup>.

17. példa

32 mg /0,2 millimól/ dihidrofahéjsavat, 45 mg /0,2 millimól/ EDC-t és 37 mg /0,2 millimól/ HOBT-t 5 ml metilén-kloridban oldunk és a reakcióelegyhez 0,09 ml /0,7 millimól/ N-etil-morfolint adunk, majd  $-10^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük. Az elegyhez ezen a hőmérsékleten  $135 \text{ mg} / 0,195 \text{ millimól} /$  tercier butil- $\text{C}(\text{S})-\alpha-\text{C}(\text{C})/\text{S}-1-\text{C}(\text{C})/\text{S}, 2\text{S}, 4\text{S}-6$ -amino-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-hexil]-karbamoil]-2-imidazol-4-il-etil]-karbamoil]-fenetil]-karbamát-hidroklorid 2 ml dimetil-formamiddal képezett oldatát csepegtetjük és a reakcióelegyet egy órán át  $-10^{\circ}\text{C}$ -on, majd 24 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet 2 n nátrium-karbonát-oldattal üntjük és metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-kloridos extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot 5 g kovasavgélen kromatografáljuk és metilén-klorid/izopropanol eleggyel eluáljuk. Amorf szilárd anyag alakjában 93 mg tercier butil- $\text{C}(\text{S})-\alpha-\text{C}(\text{C})/\text{S}-1-\text{C}(\text{C})/\text{S}, 2\text{S}, 4\text{S}-1$ -/ciklohexil-metil/-6-hidrocinnamamido/-2-hidroxi-4-izopropil-hexil]-karbamoil]-2-imidazol-4-il-etil]-karbamoil]-fenetil]-karbamátot kapunk. MS: 787  $/\text{M}+\text{H}^+$ .

18. példa

A 17. példában ismertetett eljárással analóg módon az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

tercier butil- $\text{C}(\text{S})-\alpha-\text{C}(\text{C})/\text{S}-1-\text{C}(\text{C})/\text{S}, 2\text{S}, 4\text{S}-6$ -amino-1-/ciklohexil--metil/-2-hidroxi-4-izopropoxi-hexil]-karbamoil]-2-imidazol-4-il-etil]-karbamoil]-fenetil]-karbamát-hidroklorid és 3-/4-piridil/-propionsav reakciójával tercier butil- $\text{C}(\text{S})-\alpha-\text{C}(\text{C})/\text{S}-1-\text{C}(\text{C})/\text{S}, 2\text{S}, 4\text{S}-1$ -/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-

-izopropil-6- $\alpha$ -[3-/4-piridil/-propionamido]-hexil]-karbamoil]-  
-2-imidazol-4-il-etil]-karbamoil]-fenetil]-karbamátot  $\alpha$  amorf  
szilárd anyag alakjában, MS: 788  $[M+H]^+$ ];

tercier butil- $\alpha$ -[ $\alpha$ -[S/- $\alpha$ -[ $\alpha$ -[S/-1- $\alpha$ -[ $\alpha$ -[1S,2S,4S/-6-amino-1-/cik-  
lohexil-metil/-2-hidroxi-4-isopropoxi-hexil]-karbamoil]-2-im-  
dazol-4-il-etil]-karbamoil]-fenetil]-karbamát-hidroklorid és  
1-benzil-4-piperidin-karbonsav reakciójával amorf szilárd anyag  
alakjában terciér butil- $\alpha$ -[ $\alpha$ -[S/- $\alpha$ -[ $\alpha$ -[S/-1- $\alpha$ -[ $\alpha$ -[1S,2S,4S/-6-  
-/1-benzil-4-piperidino-karboxamido/-1-/ciklohexil-metil/-2-  
hidroxi-4-isopropil-hexil]-karbamoil]-2-imidazol-4-il-etil]-  
-karbamoil]-fenetil]-karbamátot  $\alpha$  MS: 856  $[M+H]^+$ ];

tercier butil- $\alpha$ -[ $\alpha$ -[S/- $\alpha$ -[ $\alpha$ -[S/-1- $\alpha$ -[ $\alpha$ -[1S,2S,4S/-6-amino-1-/cik-  
lohexil-metil/-2-hidroxi-4-isopropoxi-hexil]-karbamoil]-2-im-  
dazol-4-il-etil]-karbamoil]-fenetil]-karbamát-hidroklorid és  
2- $\alpha$ -[7-klór-5-/2-fluor-fenil/-1,3-dihidro-2-oxo-2H-1,4-benzo-  
diazepin-1-il]-ecetsav reakciójával amorf szilárd anyag alak-  
jában terciér butil- $\alpha$ -[ $\alpha$ -[S/- $\alpha$ -[ $\alpha$ -[S/-1- $\alpha$ -[ $\alpha$ -[1S,2S,4S/-6- $\alpha$ -[2-  
- $\alpha$ -[7-klór-5-/2-fluor-fenil/-2,3-dihidro-2-oxo-1H- $\alpha$ -[1,4]benzo-  
diazepin-1-il]-acetamido]-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-  
-isopropil-hexil]-karbamoil]-2-imidazol-4-il-etil]-karbamoil]-  
-fenetil]-karbamátot  $\alpha$  MS: 983  $[M+H]^+$ ];

tercier butil- $\alpha$ -[ $\alpha$ -[S/- $\alpha$ -[ $\alpha$ -[S/-1- $\alpha$ -[ $\alpha$ -[1S,2S,4S/-6-amino-1-/cik-  
lohexil-metil/-2-hidroxi-4-isopropoxi-hexil]-karbamoil]-2-im-  
dazol-4-il-etil]-karbamoil]-fenetil]-karbamát-hidroklorid és  
3-/4-imidazolil/-propionsav reakciójával amorf szilárd anyag  
alakjában terciér butil- $\alpha$ -[ $\alpha$ -[S/- $\alpha$ -[ $\alpha$ -[S/-1- $\alpha$ -[ $\alpha$ -[1S,2S,4S/-1-  
-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-6- $\alpha$ -[imidazol-4-propionamido]-4-  
-isopropil-hexil]-karbamoil]-2-imidazol-4-il-etil]-karbamoil]-

-fenetil]-karbamátot [MS: 877 /M+H/<sup>+</sup>]; és

tercier butil-[/S/- $\alpha$ ]-[[/S/-1-[[/1S,2S,4S/-6-amino-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropoxi-hexil]-karbamoil]-2-imidazol-4-il-etil]-karbamoil]-fenetil]-karbamát-hidroklorid és 2-benzimidazolil-pentánsav reakciójával terciér butil-[/S/- $\alpha$ ]-[[/S/-1-[[/1S,2S,4S/-6-/2-benzimidazol-valeramido/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-hexil]-karbamoil]-2-imidazol-4-il-etil]-karbamoil]-fenetil]-karbamátot [amorf szilárd anyag, MS: 855 /M+H/<sup>+</sup>] állítunk elő.

A kiindulási anyagként felhasznált savak ismert vegyületek vagy ismert vegyületek készítésével analóg módon állíthatók elő.

#### 19. példa

0,100 g /0,145 millimól/ terciér butil-[/S/- $\alpha$ ]-[[/S/-1-[[/1S,2S,4S/-6-amino-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-hexil]-karbamoil]-2-imidazol-4-il-etil]-karbamoil]-fenetil]-karbamát-hidroklorid 1 ml etanollal képezett oldatához 0,05 ml /0,25 millimól/ Hünig-bázist adunk, az elegyet 0 °C-ra hűtjük és 0,018 ml /0,16 millimól/ butil-izocianát 1 ml etanollal képezett oldatával elegyítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 5 g kovasavgélen kromatografáljuk és metilén-klorid/izopropanol eleggyel eluáljuk. Amorf szilárd anyag alakjában 0,063 g terciér butil-[/S/- $\alpha$ ]-[[/S/-1-[[/1S,2S,4S/-6-/3-butil-karbamido/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-hexil]-karbamoil]-2-imidazol-4-il-etil]-karbamoil]-fenetil]-karbamátot kapunk, MS: 754 /M+H/<sup>+</sup>.

20. példa

0,136 g /0,197 millimól/ tercier butil- $\square$ /S/- $\alpha$ - $\square$  $\square$ /S/-  
-1- $\square$  $\square$ /1S,2S,4S/-6-amino-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izo-  
propil-hexil $\square$ -karbamoil $\square$ -2-imidazol-4-il-etil $\square$ -karbamoil $\square$ -  
-fenetil $\square$ -karbamát-hidroklorid, 0,051 g /0,2 millimól/ benzil-  
- $\square$ /metil-tio/-formimidoil $\square$ -karbamát és 0,07 ml /0,34 millimól/  
Hünig-bázis 1 ml vízmentes etanollal képezett oldatát argon-  
-atmoszférában 3 órán át 70 °C-on keverjük. A reakcióelegyet  
lehűtjük, 2 n kálium-karbonát-oldatra öntjük és metilén-klorid-  
dal extraháljuk. A metilén-kloridos extraktumot magnézium-szul-  
fát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot 2 g  
kovasavgélen kromatografáljuk és metilén-klorid/isopropanol  
eleggyel eluáljuk. Szintelen olaj alakjában 0,131 g benzil-  
- $\square$ N- $\square$ /3S,5S,6S/-6- $\square$  $\square$ N- $\square$ N-/tercier butoxikarbonil/-3-fenil-  
-L-alanil $\square$ -L-hisztidil $\square$ -aminó $\square$ -7-ciklohexil-5-hidroxi-3-isopre-  
pil-heptil $\square$ -amidino $\square$ -karbamátot kapunk, MS: 831 /M+H/<sup>+</sup>.

21. példa

0,110 g /0,132 millimól/ benzil $\square$ N- $\square$ /3S,5S,6S/-6-  
- $\square$  $\square$ N- $\square$ N-/tercier butoxikarbonil/-3-fenil-L-alanil $\square$ -L-hisz-  
tidil $\square$ -aminó $\square$ -7-ciklohexil-5-hidroxi-3-isopropil-heptil $\square$ -  
-amidino $\square$ -karbamátot és 0,015 mg /0,132 millimól/ piridin-  
-hidrokloridet 2,5 ml metanolban oldunk és 20 mg 5 %-os pallá-  
dium-szén katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten és at-  
moszférikus nyomáson hidrogénezzük. A hidrogénfelvétel befeje-  
ződése után a katalizátort leszűrjük és a szűrletet vákuumban  
bepároljuk. Amorf szilárd anyag alakjában 0,074 g tercier  
butil $\square$ /S/- $\alpha$ - $\square$  $\square$ /S/-1- $\square$  $\square$ /1S,2S,4S/-1-/ciklohexil-metil/-6-  
-guanidino-2-hidroxi-4-isopropil-hexil $\square$ -karbamoil $\square$ -2-imidazol-

-4-il-etil]karbamoil]-fenetil]-karbamát-hidrokloridot kapunk,  
MS: 697 /M+H/<sup>+</sup>.

22. példa

A 6. példában ismertetett eljárással analóg módon, az imidazol-gyűrűn levő Boc-védőcsoport lehasításával az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

/S/-N-[ /1S,2S,4S,5S vagy R/-1-/ciklohexil-metil/-2,5-dihidroxi-  
-4-isopropil-decil]- $\alpha$ -[ /R/- $\alpha$ - /3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-  
-hidrocinnamamid]-3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-pro-  
pionamidból amorf szilárd anyag alakjában /S/-N-[ /1S,2S,4S,5S  
vagy R/-1-/ciklohexil-metil/-2,5-dihidroxi-4-isopropil-decil]-  
- $\alpha$ -[ /R/- $\alpha$ - /3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamid]-imi-  
dazol-4-propionamidot [MS: 695 /M+H/<sup>+</sup>];

/S/-N-[ /1S,2S,4S,5R vagy S/-1-/ciklohexil-metil/-2,5-dihidroxi-  
-4-isopropil-decil]- $\alpha$ -[ /R/- $\alpha$ - /3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-  
-hidrocinnamamid]-3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-pro-  
pionamidból amorf szilárd anyag alakjában /S/-N-[ /1S,2S,4S,5R  
vagy S/-1-/ciklohexil-metil/-2,5-dihidroxi-4-isopropil-decil]-  
- $\alpha$ -[ /R/- $\alpha$ - /3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamid]-imi-  
dazol-4-propionamidot [MS: 695 /M+H/<sup>+</sup>]; 6s

/S/-N-[ /1S,2S,4S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-isopropil-  
-5-oxo-decil]- $\alpha$ -[ /R/- $\alpha$ - /3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidro-  
cinnamamid]-3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamid-  
ból amorf szilárd anyag alakjában /S/-N-[ /1S,2S,4S/-1-/ciklo-  
hexil-metil/-2-hidroxi-4-isopropil-5-oxo-decil]- $\alpha$ -[ /R/- $\alpha$ -  
- /3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamid]-imidazol-4-pro-  
pionamidot [MS: 675 [ /M-H<sub>2</sub>O/+H/<sup>+</sup> ]  
állítunk elő.

A kiindulási anyagként felhasznált propionamid-származékokat a következőképpen állítjuk elő:

/S/-N-[1S,2S,4S,5S vagy R/-1-/ciklohexil-metil/-2,5-dihidroxi-4-izopropil-decil]- $\alpha$ -[R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamide]-3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamid

0,32 g /0,013 g-atom/ magnéziumforgács fölé 10 ml vízmentes étert rétegezzük, majd 1,66 ml /13 millimól/ pentilbromid 35 ml vízmentes éterrel képezett oldatát csepegtetjük hozzá olyan ütemben, hogy a reakcióelegy enyhén forrásban maradjon. Az adagolás befejezése után az elegyet további egy órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd ezen a hőmérsékleten 3,5 g /8,8 millimól/ /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5-[S/-2-formil-3-metil-butil]-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észter és 45 ml vízmentes éter oldatával cseppenként elegyítjük. A reakcióelegyet hűtés nélkül egy órán át keverjük, majd jegesvízbe üntjük és éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 50 g kovasavgélen kromatografáljuk és metilén-klorid/isopropanol eleggyel eluáljuk. Olajos termékek alakjában 1,73 g /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5-[2S,3S vagy R/-3-hidroxi-2-izopropil-oktil]-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észtert és 1,41 g epimer /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5-[2S,3R vagy S/-3-hidroxi-2-izopropil-oktil]-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észtert továbbá 0,65 g epimer-keveréket kapunk, MS: /minden esetben/ 452 /M-CH<sub>3</sub>/<sup>+</sup>.

A /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5-[2S,3S vagy R/-3-hidroxi-2-izopropil-oktil]-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észterből a Boc-védőcsoportot az oxazolidin-gyűrű

egyidejű felnyitása közben metanolban sósavval lehasítjuk, majd a kapott terméket 1-/tercier butoxikarbonil/-N- $\square$ /R/- $\alpha$ - $\square$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamoil $\square$ -L-hisztidinnel reagáltatjuk. A kapott /S/-N- $\square$ /1S,2S,4S,5S vagy R/-1-/ciklohexil-metil/-2,5-dihidroxi-4-izopropil-decil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ - $\square$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamido $\square$ -3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamidot a következő lépésben tisztítás nélkül közvetlenül használjuk fel.

/S/-N- $\square$ /1S,2S,4S,5R vagy S/-1-/ciklohexil-metil/-2,5-dihidroxi-4-izopropil-decil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ - $\square$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamido $\square$ -3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamid

/4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /2S,3R vagy S/-3-hidroxi-2-izopropil-oktil $\square$ -2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észterből a Boc-védőcsoportot az oxazolidin-gyűrű egyidejű felnyitása közben metanolban sósavval lehasítjuk, és a kapott /S/-N- $\square$ /1S,2S,4S,5R vagy S/-1-/ciklohexil-metil/-2,5-dihidroxi-4-izopropil-decil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ - $\square$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamido $\square$ -3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamidot a következő lépésben további tisztítás nélkül közvetlenül használjuk fel.

/S/-N- $\square$ /1S,2S,4S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-5-oxo-decil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ - $\square$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamido $\square$ -3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamid

235 mg /0,5 millimól/ /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /2S,3S vagy R/-3-hidroxi-2-izopropil-oktil $\square$ -2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észter és /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /2S,3R vagy S/-3-hidroxi-2-izopropil-oktil $\square$ -

-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észter epimer keveréket 5 ml metilén-kloridban oldunk és 400 mg molekulaszitát /3<sup>o</sup>/, 0,05 ml /0,87 millimól/ ecetsavat és 280 mg /0,7 millimól/ piridinium-dikromátot adunk hozzá. A reakcióelegyet egy órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd dicaliton átszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot 5 g kovasavgélen kromatografáljuk és metilén-kloriddal eluáljuk. Olaj alakjában 197 mg /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /S/-2-izopropil-3-oxo-oktil $\square$ -2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észtert kapunk. MS: 450 /M-CH<sub>3</sub>/<sup>+</sup>.

A Boc-védőcsoportot az oxazolidin-gyűrű egyidejű felnyitása mellett metanolban sósavval lehasítjuk, majd a kapott terméket 1-/tercier butoxikarbonil/-N- $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamoil $\square$ -L-hisztidinnel reagáltatjuk. A kapott /S/-N- $\square$ /1S,2S,4S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-4-izopropil-5-oxo-decil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamid $\square$ -3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamidot a következő lépésben további tisztítás nélkül közvetlenül használjuk fel.

### 23. példa

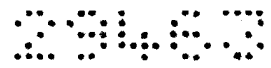
0,4 g /0,5 millimól/ /S/-N- $\square$ /1S,2S,4S/-4-benzoil-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxil-5-metil-hexil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamid $\square$ -3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamidot 5 ml metilén-kloridban oldunk és a reakcióelegyet 2 ml 90 %-os trifluor-ecetsavval elegyítjük. A reakcióelegyet 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 2 n nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük és metilén-kloridos extraktumokat kálium-karbonát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot 8 g kovasavgélen kromatogra-

fáljuk és metilén-klorid/izopropanol eleggyel eluáljuk. Amorf szilárd anyag alakjában 0,087 g /S/-N- $\square$ /1S,2S,4S/-4-benzoil-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-5-metil-hexil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ - $\square$ - $\square$ /3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamido $\square$ -imidazol-4-propionamidot kapunk, MS: 699 /M+H/<sup>+</sup>.

A kiindulási anyagként felhasznált /S/-N- $\square$ /1S,2S,4S/-4-benzoil-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-5-metil-hexil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ - $\square$ /3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamido $\square$ -3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamidot a következőképpen állítjuk elő:

0,237 g-atom/magnéziumforgács fülé 5 ml vízmentes étert rétegezőnk és 1,03 ml /10 millimól/ bróm-benzol 30 ml vízmentes éterrel képezett oldatával cseppenként elegyítjük olyan ütemben, hogy a reakcióelegy enyhe forrásban maradjon. Az elegyet egy órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd -30 °C-ra hűtjük és 2,60 g /6,5 millimól/ /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /S/-2-formil-3-metil-butyl $\square$ -2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butyl-észter 35 ml vízmentes éterrel képezett oldatával -15 °C-on cseppenként elegyítjük. A reakcióelegyet egy órán át hűtés nélkül keverjük, majd jégvizbe öntjük és éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot 40 g kovasavgélen kromatografáljuk és metilén-klorid/izopropanol eleggyel eluáljuk. Olaj alakjában 3,1 g /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /S/-2- $\square$ /R vagy S/- $\alpha$ -hidroxibenzil $\square$ -3-metil-butyl $\square$ -2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butyl-észtert kapunk, MS: 458 /M-CH<sub>3</sub>/<sup>+</sup>.

2,2 g /4,65 millimól/ /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /S/-2- $\square$ /R vagy S/- $\alpha$ -hidroxibenzil $\square$ -3-metil-butyl $\square$ -2,2-



-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észtert 100 ml metilén-kloridban oldunk, 22 g /253 millimól/ barnakövet adunk hozzá és egy órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyhez további egy óra múlva 2x11 g /126 millimól/ barnakövet adunk, további 2,5 órán át keverjük, majd szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk és a maradékot 20 g kovasavgélen kromatografáljuk és metilén-kloriddal eluáljuk. Olaj alakjában 1,69 g /4S,5S/-5- $\square$ /S/-2-benzoil-3-metil-butil $\square$ -4-/ciklohexil-metil/-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észtert kapunk, MS: 471 /M+H/<sup>+</sup>.

400 mg /0,85 millimól/ /4S,5S/-5- $\square$ /S/-2-benzoil-3-metil-butil $\square$ -4-/ciklohexil-metil/-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észtert 15 ml metanolban oldunk és 4,7 ml /18 millimól/ 3,9 mólos metanolos sósavval elegyítjük. A reakcióelegyet 20 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 5 ml metanolban oldjuk és az oldathoz 0,2 ml /1,8 millimól/ trimetil-orto-formiátot és néhány p-toluolszulfonsav kristályt adunk. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten, majd 2 órán keresztül 50 °C-on keverjük, utána 2 n nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük és metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-kloridos extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Olaj alakjában 0,27 g / $\alpha$ S,2S,4S/- $\alpha$ -/ciklohexil-metil/-tetrahidro-4-isopropil-5-metoxi-5-fenil-furán-metán-amint kapunk, MS: 313 /M-CH<sub>2</sub>OH/<sup>+</sup>.

250 mg /0,72 millimól/ / $\alpha$ S,2S,4S/- $\alpha$ -/ciklohexil-metil/-tetrahidro-4-isopropil-5-metoxi-5-fenil-furán-metán-amint és 390 mg /0,80 millimól/ 1-/tercier butoxikarbonil/-N- $\square$ /R/- $\alpha$ -/-3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamoil $\square$ -L-hisztidint 5 ml

metilén-kloridban oldunk és  $-20^{\circ}\text{C}$ -on előbb 0,15 ml /0,8 millimól/ Hünig-bázist, majd 0,13 ml /0,8 millimól/ dietil-ciano-foszfónatot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 45 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vízbe öntjük és metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-kloridos extraktumokat kálium-karbonát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot 10 g kovasavgélen kromatografáljuk és metilén-klorid/izopropanol eleggyel eluáljuk. 400 mg /S/-N-[1S,2S,4S/-4-benzoil-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-5-metil-hexil]- $\alpha$ -[R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamid]-3-tercier butoxikarbonil/-imidazol-4-propionamidot kapunk, amelyet a következő lépésben további tisztítás nélkül közvetlenül használunk fel.

24. példa

A 6. példában ismertetett eljárással analóg módon, az imidazol-gyűrűn levő Boc-védőcsoport lehasításával az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

tercier butil-[S/-[S/-1-[1S,2S,4S,E/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-7-/fenetil-karbamoil/-6-heptenil]-karbamoil]-2-/3-tercier butoxikarbonil/-imidazol-4-iletil]-karbamoil]-fenetil]-karbamátból amorf szilárd anyag alakjában terciér butil-[S/-[S/-1-[1S,2S,4S,E/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-7-/fenetil-karbamoil/-6-heptenil]-karbamoil]-2-imidazol-4-iletil]-karbamoil]-fenetil]-karbamátot [MS: 799 /M+H<sup>+</sup>]; és

tercier butil-[S/- $\alpha$ -[S/-1-[1S,2S,4S,E/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil- $\beta$ -/2-piridil/-karbamoil/-6-heptenil]-karbamoil]-2-/3-tercier butoxikarbonil/-imidazol-4-

-il-etil]-karbamoil]-fenetil]-karbamátból szilárd anyag alakjában tercier butil-[S/- $\alpha$ -[S/-1-[S,2S,4S,E/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-7-//2-piridil]-karbamoil/-6-heptenil]-karbamoil]-2-imidazol-4-il-etil]-karbamoil]-fenetil]-karbamátot /MS: 786 /M+H/<sup>+</sup>

állítunk elő.

A kiindulási anyagként felhasznált karbamátokat a következőképpen állítjuk elő:

tercier butil-[S/-[S/-1-[S,2S,4S,E/-1-/ciklohexil-  
-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-7-/fenetil-karbamoil/-6-heptenil]-  
-karbamoil]-2-/3-tercier butoxikarbonil/-imidazol-4-il-etil]-  
-karbamoil]-fenetil]-karbamát

2,0 g /4,86 millimól/ 4-/ciklohexil-metil/-5-/4-hidroxi-2-izopropil-butyl/-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észter és metilén-klorid oldatát szobahőmérsékleten 10 perc alatt 2,74 g /7,3 millimól/ piridinium-kromát és 70 ml metilén-klorid szuszpenziójához csepegtetjük. A reakcióelegyet 24 órán át szobahőmérsékleten erőteljesen keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 20 g kovasavgélen kétszer kromatografáljuk és metilén-klorid/izopropanol eleggyel eluáljuk. Sárgás olaj alakjában 1,7 g /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5-[R/-2-/formil-metil/-3-metil-butyl]-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észtert kapunk. MS: 394 /M-CH<sub>3</sub>/<sup>+</sup>.

0,39 g nátrium-hidrid 50 %-os ásvány-  
szuszpenzióját  
olajos hexánnal mossuk és 30 ml tetrahidrofuránt rétegezzük  
föléje. Az elegyet 0 °C-ra hűtjük, majd 2,4 ml /12 millimól/  
foszfono-ecetsav-trietil-észter 5 ml tetrahidrofuránnal képezett  
oldatát csepegtetjük 0 °C-on 5 perc alatt be. A reakció-

elegyet 30 percen át szobahőmérsékleten keverjük, majd ismét 0 °C-ra hűtjük és 1,65 g /4,02 millimól/ /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /R/-2-/formil-metil/-3-metil-butyl-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észter 10 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatát csepegtetjük 5 perc alatt hozzá. Az adagolás befejeződése után a reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd jegesvizbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 30 g kovasavgélen kromatografáljuk és metilén klorid/izopropanol eleggyel eluáljuk. Olaj alakjában 1,78 g /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /S,E/-5-/etoxikarbonil/-2-izopropil-4-pentenil-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észtert kapunk, MS: 464 /M-CH<sub>3</sub>/.

1,7 g /3,5 millimól/ /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /S,E/-5-/etoxikarbonil/-2-izopropil-4-pentenil-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észtert 20 ml di-oxánban oldunk és 77 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldattal elegyítünk. A reakcióelegyet 2,5 órán át 90 °C-on keverjük, majd lehűtjük és jegesvizbe öntjük. A reakcióelegy pH-ját kálium-hidrogén-szulfát és kálium-szulfát pufferrel /pH 2/ 3 értékre állítjuk be és metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-kloridos extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot 18 g kovasavgélen kromatografáljuk és metilén-klorid/izopropanol eleggyel eluáljuk. Olaj alakjában 1,28 g /E,S/-5- $\square$ /4S,5S/-3-/tercier butoxikarbonil/-4-/ciklohexil-metil/-2,2-dimetil-5-oxazolidinil-metil-6-metil-2-hepténsavat kapunk, MS: 436 /M-CH<sub>3</sub>/<sup>+</sup>.

0,63 g /1,39 millimól/ /E,S/-5- $\square$ /4S,5S/-3-/tercier butoxikarbonil/-4-/ciklohexil-metil/-2,2-dimetil-5-oxazolidinil- $\square$ -metil- $\square$ -6-metil-2-hepténsav, 0,32 g /1,7 millimól/ EDC, 0,28 g /2 millimól/ HOBt és 20 ml metilén-klorid elegyét -10 °C-ra hűtjük, 0,35 ml /2,7 millimól/ N-etil-morfolint és 0,26 ml /2 millimól/ 2-fenetil-amint 10 ml metilén-kloridban adunk hozzá. A reakcióelegyet másfél órán át -10 °C-on, majd 20 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet jegesvízbe öntjük, a pH-t kálium-hidrogén-szulfát és kálium-szulfát pH 2 értékű pufferével 3-ra állítjuk be és metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-kloridos extraktumokat 2 n nátrium-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot 7,5 g kovásvágélen kromatografáljuk és szintelen gyanta alakjában 0,66 g /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /S/-2-izopropil-5-/fenetil-karbamoil/-4-pentenil- $\square$ -2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észtert kapunk, MS: 539 /M-CH<sub>3</sub>/<sup>+</sup>.

A Boc-védőcsoportot az oxazolidin-gyűrű egyidejű felnyitása mellett metanolban sósavval lehasítjuk, majd a kapott terméket Boc-Phe-His/Boc/-OH-al hozzuk reakcióba. A kapott terciér butil- $\square$ /S/- $\square$  $\square$ /S/-1- $\square$  $\square$ /1S,2S,4S,E/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-7-/fenetil-karbamoil/-6-heptenil- $\square$ -karbamoil- $\square$ -2-/3-tercier butoxikarbonil/-imidazol-4-il- $\square$ -etil- $\square$ -karbamoil- $\square$ -fenetil- $\square$ -karbamátot a következő lépésben további tisztítás nélkül közvetlenül használjuk fel.

tercier butil- $\square$ /S/- $\alpha$ - $\square$  $\square$ /S/-1- $\square$  $\square$ /1S,2S,4S,E/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-7-/2-piridil-karbamoil/-6-heptenil- $\square$ -karbamoil- $\square$ -2-/3-tercier butoxikarbonil/-imidazol-4-il- $\square$ -etil- $\square$ -karbamoil- $\square$ -fenetil- $\square$ -karbamát

A cím szerinti vegyületet a korábbiakban ismertetett eljárással úgy állítjuk elő, hogy /E,S/-5- $\square$  $\square$ /4S,5S/-3-/tercier butoxikarbonil/-4-/ciklohexil-metil/-2,2-dimetil-5-oxazolidinil $\square$ -metil $\square$ -6-metil-2-hepténsavat 2-piridil-metil-aminnal reagáltatunk, a kapott /4S,5S/-4-/ciklohexil-metil/-5- $\square$ /E,S/-2-izopropil-5- $\square$ /2-piridil-metil/-karbamoil $\square$ -4-pentenil $\square$ -2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észterből  $\square$ sárgás gyanta, MS: 541 /M+H/<sup>+</sup> $\square$  a Boc-védőcsoportot az oxazolidin-gyűrű egyidejű felnyitása mellett metanolos sósavval lehasítjuk, majd a kapott terméket Boc-Phe-His/Boc/-OH-al reagáltatjuk. A kapott terméket a következő lépésben további tisztítás nélkül közvetlenül használjuk fel.

25. példa

80 mg /0,10 millimól/ terciér butil- $\square$ /S/- $\square$  $\square$ /S/-1- $\square$  $\square$ /1S,2S,4S,E/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-fenetil-karbamoil/-6-heptenil $\square$ -karbamoil $\square$ -2-imidazol-4-il-etil $\square$ -karbamoil $\square$ -fenetil $\square$ -karbamátot 1 liter metanolban oldunk és 0,015 g 5 %-os palládium-szén katalizátor hozzáadása után szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson hidrogénezzük. A hidrogénfelvétel befejeződése után a katalizátort leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Amorf szilárd anyag alakjában 64 mg terciér butil- $\square$ /S/- $\alpha$ - $\square$  $\square$ /S/-1- $\square$  $\square$ /1S,2S,4S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-7-/fenetil-karbamoil/-heptil $\square$ -karbamoil $\square$ -2-imidazol-4-il-etil $\square$ -karbamoil $\square$ -fenetil $\square$ -karbamátot kapunk, MS: 801 /M+H/<sup>+</sup>.

A fent ismertetett eljárással analóg módon terciér butil- $\square$ /S/- $\square$  $\square$ /S/-1- $\square$  $\square$ /1S,2S,4S,E/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-7-/2-piridil-karbamoil/-6-heptenil $\square$ -karbamoil $\square$ -2-imidazol-4-il-etil $\square$ -karbamoil $\square$ -fenetil $\square$ -karbamát

hidrogénezésével drapp amorf por alakjában tercier butil- $\square$ /S/-  
 $\alpha$ - $\square$ /S/-1- $\square$ /1S,2S,4S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-  
 -izopropil-7- $\square$ /2-piridil-metil/-karbamoil $\square$ -heptil $\square$ -karbamoil $\square$ -  
 -2-imidazol-4-il-etil $\square$ -karbamoil $\square$ -fenetil $\square$ -karbamátot állítunk  
 elő, MS: 788 /M+H/<sup>+</sup>.

26. példa

A 6. példában ismertetett eljárással analóg módon  
 /S/-N- $\square$ /1S,2S,4R/-4- $\square$ /butil-karbamoil/-metil $\square$ -1-/ciklohexil-  
 -metil/-2-hidroxi-5-metil-hexil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-  
 -oxo-butyl/-hidrocinnamamido $\square$ -3-tercier butoxikarbonil-imida-  
 zol-4-propionamidból amorf szilárd anyag alakjában /S/-N-  
 - $\square$ 1S,2S,4R/-4- $\square$ /butil-karbamoil/-metil $\square$ -1-/ciklohexil-metil/-  
 -2-hidroxi-5-metil-hexil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-  
 -butyl/-hidrocinnamamido $\square$ -imidazol-4-propionamidot állítunk  
 elő, MS: 708 /M+H/<sup>+</sup>. A Boc-védőcsoport lehasítását kálium-kar-  
 bonáttal metanolban végezzük el.

A kiindulási anyagként felhasznált /S/-N- $\square$ /1S,2S,4R/-  
 -4- $\square$ /butil-karbamoil/-metil $\square$ -1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-  
 -5-metil-hexil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidro-  
 cinnamamido $\square$ -3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamidot  
 a következőképpen állítjuk elő:

1,5 g /3,64 millimól/ 4-/ciklohexil-metil/-5-/4-  
 -hidroxi-2-izopropil-butyl/-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-  
 -tercier butyl-észtert 22 ml benzolban oldunk, majd 2,85 g  
 /18 millimól/ finoman porított kálium-permanganátot és 12 ml  
 vizet adunk hozzá. A reakcióelegyet 10 °C-ra hűtjük és keverés  
 közben 0,51 g trikapril-metil-ammonium-klorid és 2 ml benzol  
 oldatát, majd 2,4 ml /42 millimól/ jégecetet adagolunk be. A  
 reakcióelegyet 18 órán át szobahőmérsékleten erőteljesen ke-  
 verjük, majd jegesvizbe öntjük, nátrium-piroszulfittal szinte-

lenítjük és éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot 25 g kovasavgélen kromatografáljuk és metilén-klorid/izopropanol eleggyel eluáljuk. Olaj alakjában 1,3 g / $\alpha$ R,4S,5S/-3-/tercier butoxikarbonil/-4-/ciklohexil-metil/- $\beta$ -isopropil-2,2-dimetil-5-oxazolidin-vaajsavat kapunk. MS: 410 /M-CH<sub>3</sub>/<sup>+</sup>.

1,25 g /2,94 millimól/ / $\alpha$ R,4S,5S/-3-/tercier butoxikarbonil/-4-/ciklohexil-metil/- $\beta$ -isopropil-2,2-dimetil-5-oxazolidin-vaajsav, 0,473 g /3,5 millimól/ HOBt, 0,671 g /3,5 millimól/ EDC, 0,72 ml /5,7 millimól/ N-etil-morfolin és 60 ml metilén-klorid elegyét -10 °C-ra hűtjük, majd 0,32 g /4,4 millimól/ butil-amin 10 ml metilén-kloriddal képezett oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 18 órán át hűtés nélkül keverjük, majd jegesvizbe öntjük és metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-kloridos extraktumot kálium-hidrogén-szulfát és kálium-szulfát pH 2 értékű pufferével és 2 n nátrium-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Olaj alakjában 1,38 g /4S,5S/-5- $\square$ /R/-2- $\square$ /butil-karbonil/-metil $\square$ -3-metil-butil $\square$ -4-/ciklohexil-metil/-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észtert kapunk. MS: 465 /M-CH<sub>3</sub>/<sup>+</sup>.

A Boc-védőcsoportot az oxazolidin-gyűrű egyidejű felnyitásával lehasítjuk és a kapott terméket 1-/tercier butoxikarbonil/-N- $\square$ /R/- $\alpha$ - $\square$ -3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamoil $\square$ -L-hisztidinnel reagáltatjuk. A kapott /S/-N- $\square$ /1S,2S,4R/-4- $\square$ /butil-karbonil/-metil $\square$ -1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-5-metil-hexil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ - $\square$ -3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamido $\square$ -3-tercier butoxikarbonil-imidazol-4-propionamidot

a következő lépésnél további tisztítás nélkül közvetlenül használjuk fel.

27. példa

A 9. példában ismertetett eljárással analóg módon /3R,5S,6S/-6-amino-7-ciklohexil-5-hidroxi-3-izopropil-heptánsav-butilamid és Boc-Phe-His-OH reakciójával tercier butil-  
-[S/- $\alpha$ -[[S/-1-[[[1S,2S,4R/-4-[/butil-karbamoil/-  
-metil]-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-5-metil-hexil]-kar-  
bamoil]-2-imidazol-4-il-etil]-karbamoil]-fenetil]-karbamátot állítunk elő, amorf szilárd anyag alakjában, MS: 725 /M+H/<sup>+</sup>.

A kiindulási anyagként felhasznált /3R,5S,6S/-6-amino-7-ciklohexil-5-hidroxi-3-izopropil-heptánsav-butilamidot a következőképpen állítjuk elő:

/4S,5S/-5-[[R/-2-[[/butil-karbamoil/-metil]-3-metil-butil]-4-/ciklohexil-metil/-2,2-dimetil-3-oxazolidin-karbonsav-tercier butil-észterből a Boc-védőcsoportot az oxazolidin-gyűrű egyidejű felnyitása mellett metanolban sósavval lehasítjuk és a kapott terméket a következő lépésnél további tisztítás nélkül közvetlenül használjuk fel.

28. példa

/S/-N-[[[1S,2S,4R/-4-[/butil-karbamoil/-metil -1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-5-metil-hexil]- $\alpha$ -[[R/- $\alpha$ -[/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamid]-imidazol-4-propionamid sterilre-szűrt vizes oldatát melegítés közben fenol konzerválószerrel tartalmazó steril zselatin-oldattal aseptikus körülmények között olyan arányban keverünk össze, hogy 1,0 ml oldat összetétele az alábbi legyen:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség</u>
/S/-N- $\square$ /1S,2S,4R/-4-/butil-karbamoil/-metil - -1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-5-metil-hexil $\square$ - - $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidro- cinnamamid $\square$ -imidazol-4-propionamid	3,0 mg
Zselatin	150,0 mg
Fenol	4,7 mg
Desztillált víz	1,0 ml-ig

A keveréket aseptikus körülmények között 1,0 ml-es ampullákba töltjük.

#### 29. példa

5 mg /S/-N- $\square$ /1S,2S,4R/-4-/butil-karbamoil/-metil -1-  
-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-5-metil-hexil $\square$ - $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-  
-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamid $\square$ -imidazol-4-propionamidet  
1 ml, 20 mg mannitot tartalmazó vizes oldatban oldunk. Az olda-  
tot sterilre szűrjük és aseptikus körülmények között 2 ml-es  
ampullákba töltjük, mélyhűtjük és liofilizáljuk. A liofilizá-  
tumot felhasználás előtt 1 ml desztillált vízben vagy fizio-  
lógias só-oldatban oldjuk. Az oldatot intramuszkulárisan vagy  
intravénásan adagoljuk. A készítményt kettősfalú fecskendezős  
ampullákba is letölthetjük.

#### 30. példa

3,5 ml Myglyol 812 és 0,08 g benzil-alkohol elegyében  
500 mg finoman őrült /5,0  $\mu$ m/ /S/-N- $\square$ /1S,2S,4R/-4-/butil-kar-  
bamoil/-metil -1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-5-metil-hexil $\square$ -  
- $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butyl/-hidrocinnamamid $\square$ -imi-  
dazol-4-propionamidot szuszpendálunk. A kapott szuszpenziót  
adagoló szeleppel ellátott tartányba töltjük. A tartányba a  
szelepen keresztül 5,0 g Freont töltünk be. A Freont a Myglyol-

-benzilalkohol elegyben rászogatás közben oldjuk. Es a spray tartány kb. 100 egyedi dózist tartalmaz, amelyeket egyenként adagolunk.

31. példa

A 28-30. példában ismertetett eljárást azsal a változtatással végezzük el, hogy hatóanyagként egy alábbi /I/ általános képletű vegyületet alkalmazunk:

tercier butil- $\left[ \begin{array}{l} /S/ - \alpha - \left[ \left[ /S/ - 1 - \left[ \left[ /1S, 2S, 4R/ - 4 - \left[ /butil- \\ -karbamoil/ - metil \right] - 1 - /ciklohexil - metil/ - 2 - hidroxi - 5 - metil - \\ - hexil \right] - karbamoil \right] - 2 - imidazol - 4 - il - etil \right] - karbamoil \right] - fenetil \right] - \\ - karbamát;$

$/S/ - N - \left[ \left[ /1S, 2S, 4S/ - 1 - /ciklohexil - metil/ - 2 - hidroxi - 4 - izopropil - \\ - 5 - oxo - decil \right] - \alpha - \left[ \left[ /R/ - \alpha - /3, 3 - dimetil - 2 - oxo - butil/ - hidro - \\ - cinnamamid \right] - imidazol - 4 - propionamid;$

$/S/ - N - /1S, 2S, 4S, E/ - 1 - /ciklohexil - metil/ - 2 - hidroxi - 4 - izopropil - \\ - 6 - \left[ \left[ /2 - piridil - metil/ - karbamoil \right] - 5 - hexetil/ - \alpha - \left[ \left[ /R/ - \alpha - /3, 3 - \\ - dimetil - 2 - oxo - butil/ - hidrocinnamamid \right] - imidazol - 4 - propionamid;$

tercier butil- $\left[ \begin{array}{l} /S/ - \alpha - \left[ \left[ /S/ - 1 - \left[ \left[ /1S, 2S, 4S/ - 1 - /ciklohexil - \\ - metil/ - 2 - hidroxi - 4 - izopropil - 6 - /propioniloxi/ - hexil \right] - karba - \\ - moil \right] - 2 - imidazol - 4 - il - etil \right] - karbamoil \right] - fenetil \right] - karbamát;$

$/R/ - 2 - \left[ \left[ /S/ - \alpha - \left[ \left[ /R \text{ és } S/ - 1 - \left[ \left[ /1S, 2S, 4S/ - 1 - /ciklohexil - \\ - metil/ - 2 - hidroxi - 4 - izopropil - 6 - pivaloiloxi - hexil \right] - karbamoil \right] - \\ - 2 - imidazol - 4 - il - etil \right] - karbamoil \right] - fenetil \right] - karbamoil \right] - 1 - pirro - \\ - lidin - karbonsav - terciar butil - észter;$

$/2S \text{ vagy } R, 3S, 5S, 6S/ - 6 - /Boc - D - Pro - Phe - His - NH/ - 7 - ciklohexil/ - \\ - 3 - izopropil - 1 - /fenetil - amino/ - 2, 5 - heptándiol;$

/2R vagy S,3S,5S,6S/-6-/Boc-D-Pro-Phe-His-NH/-7-ciklohexil-3-  
-izopropil-1-/fenetil-amino/-2,5-heptándiol; és

/2RS,3S,5S,6S/-6-/Boc-D-Pro-Phe-His-NH/-7-ciklohexil-3-izo-  
propil-1-[-2-piridil-metil/-amino]-2,5-heptándiol.

---

Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás /I/ általános képletű aminosavszármazékok

/mely képletben

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R<sup>2</sup> jelentése etil-, propil-, izopropil-, imidazol-2-il-, imidazol-4-il-, pirazol-3-il-, tiazol-4-il-, tien-2-il-, etoxikarbonil-, tercier butilkarbonil-metil-, benziloxilkarbonil-metil- vagy tercier butoxi-csoport;

R<sup>3</sup> jelentése izobutil-, ciklohexil-metil- vagy benzilcsoport;

A jelentése valamely /a/ vagy /b/ általános képletű csoport;

R<sup>4</sup> jelentése alkanoil-, arilkarbonil- vagy 2,2-dialkil-vinil-csoport vagy valamely /c/, /d/ vagy /e/ általános képletű csoport;

a szaggatott vonal további kütést jelent;

R<sup>5</sup> jelentése fenil-, helyettesített fenil-, benzil- vagy naftil-csoport;

R<sup>6</sup> jelentése hidrogénatom, alkoxikarbonil-alkil-, alkilkarbonil-alkil-, cikloalkilkarbonil-alkil-, heterocikloalkilkarbonil-alkil-, arilkarbonil-alkil-, aminokarbonil-alkil-, helyettesített aminokarbonil-alkil-, amino-alkilkarbonil-alkil-, helyettesített amino-alkilkarbonil-alkil-, amino-alkilsulfonil-alkil-, helyettesített amino-alkilsulfonil-alkil-, alkoxikarbonil-hidroxi-alkil-, alkilkarbonil-hidroxi-alkil-, cikloalkilkarbonil-hidroxi-alkil-, heterocikloalkilkarbonil-hidroxi-alkil-, arilkarbonil-hidroxi-alkil-, aminokarbonil-hidroxi-alkil-, helyettesített aminokarbonil-hidroxi-alkil-, dialkoxi-foszforoxi-alkil-, difenoxi-foszforoxi-alkil-, aralkil-, alkoxikarbonil-amino-, aralkoxikarbonil-amino-, alkiltio-alkil-, alkilsulfonil-alkil-, alkilsulfonil-alkil-, ariltio-alkil-, arilsulfonil-alkil-,

arilszulfonil-alkil-, aralkiltio-alkil-, aralkilszulfonil-alkil- vagy aralkilszulfonil-alkil-csoport azzal a feltétellel, hogy amennyiben  $R^5$  jelentése fenil-, benzil- vagy  $\alpha$ -naftil-csoport, úgy  $R^6$  alkoxikarbonil-amino- vagy aralkoxikarbonil-amino-csoporttól eltérő jelentésű;

Y jelentése adott esetben N- és/vagy  $\alpha$ -metilezett fenil-glicin, ciklohexil-glicin, fenil-alanin, ciklohexil-alanin, 4-fluor-fenil-alanin, 4-klór-fenil-alanin, tirozin, O-metil-tirozin,  $\alpha$ -naftil-alanin vagy homofenil-alanin Z-hez kapcsolódó kétvegyértékű maradékának N-terminálisa;

Z jelentése acilcsoport;

$R^7$  jelentése alkil-, aril-, heteroaril-, alkil-aminokarbonil-, aralkil-aminokarbonil- vagy heteroaralkil-aminokarbonil-csoport;

$R^8$  jelentése alkoxicssoport;

$R^9$  jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport és

$R^{10}$  jelentése azido-metil-csoport, vagy valamely /c/, /f/, /g/ vagy /h/ általános képletű csoport;

$R^{11}$  jelentése hidrogénatom, alkil-, aralkil-, aril-, alkanoil-, aralkilkarbonil-, heteroaralkilkarbonil- vagy alkil-karbamoil-csoport;

$R^{12}$  és  $R^{13}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, aralkil-, heteroaralkil-, aril-, alkanoil-, alkoxikarbonil-, aralkilkarbonil-, aralkoxikarbonil-, heteroaralkilkarbonil-, heterocikloalkilkarbonil- vagy alkilkarbamoil-csoport vagy valamely /i/ általános képletű csoport; vagy  $R^{12}$  és  $R^{13}$  a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5- vagy 6-tagú heterociklust vagy adott esetben helyettesített benzimidazolónil-csoportot képeznek;

n értéke 0, 1 vagy 2 és

$R^{14}$  jelentése hidrogénatom vagy aralkoxikarbonil-csoport/  
optikailag tiszta diasztereomerek, diasztereomer keverékek,  
diasztereomer racemátok vagy diasztereomer racemátok keverékei  
formájában és a fenti vegyületek gyógyászatilag alkalmas sói  
előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

a/ valamely /II/ általános képletű vegyületet /mely  
képletben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  és  $R^4$  jelentése a fent megadott/ valamely  
/a/ vagy /b/ általános képletű csoport leadására képes acilező-  
szerrel reagáltatunk /mely képletekben  $R^5$ ,  $R^6$ , Y, Z és a szag-  
gatott vonal jelentése a fent megadott/; vagy

b/ valamely /III/ általános képletű vegyületet /mely  
képletben  $R^3$  és  $R^4$  jelentése a fent megadott/ valamely /IV/ ál-  
talános képletű vegyülettel /mely képletben  $R^1$ ,  $R^2$  és A jelen-  
tése a fent megadott/ vagy aktivált származékával reagáltatunk;  
vagy

c/ az /I/ általános képletnek egyébként megfelelő olyan  
/I/ általános képletű vegyületet, amelyben Z hidrogénatomot je-  
lent és a többi szimbólum jelentése a korábbiakban megadott,  
valamely acilezett aminosavval vagy acilezett dipeptiddel rea-  
gáltatunk; vagy

d/  $R^2$  helyén imidazol-2-il-, imidazol-4-il- vagy pira-  
zol-3-il-csoportot és/vagy  $R^{12}$  helyén hidrogénatomot tartalmazó  
/I/ általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely  
/V/ általános képletű vegyületből /mely képletben  $R^{21}$  jelentése  
etil-, propil-, izopropil-, tiazol-4-il-, tien-2-il-, etoxi-  
karbonil-, tercier butilkarbonil-metil-, bensiloxikarbonil-  
-metil- vagy tercier butoxi-csoport vagy adott esetben N-védett  
imidazol-2-il-, imidazol-4-il- vagy pirazol-3-il-csoport és  
 $R^{41}$  jelentése alkanoil-, arilkarbonil-, vagy 2,2-dialkil-vinil-

-csoport vagy valamely /c/, /d/ vagy /e/ általános képletű csoport és a többi szimbólum jelentése a fent megadott, azzal a feltétellel, hogy  $R^{21}$  jelentése N-védett imidazol-2-il-, imidazol-4-il- vagy pirazol-3-il-csoport és/vagy  $R^{41}$  jelentése /e/ általános képletű csoport, ahol  $R^{10}$  jelentése /g/ általános képletű csoport és  $R^{12}$  könnyen lehasítható aralkil-, alkoxikarbonil- vagy aralkoxikarbonil-csoport/ az N-védőcsoportot és/vagy az  $R^{12}$  szubsztituenszt lehasítjuk; és

e/ kivánt esetben diasztereomer racemátok keverékét a diasztereomer racemátokra vagy az optikailag tiszta diasztereomerekre szétválasztjuk; és/vagy

f/ kivánt esetben egy diasztereomer keverékét az optikailag tiszta diasztereomerekre szétválasztunk; és/vagy

g/ kivánt esetben egy kapott vegyületet gyógyászatiilag alkalmas sóvá alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás  $R^1$  helyén hidrogénatomot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás  $R^2$  helyén imidazol-2-il-, imidazol-4-il- vagy tiazol-4-il-csoportot, előnyösen imidazol-4-il-csoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás  $R^3$  helyén ciklohexil-metil-csoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás  $R^4$  helyén alkanoilcsoportot vagy /o/ vagy /e/ általános képletű csoportot, előnyösen alkanoilcsoportot vagy /e/ általános képletű csoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás  $R^7$  helyén heteroaralkil-aminokarbonil-csoportot, előnyösen piridil-alkil-aminokarbonil-csoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

7. Az 5. igénypont szerinti eljárás  $R^{10}$  helyén /f/, /g/ vagy /h/ általános képletű csoportot, előnyösen /g/ vagy /h/ általános képletű csoportot - ahol n értéke 0 és  $R^7$  jelentése alkil-aminokarbonil-csoport - tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás  $R^{11}$  helyén alkanoilcsoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

9. A 7. igénypont szerinti eljárás  $R^{12}$  helyén hidrogénatomot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

10. A 7. vagy 9. igénypont szerinti eljárás  $R^{13}$  helyén alkil-, aralkil-, heteroaralkil- vagy heteroaralkilkarbonil-csoportot, előnyösen aralkil- vagy heteroaralkil-csoportot, kü-

lönösen előnyösen fenil-alkil- vagy piridil-alkil-csoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás A helyén /b/ általános képletű csoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás Y helyén a fenil-alanin Z-hez kapcsolódó kétértékű maradékának N-terminálisát tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

13. A 11. vagy 12. igénypont szerinti eljárás olyan /I/ általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben Z jelentése  $R^a-O-CO$  csoport vagy a fenti csoporttal acilezett valamely  $\alpha$ -aminosav - előnyösen prolin - maradéka, ahol  $R^a$  jelentése adott esetben helyettesített telített legfeljebb 10 szénatomos alifás szénhidrogén-maradék vagy adott esetben helyettesített legfeljebb 18 szénatomos heteroaromás szénhidrogén-maradék, különösen előnyösen telített alifás legfeljebb 6 szénatomos szénhidrogén-maradék, különösen előnyösen tercier butil-csoport, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

14. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás A helyén /a/ általános képletű csoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek előállítására /ahol  $R^5$  jelentése fenil- vagy helyettesített fenilcsoport, előnyösen helyettesítetlen fenilcsoport/, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő

kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

15. Az 1-10. és 14. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan /I/ általános képletű vegyületek előállítására amelyekben  $R^6$  jelentése alkilkarbonil-alkil-, amino-alkilkarbonil-alkil-, helyettesített amino-alkilkarbonil-alkil-, amino-alkilszulfonil-alkil-, helyettesített amino-alkilszulfonil-alkil- vagy alkilszulfonil-alkil-csoport, különösen előnyösen alkilkarbonil-alkil- vagy alkilszulfonil-alkil-csoport, igen előnyösen 1-4 szénatomos alkilkarbonil-metil- vagy 1-4 szénatomos alkilszulfonil-metil-csoport, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

16. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan /I/ általános képletű vegyületek előállítására amelyekben  $R^1$  jelentése hidrogénatom;  $R^2$  jelentése imidazol-4-il-csoport;  $R^3$  jelentése ciklohexil-metil-csoport;  $R^4$  jelentése alkanoilcsoport vagy /e/ általános képletű csoport;  $R^{10}$  jelentése /g/ vagy /h/ általános képletű csoport, ahol n értéke 0 és  $R^7$  jelentése alkil-amino-karbonil-csoport;  $R^{12}$  jelentése hidrogénatom;  $R^{13}$  jelentése aralkil- vagy heteroaralkil-csoport, különösen előnyösen fenil-alkil- vagy piridil-alkil-csoport; Y jelentése fenil-alanin Z-hez kapcsolódó kétértékű maradékának N-terminálisa és Z jelentése  $R^a-O-CO$  csoport vagy a prolinnak ezzel a csoporttal acilezett maradéka és  $R^a$  jelentése telített alifás legfeljebb 6 szénatomos alifás csoport /előnyösen tercier butilcsoport/, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

17. Az 1. igénypont szerinti eljárás /S/-N- $\square$ /1S,2S,4R/-4- $\square$ /butil-karbamoil/-metil $\square$ -1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-5-metil-hexil/- $\alpha$ - $\square$ /R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butil $\square$ -hidrocinnamami-

de]-imidazol-4-propionamid előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

18. Az 1. igénypont szerinti eljárás tercier butil-[S/- $\alpha$ -[S/-1-[S,2S,4R/-4-[butil-karbamoil/-metil]-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-5-metil-hexil]-karbamoil]-2-imidazol-4-il-etil]-karbamoil]-fenetil]-karbamát előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

19. Az 1. igénypont szerinti eljárás /S/-N-[S,2S,4S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-5-oxo-decil]- $\alpha$ -[R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butil/-hidrocinnamamido]-imidazol-4-propionamid előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

20. Az 1. igénypont szerinti eljárás /S/-N-[S,2S,4S,-E/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-6-[2-piridil-metil]-karbamoil]-5-hexenil]- $\alpha$ -[R/- $\alpha$ -/3,3-dimetil-2-oxo-butil]-hidrocinnamamido]-imidazol-4-propionamid előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

21. Az 1. igénypont szerinti eljárás tercier butil-[S/- $\alpha$ -[S/-1-[S,2S,4S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-6-/propionil-oxi/-hexil]-karbamoil]-2-imidazol-4-il-etil]-karbamoil]-fenetil]-karbamát előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

22. Az 1. igénypont szerinti eljárás /R/-2-[S/- $\alpha$ -[R és S/-1-[S,2S,4S/-1-/ciklohexil-metil/-2-hidroxi-4-izopropil-6-/pivaloiloxi/-hexil]-karbamoil]-2-imidazol-4-il-etil]-karbamoil]-fenetil]-karbamoil]-1-pirrolidin-karbonsav-

-tercier butil-észter előállítására, a s s a l j e l l e -  
m e s v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat tartalmassuk.

23. Az 1. igénypont szerinti eljárás /2S vagy R,3S,-  
5S,6S/-6-/Boc-D-Pro-Phe-His-NH/-7-ciklohexil-3-isopropil-1-  
-/fenetil-amino/-2,5-heptándiol előállítására, a s s a l  
j e l l e m e s v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat al-  
kalmassuk.

24. Az 1. igénypont szerinti eljárás /2R vagy S,3S,5S,-  
6S/-6-/Boc-D-Pro-Phe-His-NH/-7-ciklohexil-3-isopropil-1-/fene-  
til-amino/-2,5-heptándiol előállítására, a s s a l j e l l e -  
m e s v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmassuk.

25. Az 1. igénypont szerinti eljárás /2RS,3S,5S,6S/-  
-6-/Boc-D-Pro-Phe-His-NH/-7-ciklohexil-3-isopropil-1- $\square$ /2-piri-  
dil-etil/-amino<sup>7</sup>-2,5-heptándiol előállítására, a s s a l  
j e l l e m e s v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat  
alkalmassuk.

26. Eljárás gyógyászati készítmények - különösen magas  
vérnyomás és szívelégtelenség kezelésére illetve megelőzésére  
alkalmas gyógyászati készítmények - előállítására, a s s a l  
j e l l e m e s v e , hogy valamely /I/ általános képletű ve-  
gyületet optikailag tiszta diasztereomerek, diasztereomer keve-  
rékek, diasztereomer racemátok vagy diasztereomer racemátok ke-  
verékei formájában vagy egy fenti vegyület gyógyászatilag al-  
kalmas sóját galenikus formára hozzuk.

27. /I/ általános képletű vegyületek optikailag tiszta  
diasztereomerek, diasztereomer keverékek, diasztereomer race-  
mátok vagy diasztereomer racemátok keverékei formájában vagy a

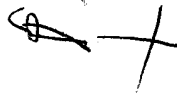
fenti vegyületek gyógyászatiilag alkalmas sói felhasználása magas vérnyomás és/vagy szívelégtelenség kezelésére illetve megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

**A bejelentő helyett  
a meghatalmazott:**

Budapesti 14. sz. Ügyvédi Irodaközösség  
1370 Budapest V. Engels tér 2.  
Telefon: 172-193, 172-193

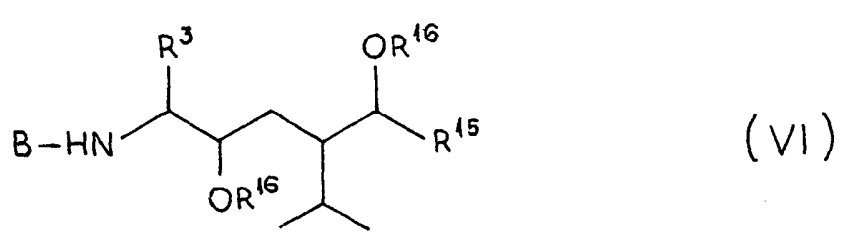
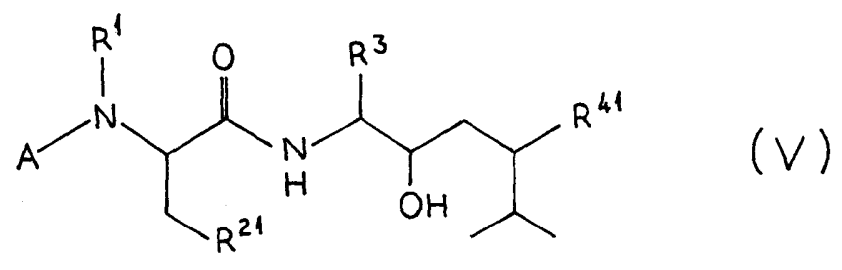
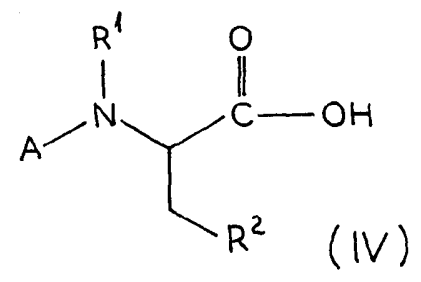
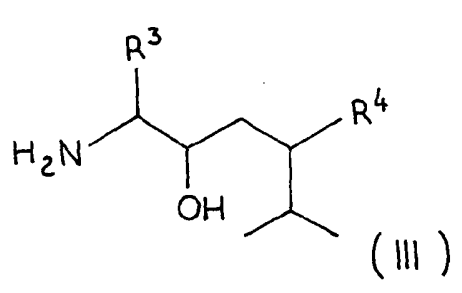
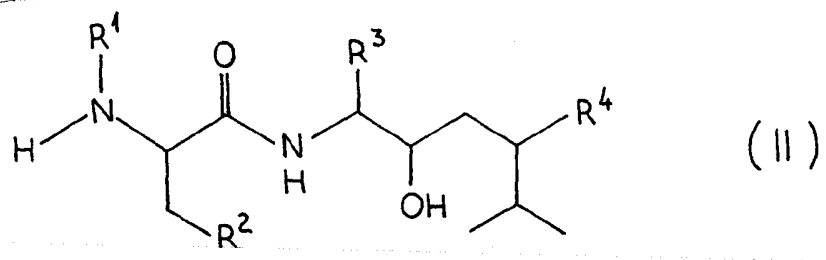
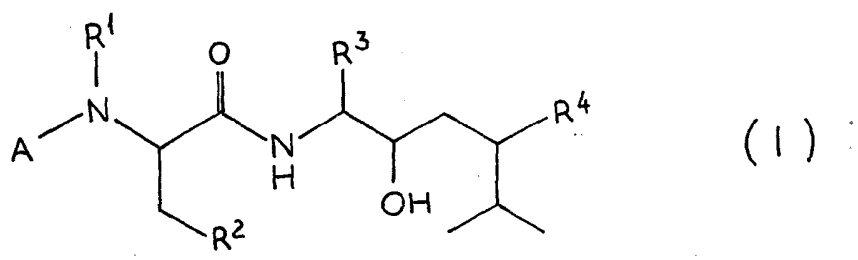
Ügyvéd  
Dr. JALOSVÁRY GYÖRGYNÉ  
Ügyvéd

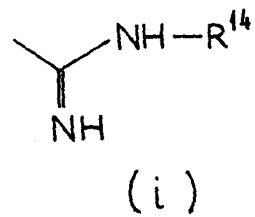
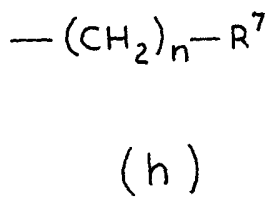
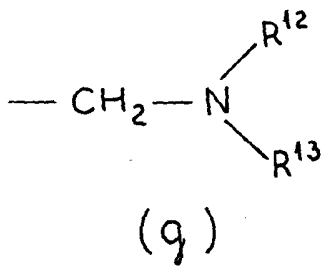
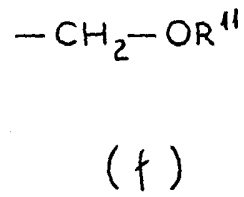
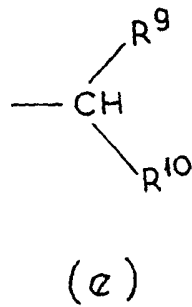
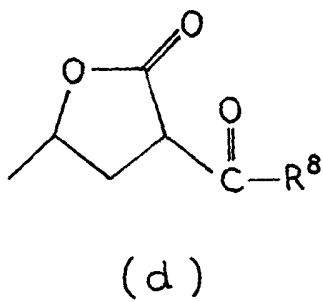
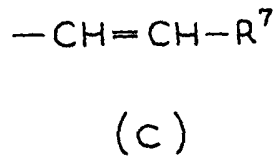
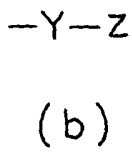
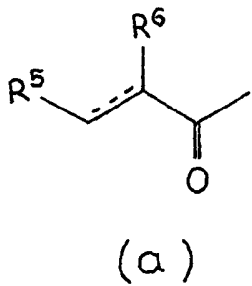
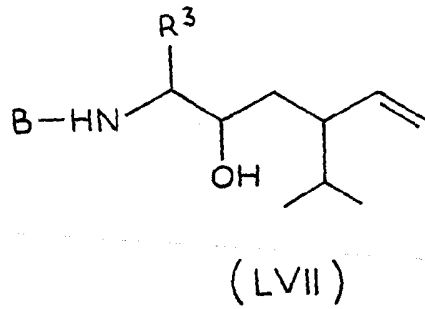
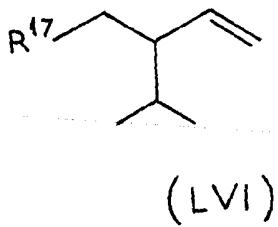
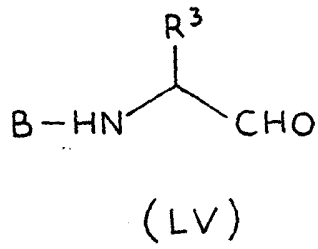
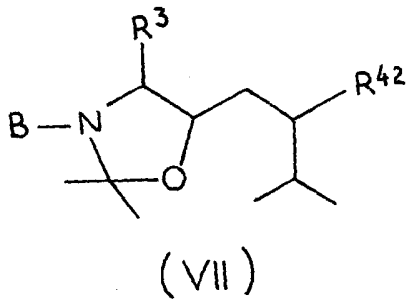
8 lap m. p.



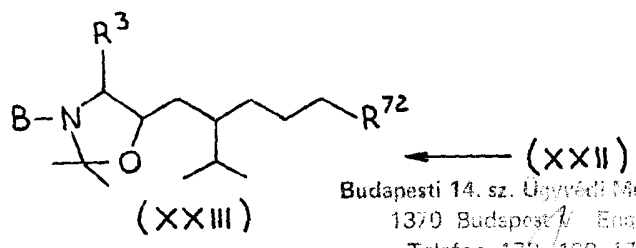
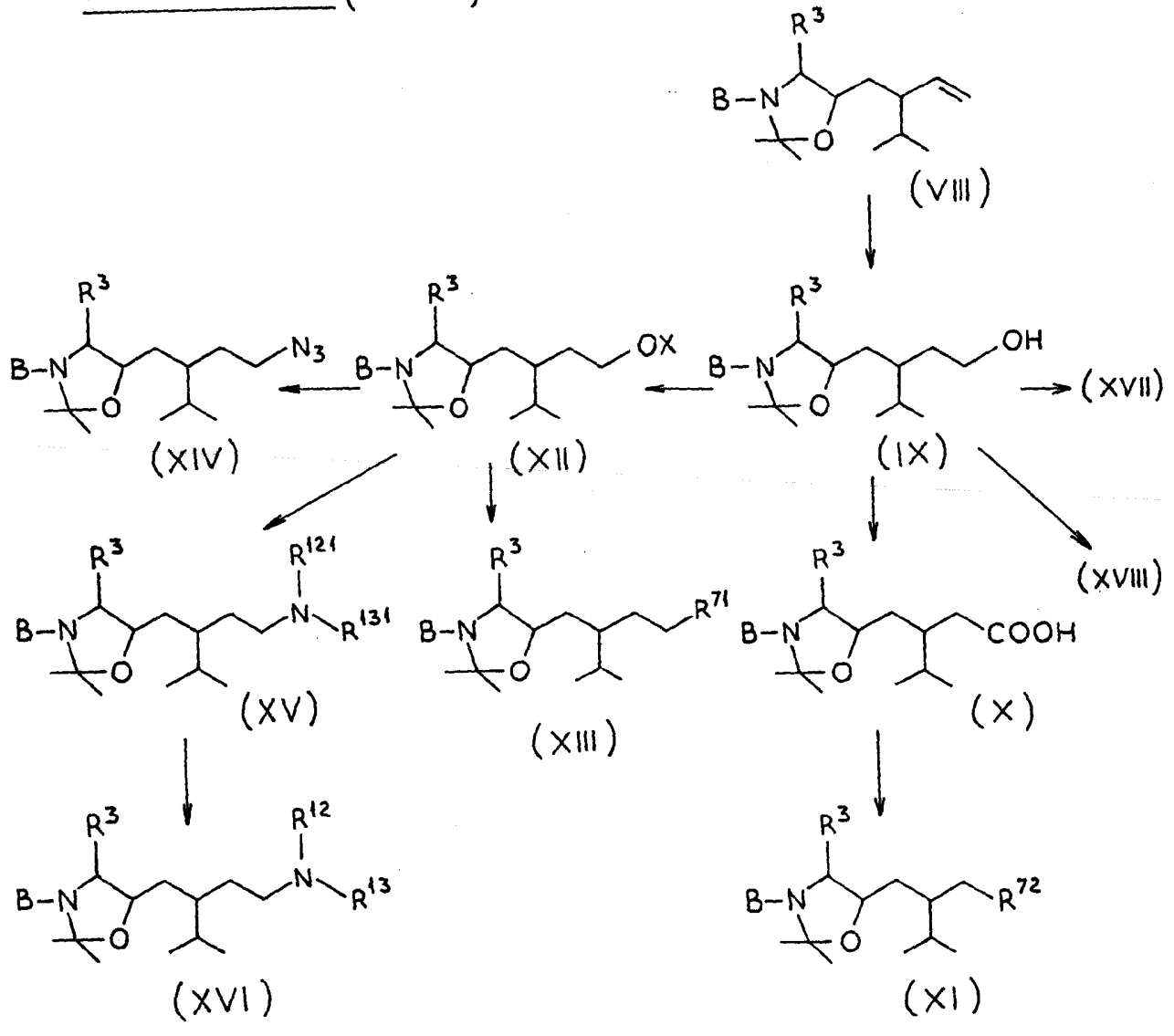
Patent

53598 8/1



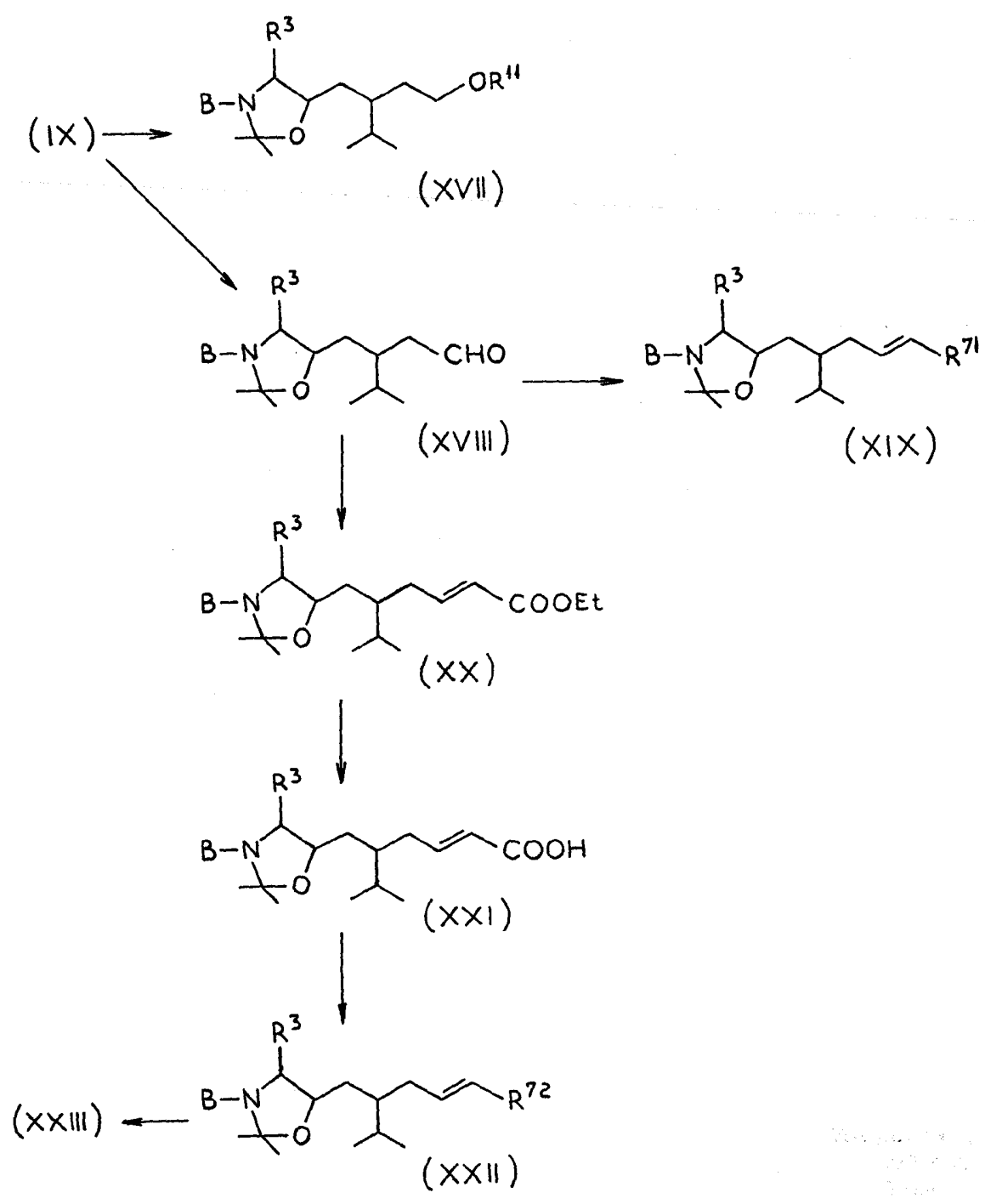


I. reakciósema (részlet)



Budapesti 14. sz. Ügyvédi Munkaközösség  
 1370 Budapest, Engels tér 2  
 Telefon 172-199, 172-183  
 Dr. JALSOVÁNYI GYÖRGYÉNE  
 Ügyvéd

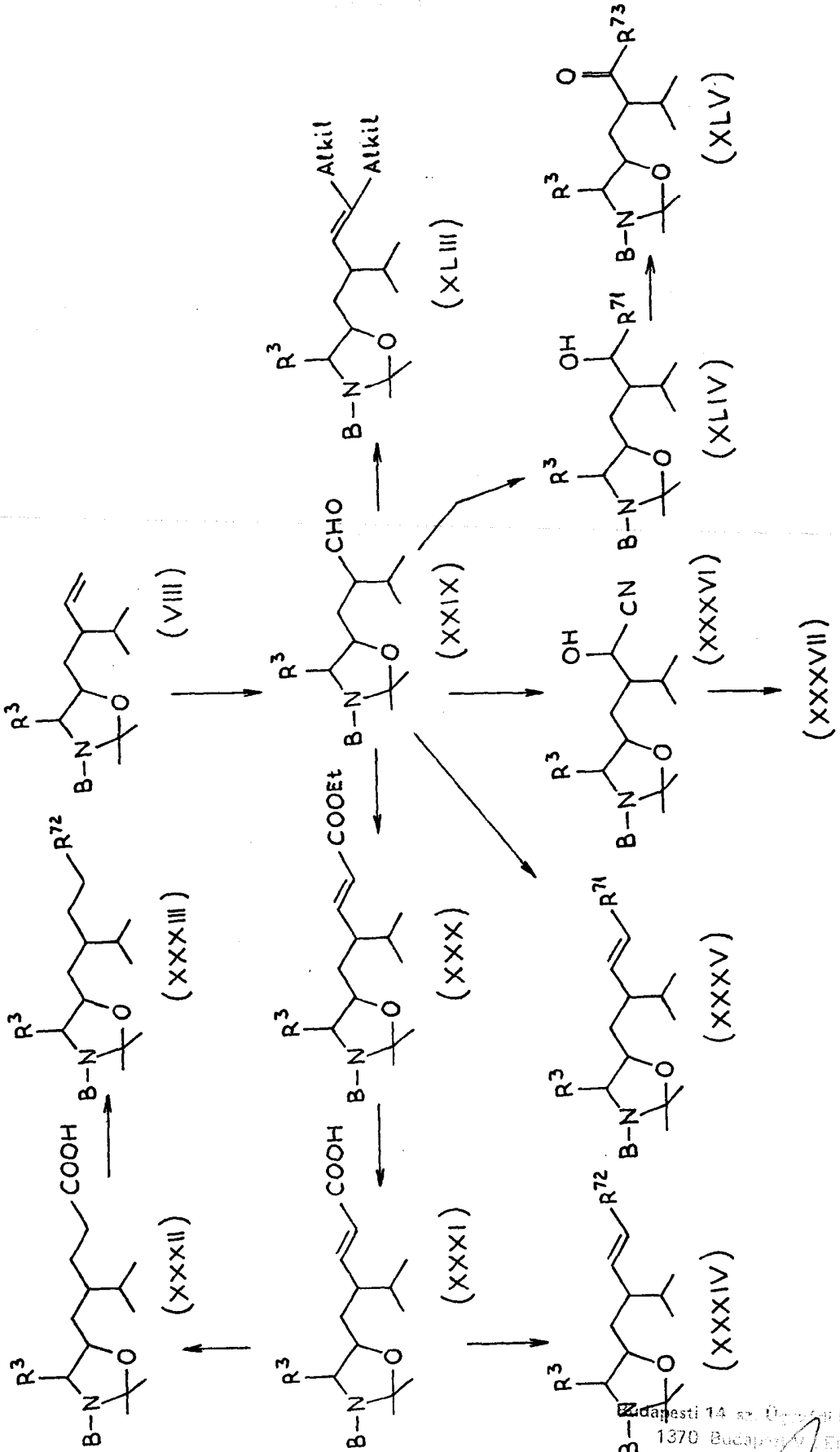
I. reakciósema (részlet)



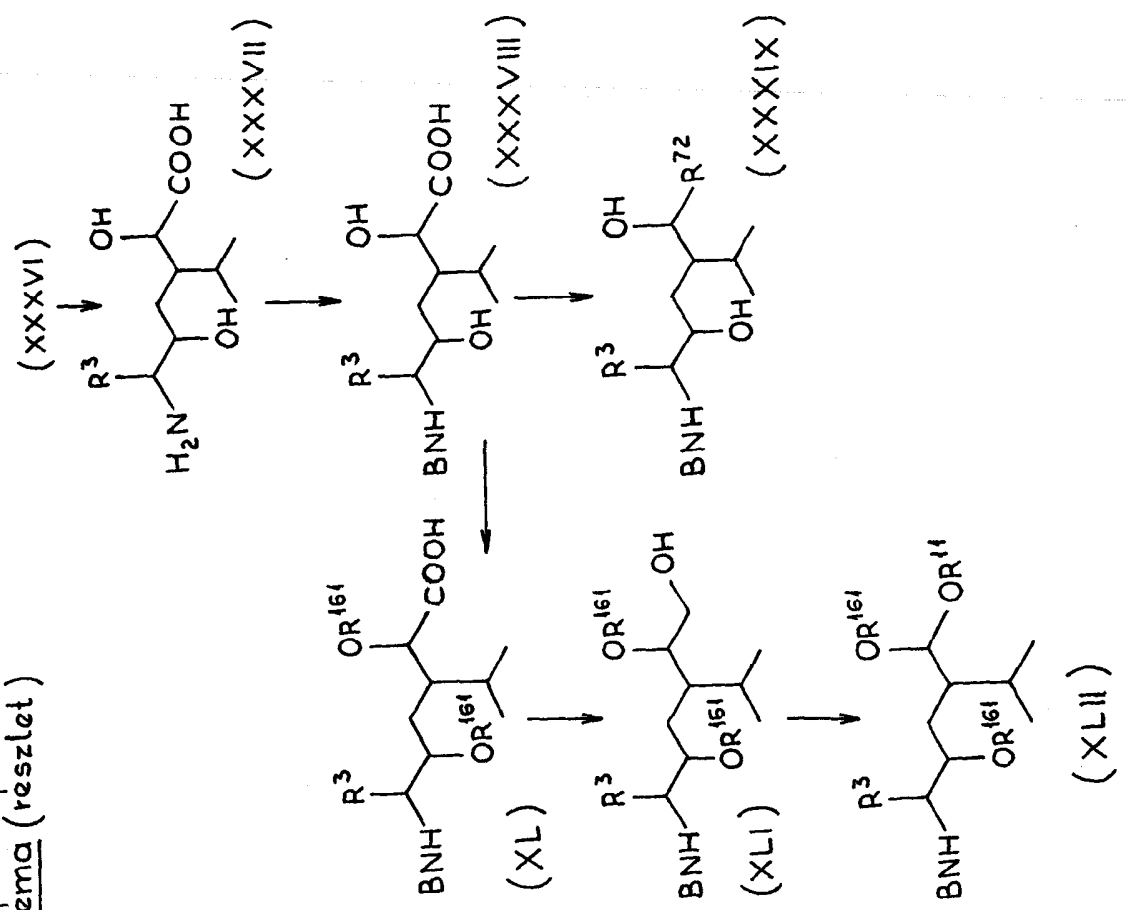
Handwritten signature and notes at the bottom right of the page.



III. reakciósema (részlet)



III. reakciósema (részlet)



IV. reakciósema

