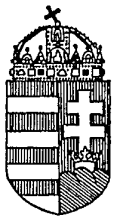


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

207 512 B

(21) A bejelentés száma: 7116/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 11. 13.
(30) Elsőbbségi adatok:
434 929 1989. 11. 23. US

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 403/06
A 61 K 31/415

(40) A közzététel napja: 1991. 08. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 04. 28. SZKV 93/04

(72) Feltaláló:

Albaugh, Pamela, Clinton, Connecticut (US)

(73) Szabadalmaz:

ALLERGAN Inc., Irvine, Kalifornia (US)

(74) Képvisező:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

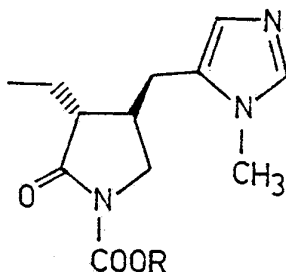
(54) **Eljárás 3R,4R-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)]-metil-2-pirrolidinon
N-helyettesített származékai és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények
előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az új 3R,4R-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon N-helyettesített származékai előállítására, amelyek a pirrolidinon csoport nitrogénatomján egy karboxilészter-típusú lipofil csoportot tartalmaznak. A vegyületeket az (I) általános képlet szemlélteti, ahol

R jelentése norbornil- vagy adott esetben helyettesített alkilcsoport.

A vegyületek értékes szemnyomás-csökkentő hatással rendelkeznek, így glaukóma elleni szerként alkalmazhatók.



(I)

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű 3R,4R-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon N-helyettesített származékai, farmakológiailag elfogadható sói és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány szerinti eljárásban kiinduló anyagként használt 3R,4R-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon és az ugyanilyen szerkezetű 1-alkil-származékai ismertek a 3 470 197 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból, ahol ismertetik, hogy bizonyos származékok antiglaukómás szerként használhatók. Koda és munkatársai a J. Pharm. Sciences, 62, 2021 (1973) helyen ismertetik, hogy a 3 470 197 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertett vegyületek közül néhány kolinerg aktivitással rendelkezik.

A 3R,4R-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon a megfelelő laktonból állítható elő. A lakton, a 3S,4R-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-4,5-dihidro-2(3H)-furanon (pilocarpin) ismert glaukóma elleni szer. Helyileg alkalmazva mindkét vegyület csökkenti a szemen belüli nyomást a sugárizom összehúzása révén, és ezzel párhuzamosan összehúzza az íriszizmot is, ami a pupilla átmérőjének csökkenését (miózis) okozza.

A pilocarpin izopilocarpinnak, az optikailag aktív transz-izomernek (3R,4R) a sztereoizomerje. Bár a pilocarpin a glaukóma kezelésében az általánosan használt kifolyást fokozó hatóanyagok egyike, alkalmazása korlátozott, mert rövid ideig hat.

A találmány célja olyan pilocarpin-analógok kifejlesztése, amelyek hatásideje hosszabb, és jobban behatolnak a szaruhártyába, mint a pilocarpin.

A találmány tárgya tehát eljárás 3R,4R-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon N-karbo-nil származékainak az előállítására, amelyek a pirrolidinon nitrogénatomján egy lipofil karboxil-észter-típusú csoportot tartalmaznak. A vegyületeket az (I) általános képlet szemlélteti, ahol

R jelentése 1–20 szénatomos alkilcsoport, norbornil-csoport vagy 1–7 szénatomos alkanol-oxi-csoporttal, hidroxil-csoporttal, tri(1–4 szénatomos alkil)-szilil-csoporttal, (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoporttal, naftilcsoporttal, di(1–4 szénatomos alkoxi)-fenil-(1–4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoporttal vagy fenilcsoporttal egyszeresen helyettesített 1–8 szénatomos alkilcsoport, ahol a fenilcsoport adott esetben egyszeresen vagy kétszeresen helyettesítve lehet 1–4 szénatomos alkilcsoporttal, 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal, halogénatommal vagy trifluor-metil-csoporttal.

A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületek farmakológiailag elfogadható sóinak az előállítására is.

A találmány értelmében az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet vagy savaddíciós sóját egy alkalmas N-acilezőszerrel reagáltatunk. Kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületek farmakológiailag elfogadható sóikká alakíthatók, vagy a kapott savaddíciós sókból a szabad bázis felszabadítható.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű új vegyületek értékes szemnyomáscsökkentő hatással rendelkeznek, így glaukómaellenes szerként alkalmazhatók. Alkalmazhatók továbbá az ún. száraz szem kezelésére is, mivel nagyobb helyi aktivitást mutatnak, mint a 3R,4R-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon. A találmány tárgya tehát továbbá eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek hatóanyagként az (I) általános képletű vegyületeket, illetve farmakológiailag elfogadható sóikat tartalmazzák.

Az 1a ábra a 12. példa szerinti vegyület 1%-os oldatának nyulak pupillájának az átmérőjére kifejtett hatását mutatja.

Az 1b ábra a 12. példa szerinti vegyület 1%-os oldatának nyulak szemnyomására kifejtett hatását mutatja.

A 2. ábra a pilocarpin 1%-os oldatának nyulak pupillájának az átmérőjére kifejtett hatását mutatja.

A 3. ábra a 12. példa szerinti vegyület 0,5%-os oldatának bagolyhajók szemnyomására kifejtett hatását mutatja.

A 4a ábra a 13. példa szerinti vegyület 1%-os oldatának a nyulak pupillájának az átmérőjére kifejtett hatását mutatja.

A 4b ábra a 13. példa szerinti vegyület 1%-os oldatának nyulak szemnyomására kifejtett hatását mutatja.

A találmány szerinti eljárásban kiinduló anyagként alkalmazott (II) általános képletű 3R,4R-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon a 3 470 197 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint pilocarpinból ammóniával állítható elő egy, a reakció körülményei között inert oldószerben. Előnyösen oldószerként maga az ammónia alkalmazható. A reakciót egylépéses reakcióban, autoklávban vagy nagynyomású reaktorban hajtják végre.

A találmány értelmében az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy a (II) általános képletű vegyületeket vagy savaddíciós sóikat alkalmas N-acilezőszerrel reagáltatjuk.

Előnyösen úgy járunk el, hogy egy (II) általános képletű vegyületet egy (III) általános képletű hangyasavszármazékkal, vagy egy (IV) általános képletű anhidriddel reagáltatunk, ahol R jelentése a fenti, X jelentése halogénatom vagy cianocsoport és R¹ jelentése egy adott esetben helyettesített szénhidrogénmaradék, amely lehet R jelentésével azonos vagy attól eltérő. Mindkét reakciót bázis jelenlétében hajtjuk végre.

A (II) általános képletű vegyületek acilezését alkalmas aktív észterekkel, például az (V) általános képletű p-nitrofenil-észterrel is végezhetjük, ahol R jelentése a fenti.

A fenti képletekben az R helyén az 1–20 szénatomos alkilcsoport lehet egyenes vagy elágazó szénláncú. Tipikus alkilcsoportok például a metil-, etil-, n- és izopropil-, n-, szek-, izo- és terc-butil-, n- és izopentil-, n- és neo-hexil-, n- és izoheptil-, n- és izooktil-csoportok. Mivel az (I) általános képletű vegyületekben levő pirrolidinyűrű nitrogénjén levő helyettesítő előnyösen egy lipofilcsoport, előnyös, ha az R alkilcsoport hosszabb, előnyösen elágazó szénláncú. Az alkilcsoport

tartalmazhat helyettesítőket is, így például alkoxi-, fenil-, naftil-, alkoxi-karbonil-, hidroxil-, trialkil-szilil-csoportot.

Az R jelenthet exo- és endo-norbornil-csoportot is.

A „halogénatom” kifejezés fluor-, klór-, bróm- és jódatomot jelent, előnyösen klóratom.

Az (I) általános képletű vegyületek közül különösen előnyös például:

(3R,4R)-1-(4-terc-butil-benziloxi-karbonil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon és (3R,4R)-1-(2-propil-1-pentoxi-karbonil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon.

Kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületeket, ahol R jelentése a fenti, farmakológiaiilag elfogadható savaddíciós sóvá alakíthatjuk, vagy a kapott savaddíciós sót a megfelelő szabad vegyületté vagy más farmakológiaiilag elfogadható savaddíciós sóvá alakíthatjuk.

Savaddíciós sókat képezhetünk megfelelő ásványi vagy szerves savakkal, például sósavval, hidrogén-bromiddal, kénsavval, citromsavval, oxálsavval, tejsavval, maleinsavval stb. Ezek ismert módon állíthatók elő. A követelmény csak annyi, hogy ezek embernek adagolva farmakológiaiilag elfogadhatók legyenek.

A (II) általános képletű kiinduló vegyületek és a (III) általános képletű halogén- vagy ciano-formiátok, illetve a (IV) általános képletű anhidridek reakcióját alkalmas oldószerben, előnyösen a reakció körülményei között inert oldószerben hajtjuk végre. Alkalmas oldószerek például a tetrahidrofuran és a dimetil-formamid.

A reakciót erős bázis, például kálium-hidrid, nátrium-hidrid, lítium-diizopropil-amid jelenlétében hajtjuk végre. A lítium-diizopropil-amidot diizopropil-amin és n-butil-lítium reagáltatásával állítjuk elő.

A reakció hőmérséklete nem kritikus, a reakciót előnyösen -100 és $+50$ °C közötti, még előnyösebben -78 és 0 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre, a reaktánsoktól és oldószerektől függően.

Az (V) általános képletű p-nitrofenil-észterekkel végzett acilezést szintén inert oldószerben, előnyösen erős bázis, például kálium- vagy nátrium-hidrid jelenlétében, előnyösen 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A találmány szerinti eljárással előállított új vegyületek értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. A vegyületek csökkentik a szemben belüli nyomást és fokozott helyi aktivitással rendelkeznek az eddig ismert, farmakológiaiilag aktív kiindulási vegyületekhez képest.

A találmány tárgya tehát továbbá eljárás olyan gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek hatóanyagként legalább egy (I) általános képletű vegyületet, ahol R jelentése a fenti, vagy annak farmakológiaiilag elfogadható sóját tartalmazzák szokásos farmakológiai segédanyagok mellett. A szembe történő adagoláshoz előnyösen olyan oldatokat készítünk, amelyek hordozóanyagként fiziológiás sóoldatot tartalmaznak. Az ilyen szemcseppek pH-ját alkalmas pufferral $6,5$ és $7,2$ közé állítjuk be. A készítmények tartal-

mazhatnak ezenkívül szokásos farmakológiaiilag elfogadható konzerváló- és stabilizálószerket.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítményekben konzerválószerként alkalmazhatunk például benzalkónium-kloridot, klór-butanolt, timerozált, fenil-merkuri-acetátot és fenil-merkuri-nitrátot.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítményekben hordozóanyagként alkalmazhatunk továbbá például polivinil-alkoholt, povidont, hidroxipropil-metil-cellulózt, poloxamereket, karboxi-metil-cellulózt, hidroxietil-cellulózt és tisztított vizet.

Kívánt esetben tonicitásbeállító szert is alkalmazhatunk. Ilyenek például a sók, különösen a nátrium-klorid, kálium-klorid, mannit és glicerin vagy más alkalmas szemcseppben elfogadható tonicitásbeállító szer.

A pH beállítására különböző puffereket alkalmazhatunk, amelyeknek szemcseppekben történő alkalmazása elfogadható. Ilyen pufferek például az acetát-pufferek, citrát-pufferek, foszfát-pufferek és borát-pufferek. Kívánt esetben a pH beállítására savakat vagy bázisokat is alkalmazhatunk.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítményekben alkalmazhatunk továbbá szemcseppekben elfogadható antioxidáns is, így például nátrium-meta-biszulfitot, nátrium-tiosulfátot, acetil-ciszteint, butilezett hidroxietil-anizolt és butilezett hidroxietil-toluolt.

Más segédanyagok, amelyek szemcsepp-készítményekben alkalmazhatók, például a kelátképző-szerek. Előnyös kelátképző-szer az edetát-dinátrium, azonban más kelátképző-szer is alkalmazhatunk e helyett vagy ezzel kombinálva.

A komponenseket rendszerint a következő mennyiségben alkalmazzuk:

Komponens	Mennyiség (tömeg/térf%)
muscarin-agonista	0,1–5
konzerválószer	0–0,10
vivőanyag	0–40
tonicitásbeállító szer	1–10
puffer	0,01–10
pH-beállító szer	pH = 4,5–7,5 értékhez
antioxidáns	kívánt
tisztított víz	100%-ig.

A találmány szerinti eljárással előállított, egy típusú szemcsepp-készítményt mutat be a 29. példa.

Farmakológiai aktivitás vizsgálata

Módszerek

A vizsgált vegyületeket helyileg alkalmaztuk 25 μ l (nyulaknak) illetve 10 μ l (bagolyalmajmoknak) mennyiségben. A hatóanyagot $0,5$ – 4 tömeg/térf% koncentrációban tartalmazó oldatokat vizsgáltunk. A pupilla átmérőjét a kezeléskor és utána $0,5$, 1 , 2 , 3 , 4 , 5 és 6 óra múlva mértük. Hordozóként és kontrollként fiziológiás NaCl-oldatot és pozitív kontrollként $0,5$ – 1 tömeg/térf%-os pilokarpin oldatot alkalmaztunk. A szemben belüli nyomást szintén mértük a kiválasztott vegyületekkel végzett kezeléskor és utána a fenti időpontokban. Mivel a vegyületek legtöbbje olaj, ezeket

először 0,01 n ecetsavban oldottuk, majd fiziológiás NaCl-oldattal állítottuk be a kívánt térfogatra. A vizsgált oldatok pH-ja 5 volt.

Eredmények

A szaruhártyába történő behatolást a helyi alkalmazás

után mért pupillaszűkület alapján határoztuk meg. A vizsgált (I) általános képletű vegyületek pupillaméretre kifejtett hatását nyulak esetén az 1. táblázatban foglaltuk össze.

I. táblázat

Izopilokarpin-laktám hatása a pupillaméretre pigmentált nyulak esetén

R	Példaszám	Konc. (%)	Pupilla átm. csökkenés ^{a)} (mm)	Idő maximum-hozb) (óra)	Hatástartamc) (óra)
CH ₃ –	1	2	–0,5	0,5	6
n-Bu	2	4	–1,2	1	4
i-Bu	3	2	–0,5	1	5
n-Pro	4	2	–0,2	0,5	1
Neohexil	5	2	–0,3	1	2
Acetoxi-etil	26	4	–0,5	1	2
–CH ₂ Ph	6	2	0		
t-Bu	7	2	–0,7	0,5	1
i-Pro	8				
2-Trimetil-szilil-1-etil	9	4	–1,5	1	3+
n-Oktil	10	2	–3,2	0,5	3+
4-t-Butil-benzil	12B	2	–3,2	0,5	3+
n-Hexil	11	2	–1,2	1	2
2-Propil-1-pentil	13B	2	–2	1	6+
5-Metil-2-hexil	14B	2	–1,5	1	4+
4-Metil-1-pentil	15B	1	–0,8	1	2
4-Metil-1-benzil	16B	2	–2	1	3
2,5-Dimetoxi-benzil	17B	2	–1	1	2
n-Oktadecil (C18)	18B	2	–0,8	0,5	3
5-Izopropoxi-karbonil-1-pentil	21B	1	–0,5	2	3
1-Metoxi-karbonil-1-pentil	22B	1	0		
2-Hidroxi-1-hexil	24B	2	–1,3	1	3
exo-Norbornil	19B	1	–0,7	0,5	3
endo-Norbornil	20B	1	–0,8	2	3
4-Etil-benzil	191 504	2	2,3	1	4+
4-Klór-benzil	191 517	1	1,3	1	6
		2	1,7	1	6+
2-Metil-benzil	191 686–A	2	1,2	1	2
2,3-Dimetil-benzil	191 687–A	2	2,5	1	3
3-Metil-benzil	191 688–A	2	1,3	1	2+
2,4-Dimetil-benzil	191 689–A	2	1,8	1	5+
4-(Trifluor-metil)-benzil	191 690–A	2	2,5	1	5
1-Naftil-metil	191 691–A	2	2,2	1	5

Megjegyzés: A pupilla átmérőjét a vegyületek helyi alkalmazása után különböző időpontokban mértük.

- a) maximális csökkenés a pupilla átmérőjében
- b) az az idő, amely a maximális hatáshoz szükséges
- c) az az idő, amennyi ahhoz szükséges, hogy a pupilla átmérőjében legalább 0,5 mm csökkenés maradjon, vagy a maximális válasz fennmaradjon.

+ : a megadott értéknél több.

A helyi alkalmazás után a legtöbb vegyület esetén pupillaszűkület következett be, ami azt mutatja, hogy a szaruhártyába történő behatolás javult. A pupillaszűkület mértéke 3–50%-os pupillaméret-csökkenés volt. A hatástartam 1 órától több mint 6 óráig terjedt (a kísérlet időtartama). A hatástartam általában összefüggött a pupillaszűkület mértékével. Volt azonban néhány vegyület, amelyek csekély pupillaszűkületet okoztak, ami megmaradt a kísérleti időtartamon keresztül. Ez depo-hatásra utal.

Az R helyén 4-terc-butil-benzil-csoportot (12. példa) illetve 2-propil-1-pentil-csoportot (13. példa) tartalmazó vegyületeket további vizsgálatra kiválasztottuk, elsősorban azért, mert ezek a kívánt aktivitást mutatták lényegében véve mellékhatás nélkül, amely a többi vegyület esetén például hiperémia, dagadás és könnyezés volt.

(3R,4R)-1-(4-terc-butil-benziloxi-karbonil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon (12. példa)

Pupilla méretére gyakorolt hatás

Nyulaknál a vizsgált vegyület a dózissal összefüggő pupillaátmérő-csökkenést okozott. Az 1%-os oldat 1 órán belül érte el maximális aktivitását (1a ábra), és az aktivitás egyenértékű volt az 1%-os pilokarpin oldat aktivitásával (2. ábra). Mivel a találmány szerinti eljárással előállított laktám hatékonysága kisebb, mint a pilokarpiné, ez az eredmény arra utal, hogy a behatolás valószínűleg több mint kétszerese a pilokarpinénak. A 4-terc-butil-benziloxi-származék aktivitása több mint 6 óra hosszat megmaradt (1a ábra), ami hosszabb, mint a pilokarpin aktivitásának hatástartama. Ennek oka még nem világos, de valószínű, hogy a 4-terc-butil-benziloxi-származék depo-hatása okozza, ami a laktám folyamatos képződését és lassú hidrolízisét eredményezi.

Szemen belüli nyomásra (IOP) gyakorolt hatás

A vizsgált vegyület kb. 600 Pa IOP-csökkenést eredményezett nyulak esetén 2 órával az adagolás után. Ez az IOP-csökkenés még 6 óra múlva is észlelhető volt (1b ábra). Ez a megfigyelés szokatlan volt, mivel a pilokarpin nem okoz IOP-csökkenést a normál szemnyomású nyulaknál.

A 4-terc-butil-benziloxi-származékok bagolymajmok esetén is IOP-csökkenést eredményeztek. A kiváltott hatás azonban lassabban érvényesült, és az adagolás után 4 órával érte el a maximumát (3. ábra). Ez arra utal, hogy a vegyületek lassabban hidrolizálnak a bagolymajmok szemszövetében.

(3R,4R)-1-(2-propil-1-pentoxi-karbonil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon (13. példa)

Pupilla méretére gyakorolt hatás

A 2-propil-1-pentoxi-származékok pupillaszűkítő aktivitása nyulak esetén kisebb volt, mint az előzőleg vizsgált 4-terc-butil-benziloxi-származék esetén. A maximális hatás 3 óra után érvényesült, és a pupilla mérete ezután fokozatosan visszaalakult, de nem érte el a kontrollértéket a 6 óra vizsgálati idő végére (4a ábra).

Szemen belüli nyomásra (IOP) gyakorolt hatás

A 2-propil-1-pentoxi-származék 800 Pa IOP-csökkenést okozott a nyulaknál (4b ábra). Ez a hatás kétoldali volt. Ez normál szemnyomású állatoknál nagy csökkenés. Az IOP azonban a 0 időpontban 3600 Pa volt, ami magas. További kísérleteket terveztünk a megfigyelés igazolására.

A találmány szerinti eljárást a következő példákkal szemléltetjük a korlátozás szándéka nélkül.

1. példa

(3R,4R)-1-metoxi-karbonil-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon

58 mg (0,57 mmól) diizopropil-amin 2 ml THF-fel készült oldatához 0 °C-on hozzáadunk 251 µl 2,5 mól/l-es hexános n-butil-lítium-oldatot (0,63 mmól). Az oldatot 15 percig 0 °C-on keverjük, majd –78 °C-ra lehűtjük, és egy csövön keresztül hozzáadjuk 118,2 mg (0,57 mmól) (3R,4R)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon 2,5 ml THF-fel készült oldatát, majd 0,5 ml THF-fel utánaöblítjük. Két óra múlva –78 °C-on hozzáadunk 50,9 mg (0,60 mmól) metil-ciano-formiátot, majd a reakcióelegyet másfél óra hosszat –78 °C-on tartjuk, ezután 15 óra hosszat szobahőmérsékleten tartjuk. A reakcióelegyet telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal hígítjuk, háromszor kloroformmal extraháljuk, nátrium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük, bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként ammóniával telített 5%-os metanol és kloroform elegyét használjuk, így 44,3 mg (28%) (3R,4R)-1-metoxi-karbonil-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinont kapunk olaj formájában.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,38 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,87 (dd, J = 7,4 Hz, J = 11,1 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,34 (dd, J = 6,4 Hz, J = 11,1 Hz), 2,81–2,74 (m, 1H), 2,60 (dd, J = 8,7 Hz, J = 15,4 Hz, 1H), 2,37–2,22 (m, 2H), 1,73–1,64 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 174,76, 152,10, 138,18, 128,37, 127,24, 53,58, 50,53, 49,81, 34,64, 31,36, 27,96, 22,44, 11,00.

Nagy felbontású tömegspektrum 265,1419 a C₁₃H₁₉N₃O₃ képletre, Δ 0,7 mmu.

2. példa

(3R,4R)-1-butoxi-karbonil-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon

Az 1. példa szerinti módon n-butil-klórformiát alkalmazásával 43,4 mg (19%) cím szerinti terméket kapunk olaj formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,46 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,26 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,94 (dd, J = 7,4 Hz, J = 11,0 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 5,2 Hz, J = 15,4 Hz, 1H), 2,67 (dd, J = 9,0 Hz, J = 15,5 Hz, 1H), 2,44–2,28 (m, 2H), 1,81–1,64 (m, 4H), 1,51–1,38 (m, 2H), 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 174,73, 151,50, 138,11, 128,37, 127,16, 66,53, 50,41, 49,68, 34,56, 31,28, 30,49, 27,90, 22,32, 18,93, 13,59, 10,95.

Nagy felbontású tömegspektrum 307,1900 a $C_{16}H_{25}N_3O_3$ képletre, Δ 0,4 mmu.

3. példa

(3R,4R)-1-izobutoxi-karbonil-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon

54,5 mg (0,535 mmól) diizopropil-amin 3 ml THF-fel készült oldatához 0 °C-on hozzáadunk 214 ml 2,5 mól/l-es hexános n-butil-lítium-oldatot (0,535 mmól). Az oldatot 0 °C-on 15 percig keverjük, majd szobahőmérsékleten egy csövön keresztül hozzáadjuk 105,8 mg (0,51 mmól) (3R,4R)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon oldatához és 1,0 ml THF-fel utánaöblítjük. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, majd hozzáadunk 73,7 mg (0,54 mmól) izobutil-klórformiátot. Az oldatot szobahőmérsékleten 16 óra hosszat keverjük, majd telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal hígítjuk, kloroformmal háromszor extraháljuk, nátrium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük, bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként ammóniával telített 5%-os metanol és kloroform elegyét használunk, így 18,6 mg (12%) (3R,4R)-1-izobutoxi-karbonil-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinont kapunk aranyszínű olaj formájában.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7,45 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,03 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,94 (dd, J = 7,5 Hz, J = 11,0 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,42 (dd, J = 6,6 Hz, J = 11,1 Hz, 1H), 2,85 (dd, J = 5,3 Hz, J = 15,3 Hz, 1H), 2,67 (dd, J = 9,0 Hz, J = 15,4 Hz, 1H), 2,44–2,28 (m, 2H), 2,11–1,94 (m, 1H), 1,81–1,70 (m, 2H), 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 174,70, 151,55, 138,14, 128,40, 127,22, 72,62, 50,45, 49,68, 34,62, 31,32, 27,96, 27,65, 22,36, 18,94, 11,00.

Nagy felbontású tömegspektrum 307,1902 a $C_{16}H_{25}N_3O_3$ képletre, Δ 0,6 mmu.

4. példa

(3R,4R)-1-propoxi-karbonil-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon

23,8 mg (0,59 mmól) kálium-hidrid 5 ml THF-fel készült szuszpenziójához 0 °C-on hozzáadunk 1,6 mg (0,05 mmól) metanolt. Az elegyet kb. 10 percig 0 °C-on keverjük, majd egy csövön keresztül hozzáadjuk 99,4 mg (0,48 mmól) (3R,4R)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon 1,5 ml THF-fel készült oldatát, majd 0,5 ml THF-fel utánaöblítjük. A reakcióelegyet 1 óra hosszat szobahőmérsékleten tartjuk, majd 0 °C-ra lehűtjük, és cseppenként hozzáadunk 73 mg (0,60 mmól) propil-klórformiátot. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük, és 3,5 napig keverjük. Ezután a reakcióelegyet telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal hígítjuk, kloroformmal háromszor extraháljuk, nátrium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük, bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként ammóniával telített 6%-os metanolos kloroformot használunk, így 28,6 mg (43%) (3R,4R)-1-propoxi-karbonil-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinont kapunk olaj formájában.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7,44 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,19 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,92 (dd, J = 7,4 Hz, J = 11,3 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,39 (dd, J = 7,6 Hz, J = 11,1 Hz, 1H), 2,83 (dd, J = 5,1 Hz, J = 16,2 Hz, 1H), 2,64 (dd, J = 9,6 Hz, J = 15,2 Hz, 1H), 2,55–2,43 (m, 2H), 1,79–1,67 (m, 4H), 1,02 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 0,99 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 175,01, 151,82, 138,36, 128,59, 127,42, 68,17, 50,39, 49,61, 34,58, 31,11, 27,76, 22,20, 21,70, 10,73, 9,95.

Nagy felbontású tömegspektrum 293,1740 a $C_{15}H_{23}N_3O_3$ képletre, Δ 0,1 mmu.

5. példa

(3R,4R)-1-(3,3-dimetil)-butoxi-karbonil-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon

A 4. példa szerinti módon 3,3-dimetil-1-butil-klórformiátot használva 17,0 mg (10%) cím szerinti terméket kapunk olaj formájában.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7,45 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,30 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,92 (dd, J = 7,4 Hz, J = 11,3 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,40 (dd, J = 6,5 Hz, J = 11,3 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 6,6 Hz, J = 15,7 Hz, 1H), 2,64 (dd, J = 9,1 Hz, J = 15,7 Hz, 1H), 2,41–2,25 (m, 2H), 1,78–1,69 (m, 2H), 1,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,03 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 174,98, 151,80, 138,35, 128,58, 127,45, 64,43, 50,41, 49,64, 41,51, 34,56, 31,10, 29,47, 29,30, 27,77, 22,22, 10,72.

Nagy felbontású tömegspektrum 335,2213 a $C_{18}H_{29}N_3O_3$ képletre, Δ 0,4 mmu.

6. példa

(3R,4R)-1-benziloxi-karbonil-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon (R = CH_2Ph)

A 4. példa szerinti módon benzil-klórformiátot használva 16,5 mg (8,2%) cím szerinti terméket kapunk olaj formájában.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7,45–7,31 (m, 6H), 6,82 (s, 1H), 5,30 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 7,5 Hz, J = 11,1 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (dd, J = 6,5 Hz, J = 11,2 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 4,9 Hz, J = 15,7 Hz, 1H), 2,62 (dd, J = 8,8 Hz, J = 15,2 Hz, 1H), 2,41–2,25 (m, 2H), 1,78–1,68 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 175,02, 151,59, 138,38, 135,38, 128,75, 128,59, 128,53, 128,45, 127,47, 68,04, 50,35, 49,64, 34,60, 31,10, 27,74, 22,18, 10,73.

Nagy felbontású tömegspektrum 341,1733 a $C_{19}H_{23}N_3O_3$ képletre, Δ 0,6 mmu.

7. példa

(3R,4R)-1-(2-metil-2-propoxi-karbonil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon (R = t-Bu)

A 4. példa szerinti módon 2-(terc-butoxi-karbonil-oxi-imino)-2-fenil-acetonitrilt használva 135,7 mg (87%) cím szerinti terméket kapunk olaj formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,46 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,89 (dd, J = 7,4 Hz, J = 11,0 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,36 (dd, J = 6,6 Hz, J = 11,1 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 5,1 Hz, J = 15,2 Hz, 1H), 2,66 (dd, J = 8,6 Hz, J = 16,2 Hz, 1H), 2,40–2,24 (m, 2H), 1,77–1,68 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,03 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 174,97, 149,48, 138,04, 128,48, 127,08, 82,62, 50,13, 49,45, 34,12, 30,84, 27,52, 27,43, 21,85, 10,49.
 Nagy felbontású tömegspektrum 307,1900 a C₁₆H₂₅N₃O₃ képletre, Δ 0,4 mmu.

8. példa

(3R,4R)-1-(2-propoxi-karbonil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon (R = i-Pro)

A 4. példa szerinti módon 1,0 mól/l-es toluolos izo-propil-klórformiátot használva 36,8 mg (33%) cím szerinti terméket kapunk olaj formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,37 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,03–4,96 (m, 1H), 3,83 (dd, J = 7,4 Hz, J = 11,0 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,30 (dd, J = 6,6 Hz, J = 11,1 Hz, 1H), 2,77 (dd, J = 5,1 Hz, J = 15,4 Hz, 1H), 2,57 (dd, J = 9,2 Hz, J = 15,6 Hz, 1H), 2,33–2,17 (m, 2H), 1,71–1,61 (m, 2H), 1,25 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 175,18, 151,15, 138,33, 128,62, 127,37, 70,67, 50,35, 49,59, 34,46, 31,11, 27,73, 22,12, 21,53, 10,74.

Nagy felbontású tömegspektrum 293,1741 a C₁₅H₂₃N₃O₃ képletre, Δ 0,2 mmu.

9. példa

(3R,4R)-1-(2-trimetil-szilil-1-etoxi-karbonil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon (R = 2-trimetil-szilil-1-etil)

A 4. példa szerinti módon 2-trimetil-szilil-1-etil-klórformiátot használva 21,3 mg (14%) cím szerinti terméket kapunk olaj formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,42 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,87 (dd, J = 8,1 Hz, J = 9,1 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,37 (dd, J = 7,1 Hz, J = 11,1 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 5,6 Hz, J = 15,2 Hz, 1H), 2,61 (dd, J = 10,1 Hz, J = 16,2 Hz, 1H), 2,36–2,23 (m, 2H), 1,75–1,66 (m, 2H), 1,09 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,036 (s, 9H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 175,08, 151,90, 138,37, 128,62, 127,45, 65,23, 50,48, 49,66, 34,52, 31,15, 27,79, 22,25, 17,37, 10,76, 1,91.

Nagy felbontású tömegspektrum 351,1980 a C₁₇H₂₉N₃O₃Si képletre, Δ 0,2 mmu.

10. példa

(3R,4R)-1-oktil-oxi-karbonil-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon (R = n-oktil)

A 4. példa szerinti módon oktil-klórformiátot használva 80,3 mg (46%) cím szerinti terméket kapunk olaj formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,34 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,82 (dd, J = 7,4 Hz, J = 11,1 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,29 (dd, J = 6,6 Hz, J = 11,1 Hz, 1H),

2,74 (dd, J = 5,6 Hz, J = 15,7 Hz, 1H), 2,55 (dd, J = 9,1 Hz, J = 15,7 Hz, 1H), 2,32–2,16 (m, 2H), 1,69–1,55 (m, 4H), 1,33–1,13 (m, 10H), 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,79 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 174,98, 151,68, 138,25, 128,50, 127,29, 66,70, 50,23, 49,51, 34,37, 31,42, 31,03, 28,79, 28,76, 28,20, 27,63, 25,36, 22,24, 22,06, 13,68, 10,62.

Nagy felbontású tömegspektrum 363,2519 a C₂₀H₃₃N₃O₃ képletre, Δ 0,2 mmu.

11. példa

(3R,4R)-1-hexil-oxi-karbonil-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon (R = n-hexil)

A 4. példa szerinti módon hexil-klórformiátot használva 51,4 mg (30%) cím szerinti terméket kapunk olaj formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,48 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,25 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,94 (dd, J = 7,5 Hz, J = 11,0 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,41 (dd, J = 6,5 Hz, J = 11,1 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 5,1 Hz, J = 15,4 Hz, 1H), 2,67 (dd, J = 8,9 Hz, J = 15,2 Hz, 1H), 2,45–2,27 (m, 2H), 1,83–1,67 (m, 4H), 1,47–1,28 (m, 6H), 1,02 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 6,6 Hz, 3H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 174,69, 151,41, 138,04, 128,32, 127,09, 66,75, 50,34, 49,62, 34,48, 31,24, 31,19, 28,34, 27,83, 25,24, 22,32, 22,26, 13,85, 10,90.

Nagy felbontású tömegspektrum 335,2219 a C₁₈H₂₉N₃O₃ képletre, Δ 1,0 mmu.

12. példa

(3R,4R)-1-(4-terc-butil-benziloxi-karbonil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon

A. 329 mg (2,0 mmól) p-terc-butil-benzil-alkohol és 158 mg (2,0 mmól) piridin 10 ml THF-fel készült oldathoz szobahőmérsékleten hozzáadunk 402 mg (2,0 mmól) 4-nitro-fenil-klórformiátot. A reakcióelegyet 17 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert vákuumban lepároljuk, és a maradékot szilikagélén kromatografáljuk, eluálószerként 15% etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk, így 403,5 mg (61%) O-(4-nitro-fenil)-O'-(4-terc-butil-benzil)-karbonátot kapunk fehér szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,27 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,48–7,38 (m, 6H), 5,30 (s, 2H), 1,36 (s, 9H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 155,4, 152,3, 152,1, 145,2, 131,1, 128,5, 125,6, 125,1, 121,6, 70,7, 34,5, 31,1.

Nagy felbontású tömegspektrum 314,1027 a C₁₇H₁₆NO₅ képletre, (M+CH₃), Δ 0,1 mmu.

B) 26 mg (0,65 mmól) kálium-hidrid és 1,6 mg (0,05 mmól) metanol 4 ml THF-fel készült elegyéhez egy csövön keresztül 0 °C-on hozzáadjuk 98 mg (0,47 mmól) (3R,4R)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon 1,5 ml THF-fel készült oldatát, majd 0,5 ml THF-fel utánaöblítjük. A reakcióelegyet 0 °C-on 10 percig, majd szobahőmérsékleten

1,5 óra hosszat keverjük. Ezután a reakcióelegyet 0 °C-ra hűtjük, és egy csövön keresztül hozzáadjuk 207 mg (0,63 mmól) O-(4-nitrofenil)-O'-(4-terc-butil-benzil)-karbonát 1,5 ml THF-fel készült oldatát, és 0,5 ml THF-fel utánaöblítjük. A reakcióelegyet 0 °C-on 10 percig, majd szobahőmérsékleten 18 óra hossz-
 5 szat keverjük. Ezután a reakcióelegyet telített nátrium-hidrogén-karbonáttal hígítjuk, metil-kloriddal háromszor extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük, bepárol-
 10 juk, és a maradékot szilikagélén kromatografáljuk, eluálószerként ammóniával telített 3,5% metanolt tartalmazó kloroformot használunk, így 78,8 mg (42%) (3R,4R)-1-(4-terc-butil-benziloxi-karbonil)-3-etil-4-
 [(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinont kapunk hab formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,42–7,30 (m, 5H), 6,83 (s, 1H), 5,25 (d, J = 11 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 11 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 8,1 Hz, J = 10,1 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,38 (dd, J = 6,6 Hz, J = 10,1 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 4,6 Hz, J = 16,2 Hz, 1H), 2,63 (dd, J = 16,2 Hz, J = 8,6 Hz, 1H), 2,40–2,24 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,29 (s, 9H), 0,99 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 174,99, 151,60, 151,41, 138,22, 132,17, 128,44, 128,29, 127,23, 125,53, 67,75, 50,12, 49,49, 34,32, 34,27, 30,93, 27,56, 21,96, 10,60.

Nagy felbontású tömegspektrum 397,2366 a C₂₃H₃₁N₃O₃ képletre, Δ0,1 mmu.

13. példa

(3R,4R)-1-(2-propil-1-pentoxi-karbonil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon

A) A 12. példa A) lépése szerinti módon 397,5 mg (66%) O-(4-nitro-fenil)-O'-(2-propil-1-pentil)-karbonátot szintetizálunk arany színű olaj formájában 2-propil-pentanolból kiindulva.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,27 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 4,21 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 1,82–1,73 (m, 1H), 1,45–1,29 (m, 8H), 0,93 (t, J = 5,7 Hz, 6H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 155,49, 152,50, 145,12, 125,07, 121,65, 72,10, 36,78, 33,05, 19,66, 14,14.

B) A 12. példa B) lépése szerinti módon 103,0 mg (60%) (3R,4R)-1-(2-propil-1-pentoxi-karbonil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinont szintetizálunk O-(4-nitro-fenil)-O'-(2-propil-1-pentil)-karbonáttól kiindulva.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,46 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,15 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,94 (dd, J = 7,4 Hz, J = 11,0 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,42 (dd, J = 6,4 Hz, J = 11,1 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 5,2 Hz, J = 15,4 Hz, 1H), 2,68 (dd, J = 8,9 Hz, J = 15,3 Hz, 1H), 2,43–2,28 (m, 2H), 1,82–1,69 (m, 3H), 1,43–1,28 (m, 8H), 1,04 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,95–0,90 (m, 6H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 174,58, 151,41, 137,98, 128,27, 127,04, 69,25, 50,23, 49,51, 36,54, 34,43, 33,14, 31,19, 27,77, 22,18, 19,58, 14,16, 10,84.

Nagy felbontású tömegspektrum 363,2537 a C₂₀H₃₃N₃O₃ képletre, Δ 1,5 mmu.

14. példa

(3R,4R)-1-(5-metil-2-hexil-oxi-karbonil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon

A) A 12. példa A) lépése szerinti módon 421,4 mg (75%) O-(4-nitro-fenil)-O'-(5-metil-2-hexil)-karbonátot szintetizálunk olaj formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,25 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 4,89–4,79 (m, 1H), 1,78–1,50 (m, 3H), 1,35 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,31–1,19 (m, 2H), 0,89 (d, J = 7,7 Hz, 6H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 155,59, 152,00, 145,12, 125,16, 121,72, 77,83, 34,14, 33,49, 27,81, 22,40, 19,66.

Nagy felbontású tömegspektrum 282,1334 a C₁₄H₂₀NO₃ képletre, Δ 0,7 mmu.

B) A 12. példa B) lépése szerinti módon 95,2 mg (64%) (3R,4R)-1-(5-metil-2-hexil-oxi-karbonil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinont szintetizálunk O-(4-nitro-fenil)-O'-(5-metil-2-hexil)-karbonáttól kiindulva arany színű olaj formájában a diasztereomerek elegye formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,44 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,97–4,87 (m, 1H), 3,95–3,85 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,41–3,33 (m, 1H), 2,82 (dd, J = 5,3 Hz, J = 15,6 Hz, 1H), 2,63 (dd, J = 8,7 Hz, J = 15,5 Hz, 1H), 2,38–2,24 (m, 2H), 1,77–1,62 (m, 3H), 1,58–1,47 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,25–1,13 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 174,69, 150,81, 150,74, 137,92, 128,27, 126,96, 74,20, 74,15, 50,18, 49,50, 34,39, 34,34, 33,32, 31,14, 27,67, 27,57, 22,25, 22,16, 22,06, 19,67, 10,81.

Nagy felbontású tömegspektrum 349,2359 a C₁₉H₃₁N₃O₃ képletre, Δ 0,6 mmu.

15. példa

(3R,4R)-1-(4-metil-1-pentil-oxi-karbonil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon

A) O-(4-nitro-fenil)-O'-(4-metil-1-pentil)-karbonátot szintetizálunk a C módszerrel, azzal az eltéréssel, hogy 4-nitro-fenil-klórformiátot adunk 0 °C-on 4-metil-1-pentanol, piridin és THF elegyéhez, és az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten tartjuk.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,31 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 4,32 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 1,85–1,74 (m, 2H), 1,67–1,56 (m, 1H), 1,38–1,30 (m, 2H), 0,96 (d, J = 7,7 Hz, 6H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 155,49, 152,44, 145,18, 125,62, 121,71, 69,82, 34,52, 27,59, 26,31, 22,33.

Nagy felbontású tömegspektrum 268,1168 a C₁₃H₁₈NO₃ képletre, (MH⁺), Δ 1,7 mmu.

B) A 12. példa B) lépése szerinti módon 71,7 mg (3R,4R)-1-(4-metil-1-pentil-oxi-karbonil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinont szintetizálunk O-(4-nitro-fenil)-O'-(4-metil-1-pentil)-karbonáttól olaj formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,43 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,21 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,91 (dd, J = 7,4 Hz, J = 11,2 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,39 (dd, J = 6,5 Hz, J = 11,2 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 4,9 Hz, J = 15,2 Hz,

1H), 2,64 (dd, J = 9,2 Hz, J = 15,2 Hz, 1H), 2,41–2,26 (m, 2H), 1,80–1,63 (m, 4H), 1,61–1,51 (m, 1H), 1,31–1,20 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 174,68, 151,36, 137,99, 128,29, 127,02, 66,96, 50,29, 49,58, 34,51, 34,42, 31,21, 27,78, 27,48, 26,26, 22,28, 22,21, 10,87.

Nagy felbontású tömegspektrum 335,2198 a C₁₈H₂₉N₃O₃ képletre, Δ 1,1 mmu.

16. példa

(3R,4R)-1-(4-metil-benziloxi-karbonil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon

A) A 12. példa A) lépése szerinti módon 548 mg (89%) O-(4-nitro-fenil)-O'-(4-metil-benzil)-karbonátot szintetizálunk fehér szilárd termék formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,26 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,38–7,31 (m, 4H), 7,23 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 2,36 (s, 3H).

B) 71,3 mg (47%) (3R,4R)-1-(4-metil-benziloxi-karbonil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinont szintetizálunk a 12. példa B) lépése szerinti módon O-(4-nitro-fenil)-O'-(4-metil-benzil)-karbonát felhasználásával.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,41 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,25 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 7,4 Hz, J = 11,3 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,38 (dd, J = 6,5 Hz, J = 11,1 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 5,4 Hz, J = 15,4 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,32–2,24 (m, 2H), 1,75–1,66 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 174,65, 151,08, 138,16, 137,96, 131,94, 129,06, 128,38, 128,22, 126,99, 67,84, 50,17, 49,56, 34,39, 31,15, 27,70, 22,12, 21,02, 10,81.

Nagy felbontású tömegspektrum 355,1883 a C₂₀H₂₅N₃O₃ képletre, Δ 1,3 mmu.

17. példa

(3R,4R)-1-(2,5-dimetoxi-benziloxi-karbonil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon

A) 518 mg (78%) O-(4-nitro-fenil)-O'-(2,5-dimetoxi-benzil)-karbonátot szintetizálunk a 12. példa A) lépése szerinti módon halványzöld szilárd termék formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,27 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,93–6,85 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 155,49, 153,26, 152,32, 151,70, 145,13, 125,11, 123,22, 121,65, 116,07, 114,59, 111,51, 66,36, 55,89, 55,62.

Nagy felbontású tömegspektrum 333,0845 a C₁₆H₁₅NO₇ képletre, Δ 0,4 mmu.

B) 73,8 mg (44%) (3R,4R)-1-(2,5-dimetoxi-benziloxi-karbonil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinont szintetizálunk a 12. példa B) lépése szerinti módon O-(4-nitro-fenil)-O'-(2,5-dimetoxi-benzil)-karbonát felhasználásával.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,41 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,82–6,81 (m, 3H), 5,32 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 7,4 Hz, J = 11,1 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,41 (dd, J = 6,3 Hz, J = 11,0 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 10,9 Hz, J = 15,5 Hz, 1H), 2,63 (dd, J = 9,0 Hz, J = 15,4 Hz, 1H), 2,39–2,26 (m, 2H), 1,78–1,67 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 174,66, 153,29, 151,16, 137,99, 128,30, 127,04, 124,40, 115,05, 113,77, 111,31, 63,40, 55,85, 55,58, 50,29, 49,61, 34,46, 31,19, 27,80, 22,25, 10,88.

Nagy felbontású tömegspektrum 401,1966 a C₂₁H₂₇N₃O₅ képletre, Δ 1,5 mmu.

18. példa

(3R,4R)-1-oktadecil-oxi-karbonil-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon

A) 483 mg (55%) O-(4-nitro-fenil)-O'-(oktadecil)-karbonátot szintetizálunk a 12. példa A) lépése szerinti módon fehér szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,26 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,75 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,47–1,21 (m, 30H), 0,88 (t, J = 6,3 Hz, 3H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 155,49, 152,38, 145,13, 125,08, 121,61, 69,49, 31,83, 29,62, 29,59, 29,47, 29,39, 29,29, 29,09, 28,39, 25,54, 22,60, 13,99.

Nagy felbontású tömegspektrum 436,3068 a C₂₅H₄₂NO₃ képletre, (MH⁺), Δ 0,5 mmu.

B) 107,6 mg (50%) (3R,4R)-1-oktadecil-oxi-karbonil-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinont szintetizálunk a 12. példa B) lépése szerinti módon O-(4-nitro-fenil)-O'-(oktadecil)-karbonát felhasználásával.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,42 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,21 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,91 (dd, J = 8,2 Hz, J = 11,8 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,38 (dd, J = 6,6 Hz, J = 11,1 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 5,1 Hz, J = 15,3 Hz, 1H), 2,63 (dd, J = 8,7 Hz, J = 15,4 Hz, 1H), 2,47–2,31 (m, 2H), 1,85–1,70 (m, 4H), 1,52–1,23 (m, 30H), 1,01 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 6,6 Hz, 3H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 174,62, 151,36, 137,98, 128,27, 127,06, 66,70, 50,27, 49,57, 34,44, 31,73, 31,18, 29,50, 29,39, 29,28, 29,17, 29,01, 28,36, 27,77, 25,54, 22,50, 22,20, 13,95, 10,85.

Nagy felbontású tömegspektrum 503,4095 a C₃₀H₅₃N₃O₃ képletre, Δ 0,8 mmu.

19. példa

(3R,4R)-1-exo-norbornil-oxi-karbonil-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon

A) 425,9 mg (75%) O-(4-nitro-fenil)-O'-(exo-norbornil)-karbonátot szintetizálunk a 12. példa A) lépése szerinti módon fehér szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,28 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 4,72–4,67 (m, 1H), 2,52–2,48 (m, 1H), 2,40–2,34 (m, 1H), 1,89–1,80 (m, 1H), 1,67–1,09 (m, 7H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 155,46, 151,68, 144,97, 124,99, 121,57, 82,83, 41,25, 38,98, 35,17, 34,96, 27,72, 23,75.

B) 98,1 mg (55%) (3R,4R)-1-exo-norbornil-oxi-karbonil-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinont szintetizálunk a 12. példa B) lépése szerinti módon O-(4-nitro-fenil)-O'-(exo-norbornil)-karbonát felhasználásával olaj formájában, amely a diasztereomerek elegye.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,43 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,72–4,66 (m, 1H), 3,88 (dd, J = 6,4 Hz, J = 11,1 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,35 (dd, J = 6,4 Hz, J = 11,1 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 5,1 Hz, J = 15,4 Hz, 1H), 2,62 (dd, J = 8,8 Hz, J = 15,2 Hz, 1H), 2,42–2,33 (m, 3H), 1,80–1,67 (m, 3H), 1,63–1,47 (m, 4H), 1,22–1,09 (m, 4H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 174,61, 150,75, 137,95, 128,95, 126,97, 79,84, 50,24, 49,48, 41,18, 41,15, 39,12, 39,04, 35,11, 35,05, 34,36, 31,16, 27,82, 27,73, 23,76, 22,12, 10,85.

Nagy felbontású tömegspektrum 345,2043 a C₁₉H₂₇N₃O₃ képletre, Δ 0,9 mmu.

20. példa

(3R,4R)-1-endo-norbornil-oxi-karbonil-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon

A) 487,6 mg (86%) O-(4-nitro-fenil)-O'-(endo-norbornil)-karbonátot szintetizálunk a 12. példa A) lépése szerinti módon fehér szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,27 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,07–4,99 (m, 1H), 2,64–2,59 (m, 1H), 2,30–2,26 (m, 1H), 2,15–2,02 (m, 1H), 1,89–1,79 (m, 1H), 1,67–1,58 (m, 1H), 1,52–1,33 (m, 4H), 1,22–1,14 (m, 1H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 155,79, 152,42, 145,32, 125,24, 121,80, 80,90, 39,97, 37,00, 36,26, 36,15, 28,83, 20,47.

B. 81,8 mg (76%) (3R,4R)-1-endo-norbornil-oxi-karbonil-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinont szintetizálunk a 12. példa B) lépése szerinti módon O-(4-nitro-fenil)-O'-(endo-norbornil)-karbonát felhasználásával olaj formájában, amely a diasztereomerek elegye.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,46 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,07–5,01 (m, 1H), 3,97–3,86 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,45–3,37 (m, 1H), 2,85 (dd, J = 5,4 Hz, J = 15,6 Hz, 1H), 2,69 (dd, J = 9,3 Hz, J = 15,3 Hz, 1H), 2,56 (bs, 1H), 2,44–2,23 (m, 3H), 2,11–2,01 (m, 1H), 1,89–1,72 (m, 3H), 1,65–1,54 (m, 1H), 1,48–1,31 (m, 4H), 1,15–1,06 (m, 1H), 1,04 (t, J = 7,8 Hz, 3H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 174,59, 151,26, 137,99, 128,30, 127,04, 78,03, 50,28, 49,49, 40,09, 37,03, 36,73, 36,66, 36,25, 34,44, 34,40, 31,20, 29,05, 27,79, 22,16, 20,96, 10,90, 10,86.

Nagy felbontású tömegspektrum 345,2058 a C₁₆H₂₇N₃O₃ képletre, Δ 0,6 mmu.

21. példa

(3R,4R)-1-(5-izopropoxi-karbonil-1-pentil-oxi-karbonil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon

A) 1,14 g (10,0 mmól) ε-kaprolakton 5 ml vízzel készült oldatához 0 °C-on hozzáadunk 12,5 ml 1 mól/l-es nátrium-hidroxid-oldatot (12,5 mmól). A reakcióelegyet 1 óra hosszat 0 °C-on keverjük, majd 18 óra hosszat szobahőmérsékleten tartjuk. Ezután az elegyhez hozzáadunk 2,5 ml 1 mól/l-es sósavat (2,5 mmól), és a reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban bepároljuk, és foszfor-pentoxidon 133 Pa nyomáson 4 napig szárítjuk. Ezután 60 °C-on hozzáadunk 35 ml etanol, az elegyet celiten át megsűrjük, és a csapadékot etanolal mossuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk, a maradékhoz hozzáadunk 70 ml DMF-et és 1,20 g (9,76 mmól) 2-bróm-propánt, és az elegyet 24 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. Ezután etil-acetátot adunk hozzá, az elegyet vízzel, víz és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat 10 : 1 térfogatarányú elegyével, majd ismét vízzel mossuk, majd nátrium-szulfáton megsűrítjük, leszűrjük, bepároljuk, így 201 mg olajat kapunk. Az olajat feloldjuk 5 ml THF-ben és 0 °C-on egy adagban hozzáadunk 137 mg (1,53 mmól) piridint és 237,5 mg (1,18 mmól) 4-nitro-fenil-klórformiátot. A reakcióelegyet 17 óra hosszat szobahőmérsékleten melegítjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélén kromatografáljuk, eluálószerként 25% etil-acetátot tartalmazó hexánt alkalmazunk, így 157,3 mg (4,6%) O-(4-nitro-fenil)-O'-(5-izopropoxi-karbonil-1-pentil)-karbonátot kapunk olaj formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,30–8,26 (m, 2H), 7,41–7,38 (m, 2H), 5,08–4,95 (m, 1H), 4,31 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,32 (t, J = 8 Hz, 2H), 1,85–1,65 (m, 4H), 1,54–1,45 (m, 2H), 1,23 (d, J = 7 Hz, 6H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 173,08, 155,72, 152,61, 145,42, 125,26, 121,80, 69,06, 67,31, 34,04, 27,85, 24,81, 24,13, 21,45.

B) 86,4 mg (65%) (3R,4R)-1-(5-izopropoxi-karbonil-1-pentil-oxi-karbonil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinont szintetizálunk a 12. példa B) lépése szerinti módon O-(4-nitro-fenil)-O'-(5-izopropoxi-karbonil-1-pentil)-karbonát felhasználásával, aranyszínű olaj formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,42 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,03–4,93 (m, 1H), 4,25–4,20 (m, 2H), 3,90 (dd, J = 7,4 Hz, J = 11,2 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,38 (dd, J = 6,5 Hz, J = 11,1 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 5,1 Hz, J = 15,9 Hz, 1H), 2,64 (dd, J = 9,0 Hz, J = 15,3 Hz, 1H), 2,41–2,28 (m, 2H), 1,22 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,01 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 174,59, 172,79, 151,29, 137,96, 128,26, 126,98, 67,24, 66,28, 50,22, 49,54, 34,40, 34,20, 31,17, 28,04, 27,71, 25,06, 24,32, 22,15, 21,62, 10,80.

Nagy felbontású tömegspektrum 407,2407 a C₂₁H₃₃N₃O₅ képletre, Δ 1,3 mmu.

22. példa

(3R,4R)-1-(1-metoxi-karbonil-1-pentil-karbonil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon

A) 79,2 mg (0,60 mmól) DL-2-hidroxi-kapronsav 5 ml diklór-metánnal készült oldatához 0 °C-on cseppenként adagolunk dietil-éteres diazometánt, amíg a sárga szín megmarad (kb. 4 ml). Az elegyet 0 °C-on 45 percig keverjük, majd az oldaton 5 percig argont buborékoltatunk át. Az elegyet ezután vákuumban bepároljuk, és a maradékot 5 ml THF és 71 mg (0,90 mmól) piridin elegyében feloldjuk. Ezután az elegyet 0 °C-ra hűtjük, és egy részletben hozzáadunk 122,4 mg (0,61 mmól) 4-nitro-fenil-klórformiátot, és a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 18 óra hosszat keverjük. Ezután a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot szilikagélén kromatografáljuk, eluálószerként 10% etil-acetátot tartalmazó hexánt alkalmazunk, így 140,0 mg (75%) O-(4-nitro-fenil)-O'-(1-metoxi-karbonil-1-pentil)-karbonátot kapunk olaj formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,31–8,28 (m, 2H), 7,45–7,42 (m, 2H), 5,06 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,02–1,92 (m, 2H), 1,52–1,32 (m, 4H), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 170,00, 155,56, 152,27, 145,62, 125,34, 121,77, 76,45, 52,37, 30,41, 26,68, 21,84, 13,38.

B) 46,2 mg (40%) (3R,4R)-1-(1-metoxi-karbonil-1-pentil-oxi-karbonil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinont szintetizálunk a 12. példa B) lépése szerinti módon O-(4-nitro-fenil)-O'-(1-metoxi-karbonil-1-pentil)-karbonát felhasználásával, aranyszínű olaj formájában, amely a diasztereomerek elegye.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,43 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,05 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,01–3,87 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,51–3,36 (m, 1H), 2,90–2,81 (m, 1H), 2,72–2,63 (m, 1H), 2,43–2,28 (m, 2H), 1,91–1,84 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 174,71, 170,31, 150,64, 138,08, 128,32, 128,25, 127,15, 73,94, 52,29, 50,23, 50,16, 49,56, 34,67, 31,28, 30,54, 27,79, 27,07, 27,02, 22,27, 22,13, 22,03, 13,70, 10,96, 10,91.

Nagy felbontású tömegspektrum 379,2096 a C₁₉H₂₉N₃O₅ képletre, Δ 1,1 mmu.

23. példa

(3R,4R)-1-[5-(2,5-dimetoxi-benziloxi-karbonil)-1-pentil-oxi-karbonil]-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon

A) 121,6 mg (64%) O-(4-nitro-fenil)-O'-[5-(2,5-dimetoxi-benziloxi-karbonil)-1-pentil]-karbonátot szintetizálunk a 12. példa A) lépése szerinti módon sárga olaj formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,27 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,29 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,42 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,83–1,69 (m, 4H), 1,55–1,43 (m, 2H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 173,48, 155,71, 153,59, 152,62, 151,71, 145,42, 125,38, 125,28, 121,81, 115,64, 113,53, 111,52, 69,06, 61,33, 55,78, 55,47, 33,73, 27,86, 24,85, 24,13.

5 B) 28,5 mg (28%) (3R,4R)-1-[5-(2,5-dimetoxi-benziloxi-karbonil)-1-pentil]-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinont szintetizálunk a 12. példa B) lépése szerinti módon O-(4-nitro-fenil)-O'-[5-(2,5-dimetoxi-benziloxi-karbonil)-1-pentil]-karbonát felhasználásával olaj formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,43 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,823 (s, 1H), 6,818 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,22 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,90 (dd, J = 7,4 Hz, J = 11,1 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,38 (dd, J = 6,5 Hz, J = 11,2 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 6,4 Hz, J = 15,3 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 9,0 Hz, J = 15,4 Hz, 1H), 2,45–2,24 (m, 4H), 1,77–1,65 (m, 6H), 1,48–1,37 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

20 ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 175,05, 173,61, 153,68, 151,83, 151,77, 138,35, 128,58, 127,42, 125,54, 115,70, 113,72, 111,64, 66,41, 61,37, 55,93, 55,63, 50,34, 49,61, 34,49, 33,89, 31,12, 28,01, 27,74, 25,07, 24,27, 22,18, 10,74.

25 Nagy felbontású tömegspektrum 516,2704 a C₂₇H₃₈N₃O₇ képletre, Δ 0,6 mmu.

24. példa

(3R,4R)-1-(2-hidroxi-1-hexil-oxi-karbonil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon

30 A) 365,5 mg (83%) O-(4-nitro-fenil)-O'-[2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirani-2-oxi)-1-hexil]-karbonátot szintetizálunk a 12. példa A) lépése szerinti módon olaj formájában.

35 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,31–8,26 (m, 2H), 7,44–7,37 (m, 2H), 4,83–4,79 (m, 1H), 4,43 (dd, J = 3 Hz, J = 12 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 7 Hz, J = 12 Hz, 1H), 4,01–3,87 (m, 2H), 3,57–3,45 (m, 1H), 1,88–1,30 (m, 12H), 0,95 (t, J = 8 Hz, 3H).

40 ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 155,82, 152,83, 145,64, 125,46, 121,91, 97,84, 73,39, 70,35, 62,62, 31,75, 30,64, 27,36, 24,19, 22,46, 19,34, 13,69.

B) 144,2 mg (83%) (3R,4R)-1-[2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirani-2-oxi)-1-hexil-oxi-karbonil]-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinont szintetizálunk a 12. példa B) lépése szerinti módon O-(4-nitro-fenil)-O'-[2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirani-2-oxi)-1-hexil]-karbonát felhasználásával olaj formájában a diasztereomerek elegye formájában.

50 120,0 mg (0,28 mmól) (3R,4R)-1-[2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirani-2-oxi)-1-hexil-oxi-karbonil]-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon 10 ml diklór-metánnal készült oldatához szobahőmérsékleten hozzáadunk 1,98 g (61,7 mmól) metanolt és 74,8 mg (0,39 mmól) p-toluol-szulfonsav-monohidrátot, és az elegyet 3 napig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet bepároljuk, és a maradékot diklór-metán és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk.

60 A vizes fázist diklór-metánnal háromszor extraháljuk, az egyesített szerves frakciókat nátrium-szulfáton megszá-

rítjuk, leszűrjük, bepároljuk, és a maradékot szilikagélén kromatografáljuk, eluálószerként ammóniával telített 4% metanolt tartalmazó kloroformot használunk, így 70,7 mg (63%) (3R,4R)-1-(2-hidroxi-1-hexil-oxi-karbonil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinont kapunk olaj formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,42 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,29–4,20 (m, 1H), 4,09–4,03 (m, 1H), 3,93–3,84 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,39 (dd, J = 6,6 Hz, J = 11,0 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 5,3 Hz, J = 15,6 Hz, 1H), 2,64 (dd, J = 8,9 Hz, J = 15,3 Hz, 1H), 2,41–2,25 (m, 2H), 1,78–1,67 (m, 2H), 1,51–1,30 (m, 7H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,89 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 175,17, 151,83, 138,27, 128,46, 127,19, 70,78, 70,73, 68,94, 50,26, 49,46, 34,41, 32,49, 31,08, 27,55, 27,21, 22,26, 22,03, 13,61, 10,63.

Nagy felbontású tömegspektrum 351,2168 a C₁₈H₂₉N₃O₄ képletre, Δ 1,0 mmu.

25. példa

(3R,4R)-1-(2-pivaloil-1-hexil-oxi-karbonil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon 21,7 mg (0,062 mmól) (3R,4R)-1-(2-hidroxi-1-hexil-oxi-karbonil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon és 9,4 mg (0,093 mmól) 2 ml diklór-metánnal készült oldatához 0 °C-on hozzáadunk 10,8 mg (0,089 mmól) trimetil-acetil-kloridot, és az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük, és 18 óra hosszat keverjük. Ezután a reakcióelegyet telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal hígítjuk, diklór-metánnal háromszor extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat megszáritjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélén kromatografáljuk, eluálószerként ammóniával telített 2% metanolt tartalmazó kloroformot használunk, így 8,4 mg (3R,4R)-1-(2-pivaloil-1-hexil-oxi-karbonil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinont kapunk olaj formájában (31%), diaszte-reomer elegy formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,43 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,17–5,08 (m, 1H), 4,46–4,29 (m, 1H), 4,17–4,03 (m, 1H), 3,92–3,84 (m, 1H), 2,68–2,58 (m, 1H), 2,38–2,23 (m, 2H), 1,79–1,65 (m, 2H), 1,63–1,54 (m, 2H), 1,38–1,26 (m, 4H), 1,18 (s, 9H), 0,99 (m, 3H), 0,89 (m, 3H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 178,42, 178,36, 174,95, 174,89, 151,44, 151,31, 138,40, 128,60, 128,55, 127,49, 74,45, 70,85, 70,73, 67,21, 67,13, 64,45, 50,41, 50,30, 49,60, 38,66, 34,55, 31,16, 30,03, 27,84, 26,90, 22,31, 22,24, 22,14, 13,63, 10,76.

Nagy felbontású tömegspektrum 435,2724 a C₂₃H₃₇N₃O₅ képletre, Δ 0,9 mmu.

26. példa

(3R,4R)-1-(1-acetoxi-1-etoxi-karbonil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon és (3R,4R)-1-acetil-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon 76 mg (0,75 mmól) diizopropil-amin 2,0 ml THF-

fel készült oldatához 0 °C-on hozzáadunk 300 ml 2,5 mól/l-es hexános n-butil-lítium-oldatot. Az oldatot 12 percig 0 °C-on keverjük, majd hozzáadjuk 148,0 mg (0,71 mmól) (3R,4R)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon 2,0 ml THF-fel készült oldatát egy csövön keresztül, majd 1,0 ml THF-fel utánaöblítjük, és az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük. Másfél óra múlva egy csövön keresztül hozzáadjuk 202,3 mg (0,75 mmól) O-(4-nitro-fenil)-O'-(1-acetoxi-1-etil)-karbonát [Alexander, J., Cargill, R., Michelson, S. R., Schwam, H. Journal of Medicinal/Chemistry, 31, (1988), 318–322.] 1,5 ml THF-fel készült oldatát, majd 0,5 ml THF-fel utánaöblítjük, és a reakcióelegyet 18 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet víz és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat 20 : 1 térfogatarányú elegyével hígítjuk, kloroformmal háromszor extraháljuk, az egyesített szerves extraktumokat nátrium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük, bepároljuk, és a maradékot szilikagélén kromatografáljuk, eluálószerként ammóniával telített 3%-os metanolos kloroformot használunk, így (3R,4R)-1-(1-acetoxi-1-etoxi-karbonil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon és (3R,4R)-1-acetil-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon 23,6 mg 3 : 1 arányú elegyét kapjuk sárga olaj formájában (10%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,49 (s, 1H), 6,94 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,25H), 6,89 (s, 1H), 4,04–3,90 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,46–3,37 (m, 1H), 2,93–2,82 (m, 1H), 2,74–2,64 (m, 1H), 2,57 (s, 0,75H), 2,45–2,29 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,82–1,72 (m, 2H), 1,59 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 174,65, 174,59, 171,12, 168,89, 149,23, 138,18, 128,28, 127,31, 127,19, 126,97, 90,27, 50,90, 50,36, 50,29, 49,57, 48,58, 34,64, 34,27, 31,33, 27,86, 27,80, 24,95, 22,27, 22,22, 20,81, 19,63, 19,50, 11,11, 10,95.

Nagy felbontású tömegspektrum 337,1639 a C₁₆H₂₃N₃O₅ képletre, Δ 0,1 mmu.

27. példa

(3R,4R)-1-[4-(4-metoxi-fenil)-butil-oxi-karbonil]-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon A) 162,7 mg (94%) O-(4-nitro-fenil)-O'-[4-(4-metoxi-fenil)-butil]-karbonátot szintetizálunk a 12. példa A) lépése szerinti módon fehér, szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,22 (dd, J = 2,2 Hz, J = 7,0 Hz, 2H), 7,37–7,32 (m, 4H), 6,90 (dd, J = 2,0 Hz, J = 6,7 Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,96 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,81–1,71 (m, 2H), 1,55–1,42 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 160,1, 155,8, 152,7, 145,5, 130,8, 126,2, 125,3, 121,9, 114,7, 70,9, 67,6, 31,0, 19,0, 13,5.

Nagy felbontású tömegspektrum 345,1210 a C₁₈H₁₉NO₆ képletre, Δ 0,2 mmu.

B) 77 mg (0,37 mmól) (3R,4R)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon 7,0 ml THF-fel

készült oldatához szobahőmérsékleten hozzáadunk 18 mg (0,45 mmól) kálium-hidridet és 1,2 mg (0,04 mmól) metanolt. A reakcióelegyet 1 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd 0 °C-ra hűtjük, és cseppenként hozzáadjuk 141 mg (0,41 mmól) O-(4-nitro-fenil)-O'-[4-(4-metoxi-fenil)-butil]-karbonát 3,0 ml THF-fel készült oldatát. A reakcióelegyet 1 óra hosszat 0 °C-on tartjuk, majd 18,5 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet 10%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal hígítjuk, etil-acetáttal kétszer extraháljuk, nátrium-szulfáton megszáritjuk, le-szűrjük, bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként ammóniával telített 5%-os metanolos kloroformot használunk, így 105,5 mg (69%) (3R,4R)-1-[4-(4-metoxi-fenil)-butil-oxi-karbonil]-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinont kapunk majdnem színtelen olaj formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,42 (s, 1H), 7,11–7,07 (m, 2H), 6,85–6,80 (m, 3H), 4,25–4,19 (m, 2H), 3,89 (dd, J = 7,4 Hz, J = 11,1 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 5,3 Hz, J = 15,5 Hz, 1H), 2,67–2,57 (m, 3H), 2,36–2,24 (m, 2H), 1,77–1,64 (m, 4H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 174,9, 158, 151,7, 138,3, 134,0, 129,3, 128,5, 127,3, 113,8, 66,4, 55,0, 50,2, 49,5, 34,4, 34,1, 31,0, 27,7, 27,6, 27,3, 22,1, 10,7.

Nagy felbontású tömegspektrum 413,2299 a C₂₃H₃₁N₃O₄ képletre, Δ 1,6 mmu.

28. példa

(3R,4R)-1-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propoxi-karbonil]-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon

A) 162,3 mg (90%) O-(4-nitro-fenil)-O'-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil]-karbonátot szintetizálunk a 12. példa A) lépése szerinti módon közel fehér színű szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,25 (s, J = 9,1 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,72 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,11–2,06 (m, 2H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 155,6, 152,5, 149, 147,5, 145,3, 135,1, 125,1, 121,6, 120,1, 111,6, 111,2, 68,4, 55,5, 55,4, 30,9, 29,7.

Nagy felbontású tömegspektrum 379,1496 a C₁₈H₂₃N₂O₇ (M-NH₄)⁺ képletre, Δ 0,9 mmu.

B) 53,1 mg (41%) (3R,4R)-1-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propoxi-karbonil]-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinont szintetizálunk a 27. példa B) lépése szerinti módon O-(4-nitro-fenil)-O'-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil]-karbonát felhasználásával sárga olaj formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,47 (s, 1H), 6,83–6,72 (m, 4H), 4,25 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,89–3,85 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,33 (dd, J = 6,6 Hz, J = 11,1 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 5,1 Hz, J = 15,4 Hz, 1H), 2,68 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,64–2,56 (m, 1H), 2,36–2,26 (m, 2H), 2,05–2,0 (m, 2H), 1,75–1,70 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): 174,9, 151,6, 149, 147,4,

138,2, 133,6, 128,5, 127,2, 120,3, 111,71, 111,68, 111,28, 65,8, 55,7, 55,6, 50,2, 49,5, 34,3, 31,3, 31,0, 29,8, 27,6, 22, 10,6.

Nagy felbontású tömegspektrum 430,2326 a C₂₃H₃₂N₃O₅ képletre, Δ 1,6 mmu.

A találmány szerinti eljárással állíthatók elő még a következő vegyületek:

A vegyület száma: 191 504

R = 4-etil-benzil

¹H-NMR δ (ppm): 7,39–7,18 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 5,24 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 7,4 Hz, J₂ = 11,1 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,37 (dd, J = 6,6 Hz, J₂ = 11,1 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 5,1 Hz, J₂ = 15,4 Hz, 1H), 2,68–2,57 (m, 3H), 2,37–2,23 (m, 2H), 1,76–1,66 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

¹³CNMR δ (ppm): 174,95, 151,38, 144,72, 138,19, 132,42, 128,58, 128,43, 128,08, 127,21, 67,82, 50,10, 49,47, 34,34, 30,95, 28,21, 27,53, 21,95, 15,08, 10,56.

Tömegspektrum a C₂₁H₂₇N₃O₃ képletre 369,2046 (M⁺).

A vegyület száma: 191 517

R = 4-klór-benzil

¹H-NMR δ (ppm): 7,41–7,30 (m, 5H), 6,81 (s, 1H), 5,24 (d, J = 12,6 Hz, 3H), 5,18 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 7,4 Hz, J₂ = 11,0 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,38 (dd, J = 6,7 Hz, J₂ = 11,1 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 5,3 Hz, J₂ = 15,5 Hz, 1H), 2,63 (dd, J = 9,0 Hz, J₂ = 15,3 Hz, 1H), 2,39–2,25 (m, 2H), 1,76–1,67 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

¹³CNMR δ (ppm): 174,52, 150,97, 137,95, 134,02, 133,47, 129,46, 128,51, 128,12, 126,96, 66,96, 50,11, 49,50, 34,40, 31,10, 27,59, 22,04, 10,74.

Tömegspektrum a C₁₉H₂₂N₃O₃Cl képletre 375,1352 (M⁺).

A vegyület száma: 191 686–A

R = 2-metil-benzil

¹H-NMR δ (ppm): 7,43–7,42 (m, 2H), 7,27–7,18 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 5,31 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 7,4 Hz, 11,0 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,39 (dd, J = 6,4 Hz, 11,0 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 5,2 Hz, 15,4 Hz, 1H), 2,62 (dd, J = 8,9 Hz, 15,4 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,35–2,25 (m, 2H), 1,78–1,68 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

¹³CNMR δ (ppm): 174,9, 151,4, 138,2, 137,1, 133,2, 130,4, 129,4, 128,7, 128,4, 127,6, 126,1, 66,4, 50,1, 49,5, 34,3, 31,0, 27,6, 22,0, 18,6, 10,6.

m/z = 355 (M⁺).

A vegyület száma: 191 687–A

R = 2,3-dimetil-benzil

¹H-NMR δ (ppm): 7,41 (s, 1H), 7,29–7,26 (m, 1H), 7,17–7,07 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,31 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 7,5 Hz, 11,0 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,38 (dd, J = 7,5 Hz, 11,0 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 4,9 Hz, 15,6 Hz, 1H), 2,62 (dd, J = 8,8 Hz, 15,6 Hz, 1H), 2,38–2,24 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,76–1,67 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

¹³CNMR δ (ppm): 175,0, 151,4, 138,3, 137,2, 135,8, 133,1, 130,5, 128,5, 127,6, 127,3, 125,6, 67,0, 50,2, 49,5, 34,3, 31,0, 27,6, 22,0, 20,0, 14,6, 10,6.

A vegyület száma: 191 688-A

R = 3-metil-benzil

¹H-NMR δ (ppm): 7,42 (s, 1H), 7,27-7,14 (m, 4H), 6,83 (s, 1H), 5,26 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 7,4 Hz, 11,1 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (dd, J = 6,5 Hz, 11,0 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 5,1 Hz, 15,4 Hz, 1H), 2,62 (dd, J = 9,0 Hz, 15,4 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,34-2,24 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

¹³CNMR δ (ppm): 174,9, 151,2, 138,15, 138,07, 135,0, 129,1, 129,0, 128,4, 128,3, 127,1, 125,3, 67,7, 49,9, 49,4, 34,2, 30,8, 27,4, 21,8, 20,8, 10,4.

A vegyület száma: 191 689-A

R = 2,4-dimetil-benzil

¹H-NMR δ (ppm): 7,41 (s, 1H), 7,30 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,02-7,00 (m, 2H), 6,82 (s, 2H), 5,27 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 7,4 Hz, 11,2 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,37 (dd, J = 6,4 Hz, 11,2 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 5,1 Hz, 15,4 Hz, 1H), 2,61 (dd, J = 8,9 Hz, 15,5 Hz, 1H), 2,37-2,24 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

¹³CNMR δ (ppm): 174,7, 151,1, 138,4, 138,0, 136,9, 131,0, 130,0, 129,5, 128,2, 126,9, 126,4, 66,0, 49,8, 49,2, 34,0, 30,7, 27,2, 21,7, 20,5, 18,3, 10,3.

A vegyület száma: 191 690-A

R = 4-(trifluor-metil)-benzil

¹H-NMR δ (ppm): 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,35 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 5,30 (dd, J = 12,9 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 7,4 Hz, 11,1 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,41 (dd, J = 6,7 Hz, 11,1 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 4,8 Hz, 15,6 Hz, 1H), 2,64 (dd, J = 8,9 Hz, 15,1 Hz, 1H), 2,42-2,28 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

A vegyület száma: 191 691-A

R = 1-naftil-metil

¹H-NMR δ (ppm): 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,61-7,45 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,78-5,69 (m, 2H), 3,89 (dd, J = 7,3 Hz, 11,2 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,36 (dd, J = 6,5 Hz, 11,4 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 5,1 Hz, 15,4 Hz, 1H), 2,58 (dd, J = 8,8 Hz, 15,5 Hz, 1H), 2,36-2,23 (m, 2H), 1,72-1,67 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 1H).

¹³CNMR δ (ppm): 175,1, 151,3, 138,2, 133,7, 131,5, 130,7, 129,5, 128,8, 128,4, 127,8, 127,3, 126,7, 126,0, 125,4, 123,4, 66,2, 50,1, 49,5, 34,4, 31,0, 27,6, 22,0, 10,6.

A vegyület száma: 191 221

R = 4-(4-metoxi-fenil)-n-butil

¹H-NMR δ (ppm): 7,42 (s, 1H), 7,07-7,11 (m, 2H), 6,80-6,85 (m, 3H), 4,19-4,25 (m, 2H), 3,89 (dd, J = 7,38 Hz, 11,10 Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,37 (dd, J = 6,52 Hz, 11,10 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 5,34 Hz, 15,40 Hz, 1H), 2,57-2,60 (m, 3H), 2,24-

2,36 (m, 2H), 1,64-1,77 (m, 4H), 1,01 (t, J = 9,44 Hz, 3H).

¹³CNMR δ (ppm): 174,9, 158,0, 151,7, 138,3, 134,0, 129,3, 128,5, 127,3, 113,8, 66,4, 55,0, 50,2, 49,5, 34,4, 34,1, 31,0, 27,7, 27,6, 27,3, 22,1, 10,7.

A vegyület száma: 191 205

R = 3-(3H-dimetoxi-fenil)-propil

¹H-NMR δ (ppm): 7,43 (s, 1H), 6,72-6,83 (m, 4H), 4,25 (t, J = 6,54 Hz, 2H), 3,85-3,89 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,33 (dd, J = 6,62 Hz, 11,07 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 5,07 Hz, 15,44 Hz, 1H), 2,68 (t, J = 2,52 Hz, 2H), 2,56-2,64 (m, 1H), 2,26-2,36 (m, 2H), 2,0-2,05 (m, 2H), 1,70-1,75 (m, 2H), 1,01 (t, J = 9,44 Hz, 3H).

¹³CNMR δ (ppm): 174,9, 151,6, 149,0, 147,4, 138,2, 133,6, 128,5, 127,2, 120,3, 111,71, 111,68, 111,28, 65,8, 55,7, 55,6.

A vegyület száma: 191 186

R = 2-terc-butil-karbonil-oxi-1-hexil

¹H-NMR δ (ppm): 0,89 (m, 3H), 0,79 (m, 3H), 1,18 (s, 9H), 1,26-1,38 (m, 4H), 1,54-1,63 (s, 2H), 1,65-1,79 (m, 2H), 2,23-2,38 (m, 2H), 2,58-2,68 (m, 1H), 2,74-2,86 (m, 1H), 3,34-3,42 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,84-3,92 (m, 1H), 4,03-4,17 (m, 1H), 4,29-4,46 (m, 1H), 5,08-5,17 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,43 (s, 1H).

¹³CNMR δ (ppm): 178,42, 178,36, 174,95, 174,89, 151,44, 151,31, 138,40, 128,60, 128,55, 127,49, 74,45, 70,85, 70,73, 67,21, 67,134, 64,45, 50,41, 50,30, 49,60, 38,65, 34,55, 31,16, 30,03, 27,84, 26,90, 22,31, 22,24, 22,14, 13,63, 10,76.

A vegyület száma: 191 185

R = 2,5-dimetoxi-benzil-oxi-karbonil-pentil

¹H-NMR δ (ppm): 1,01 (t, J = 7,44 Hz, 3H), 1,37-1,48 (m, 2H), 1,65-1,77 (m, 6H), 2,24-2,45 (m, 4H), 2,63 (dd, J = 8,98 Hz, 15,43 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 6,37 Hz, 15,25 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 6,49 Hz, 11,16 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,90 (dd, J = 7,4 Hz, 11,10 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 6,60 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,818 (s, 1H), 6,823 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,43 (s, 1H).

¹³CNMR δ (ppm): 175,05, 173,61, 153,68, 151,83, 151,77, 138,35, 128,58, 127,42, 125,54, 115,70, 113,72, 111,64, 66,41, 61,37, 55,93, 55,63, 50,34, 49,61, 34,49, 33,89, 31,12, 28,01, 27,74, 25,07, 24,27, 22,18, 10,74.

29. példa

Szemcseppkészítmény

Komponens	mennyiség (töm/térf%)
Hatóanyag	0,15
Benzalkónium-klorid	0-0,10
Polivinil-alkohol (20-90 fokozat)	0-40
Nátrium-klorid	1-10
Nátrium-citrát-dihidrát	0,01-10
Citromsav-monohidrát	0,01-2
Tisztított víz	100%-ig.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek és farmakológiailag elfogadható savaddíciós sóik előállítására, ahol

R jelentése 1–20 szénatomos alkilcsoport, norbornil-csoport vagy 1–7 szénatomos alkanoil-oxi-csoporttal, hidroxilcsoporttal, tri(1–4 szénatomos alkil)-szilil-csoporttal, (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoporttal, naftilcsoporttal, di(1–4 szénatomos alkoxi)-fenil-(1–4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoporttal vagy fenilcsoporttal egyszeresen helyettesített 1–8 szénatomos alkilcsoport, ahol a fenilcsoport adott esetben egyszeresen vagy kétszeresen helyettesítve lehet 1–4 szénatomos alkilcsoporttal, 1–4 szénatomos alkoxicsopottal, halogénatommal vagy trifluor-metil-csoporttal,

azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet vagy annak savaddíciós sóját egy megfelelő N-acilezőszerrel reagáltatunk, majd a kapott, az R szubsztituens helyén adott esetben védett hidroxil-alkil-csoportot tartalmazó vegyületről a védőcsoportot lehasítjuk, vagy

b) R helyén alkanoil-oxi-alkil-csoportot tartalmazó vegyületek előállítására egy megfelelő hidroxil-alkil-csoportot tartalmazó vegyületet acilezünk,

és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületeket farmakológiailag elfogadható savaddíciós sóvá alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy N-acilezőszerként egy megfelelő halogén- vagy

ciano-formiátot, egy anhidridet vagy egy észtert alkalmazunk.

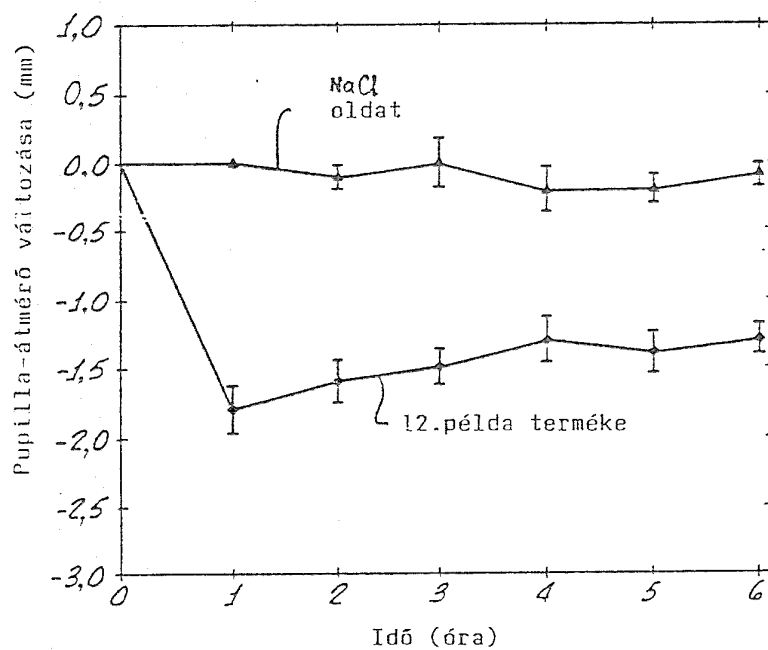
3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy N-acilezőszerként egy (III) általános képletű halogén- vagy ciano-formiátot, vagy egy (IV) általános képletű anhidridet alkalmazunk, ahol R jelentése a fenti, X jelentése halogénatom vagy cianocsoport, R¹ jelentése egy adott esetben helyettesített szénhidrogéncsoport, amely az R csoporttól eltérő vagy azzal azonos.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy N-acilezőszerként egy (V) általános képletű észtert alkalmazunk, ahol R jelentése a fenti.

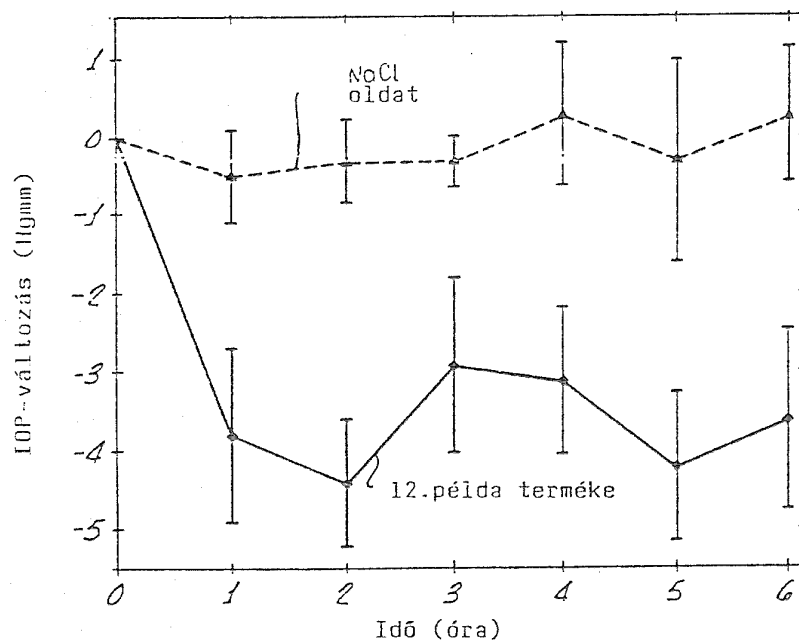
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás (3R,4R)-1-(4-terc-butil-benziloxi-karbonil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon; (3R,4R)-1-(2-propil-1-pentoxi-karbonil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinon és farmakológiailag elfogadható savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

6. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy vagy több, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet, ahol R jelentése az 1. igénypont szerinti, vagy annak farmakológiailag elfogadható sóját a gyógyszerkészítésben szokásos segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

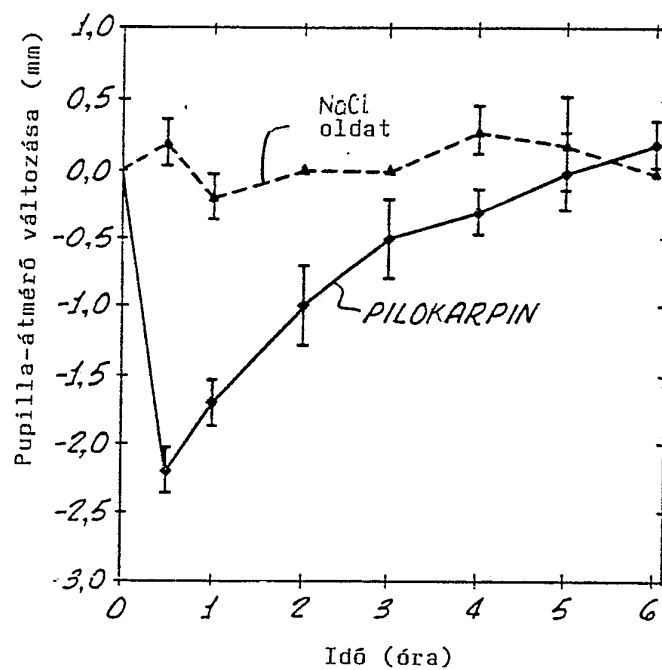
7. Az 5. igénypont szerinti eljárás szemcseppoldatok készítésére, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő segédanyagokat alkalmazzuk.



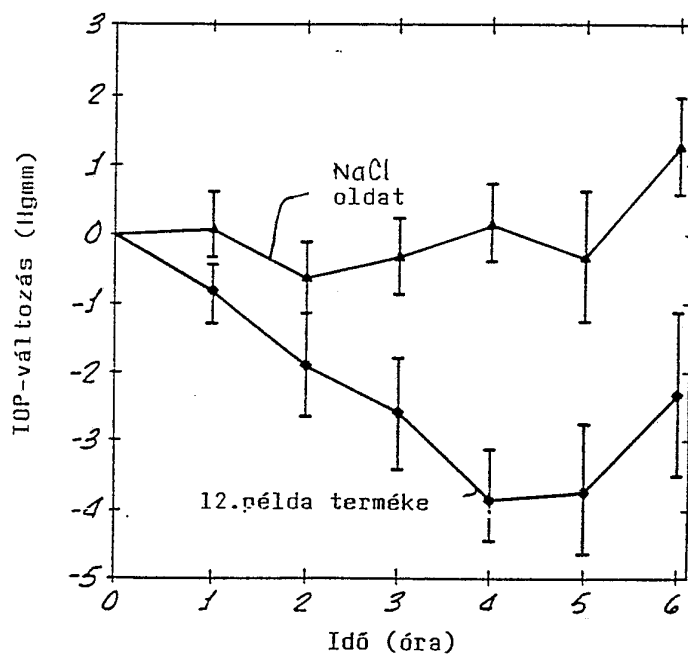
1a ábra



1b ábra



2.ábra



3.ábra

