

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

208 671 B

(21) A bejelentés száma: 2232/88
(22) A bejelentés napja: 1988. 04. 29.
(30) Elsőbbségi adatok:
87/10352 1987. 05. 01. GB
87/16438 1987. 07. 13. GB
87/30027 1987. 12. 23. GB

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 207/14

A 61 K 31/40

(40) A közzététel napja: 1989. 06. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 12. 28. SZKV 93/12

(72) Feltalálók:

Setoi, Hiroyuki, Ibaraki (JP)
Hirai, Hideo, Ibaraki (JP)
Marusawa, Hiroshi, Ibaraki (JP)
Kuroda, Akio, Ibaraki (JP)
Tanaka, Hirokazu, Ibaraki (JP)
Hashimoto, Masashi, Ibaraki (JP)

(73) Szabadalmaz:

Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd., Osaka (JP)

(74) Képviselő:

S.B.G. és K. Ügyvédi és Szabadalmi Iroda,
Budapest

(54) Eljárás pirrolidin-származékok és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, melyek thromboxán A₂ (TXA₂) antagonistá hatással rendelkeznek. A képletben

R¹ hidrogénatom, rövid szénláncú alkoxi-karbonilcsoport, adott esetben halogénatommal, mono-, di- vagy trihalogén-(rövid szénláncú)-alkil-, nitro-, rövid szénláncú alkil- vagy rövid szénláncú alkoxycsoporttal monoszubsztituált fenil-szulfonilcsoport, rövid szénláncú alkil-szulfonilcsoport, tienil-szulfonilcsoport, benzoilcsoport vagy fenil-karbamoilcsoport,

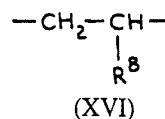
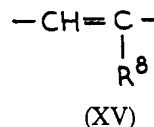
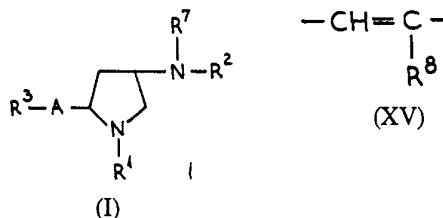
R² adott esetben halogénatommal, mono- vagy di- vagy trihalogén-(rövid szénláncú)-alkil-, nitro-, rövid szénláncú alkil- vagy rövid szénláncú alkoxycsoporttal monoszubsztituált fenil-szulfonilcsoport,

R³ karboxi-(rövid szénláncú)-alkilcsoport, karboxycsoporttal és 1-3 halogénatommal szubsztituált rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-(rövid szénláncú)-alkil-, karbamoil-(rövid szénláncú)-alkil-, rövid szénláncú alkil-szulfonilkarbamoil-(rövid szénláncú)-alkil-, fenil-szulfonilkarbamoil-(rövid szénláncú)-alkil-, karboxi-fenil-, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-fenil-, karboxi-, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-, hidr-

oxi-(rövid szénláncú)-alkil-, szulfino-(rövid szénláncú)-alkil-, foszfono-(rövid szénláncú)-alkil-, di-(rövid szénláncú)-alkoxi-foszforil-(rövid szénláncú)-alkil- vagy halogén-(rövid szénláncú)-alkilcsoport,

R⁷ hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport, és

A jelentése (XV) vagy (XVI) általános képletű csoport, melyekben R⁸ jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport.



A találmány tárgya eljárás új pirrolidin-származékok, gyógyszerészetileg elfogadható sóik, és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

F. M. Kaspersen és U. K. Pandit, J. C. S. Perkin I 1975: 1617-1622 és 1798-1802 (2S,4S)-2-hidroximetil- és 2-karboxi-4-(purin-9-il)-pirrolidin-származékokat, illetve (2S,4S)-2-hidroximetil- és 2-karboxi-4-(pirimidin-1-il)-pirrolidint ismertet. Ezek, a találmány szerinti vegyületekhez szerkezetileg legközelebb álló származékok BHK-sejt gátló hatásúak.

P. E. Hanna és A. E. Ahmed, J. of Med. Chem., 16 (9): 963-967 (1973) hisztamin H₁ receptor antagonist transz- és cisz-1,5-difenil-3-dimetilamino-pirrolidin-származékokat ismertet.

Részletesebben, a találmány tárgya eljárás új pirrolidin-származékok és gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, amelyek thromboxán A₂ (TXA₂) antagonistá aktivitással rendelkeznek, és így alkalmas gyógyszerészeti hatóanyagok olyan betegségek kezelésében, mint például a trombózis, asztma, vesegyulladás vagy hasonló betegségek.

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű pirrolidin-származékok és sóik előállítására, ahol az általános képletben

R¹ hidrogénatom, rövid szénláncú alkoxi-karbonilcsoport, adott esetben halogénatommal, mono-, di- vagy trihalogén-(rövid szénláncú)-alkil-, nitro-, rövid szénláncú alkil- vagy rövid szénláncú alkoxicsoporthal monoszubsztituált fenil-szulfonilcsoport, rövid szénláncú alkil-szulfonilcsoport, tienil-szulfonilcsoport, benzoilcsoport vagy fenil-karbamoilcsoport,

R² adott esetben halogénatommal, mono- vagy di- vagy trihalogén-(rövid szénláncú)-alkil-, nitro-, rövid szénláncú alkil- vagy rövid szénláncú alkoxicsoporthal monoszubsztituált fenil-szulfonilcsoport,

R³ karboxi-(rövid szénláncú)-alkilcsoport, karboxicsoporthal és 1-3 halogénatommal szubsztituált rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-(rövid szénláncú)-alkil-, karbamoil-(rövid szénláncú)-alkil-, rövid szénláncú alkil-szulfonilkarbamoil-(rövid szénláncú)-alkil-, fenil-szulfonilkarbamoil-(rövid szénláncú)-alkil-, karboxi-fenil-, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-fenil-, karboxi-, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-, hidroxil-(rövid szénláncú)-alkil-, szulfino-(rövid szénláncú)-alkil-, foszfono-(rövid szénláncú)-alkil-, di-(rövid szénláncú)-alkoxi-foszforil-(rövid szénláncú)-alkil- vagy halogén-(rövid szénláncú)-alkilcsoport,

R⁷ hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport, és A jelentése (XV) vagy (XVI) általános képletű csoport, melyekben R⁸ jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport.

A találmány szerinti eljárással az (I) általános képletű új pirrolidin származékokat az alábbi reakcióvázlatnak megfelelően állítjuk elő.

1. eljárás

(II) vagy sója + (III) vagy sója →

→ (Ia) vagy sója

2. eljárás

(Ib) vagy sója → (Ic) vagy sója

3. eljárás

(Ic) vagy sója $\xrightarrow{\text{acilezés}}$ (Id) vagy sója

4. eljárás

(Ie) vagy sója $\xrightarrow{\text{észterezés}}$ (If) vagy sója

5. eljárás

15 (Ia) vagy sója redukció (Ig) vagy sója

6. eljárás

20 (Ih) vagy sói A karboxil- védőcsoport eltávolítása (Ie) vagy sói

7. eljárás

25 (XII) vagy az aminocsoporton reaktív származéka vagy sói + (Ii) vagy karboxilcsoporton reaktív származéka vagy sói

↓

(Ij) vagy sói

8. eljárás

30 (Ik) vagy sói → (II) vagy sói

9. eljárás

35 (Im) vagy sói → (In) vagy sói

10. Eljárás

(Im) vagy sói + (XIII) vagy sói → → (Io) vagy sói

11. eljárás

40 (Ip) vagy sói A foszfono- védőcsoport eltávolítása → (Iq) vagy sói

12. eljárás

50 (Ir) vagy sói + (XIV) vagy sói → → (Is) vagy sói

ahol az általános képletben R¹, R², R³, R⁷, A és R⁸ jelentése a fent megadott,

R⁴ jelentése fenilcsoport,

R_a¹ imino-védőcsoport,

R_b¹ rövid szénláncú alkoxi-karbonil-, adott esetben halogénatommal, mono-, di- vagy trihalogén-(rövid szénláncú)-alkil-, nitro-, rövid szénláncú alkil- vagy rövid szénláncú alkoxicsoporthal monoszubsztituált fenil-szulfonil-, rövid szénláncú alkil-szulfonil-, tienil-szulfonil-, benzoil- vagy fenil-karbamoilcsoport,

R_a³ karboxi-(rövid szénláncú)-alkil-, karboxi-fenil- vagy karboxicsoporthal,

R_b^3 rövid szénláncú alkoxi-karbonil-(rövid szénláncú)-alkil-, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-fenil- vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonilcsoport,
 R_c^3 rövid szénláncú alkoxi-karbonil-(rövid szénláncú)-alkil-, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-fenil- vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonilcsoport,
 R^9 hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-szulfonil- vagy fenil-szulfonilcsoport,
 Y^1 rövid szénláncú alkilcsoport,
 R^{10} rövid szénláncú alkoxi-karbonilcsoport,
 Y^2 1–5 szénatomos alkilcsoport,
 X^1 jelentése hidrogénatom,
 R^{11} hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport,
 R_a^{11} foszfono-védőcsoport,
 R_a^7 rövid szénláncú alkilcsoport, és
 X^2 jelentése halogénatom.

A (II) általános képletű kiindulási anyag új vegyület és az alábbi eljárásokkal állítható elő.

A) eljárás

(IV) vagy sói $\xrightarrow{(V)}$ (VI) vagy sói
 (VIII) vagy sói $\xrightarrow{\quad}$ (IX) vagy sói

B) eljárás

(IX) vagy sói $\xrightarrow{\text{Acilezés}}$ (X) vagy sói

C) eljárás

(Xa) vagy sói $\xrightarrow{\quad}$ (Xb) vagy sói $\xrightarrow{\quad}$
 $\xrightarrow{\quad}$ (Xc) vagy sói

D) eljárás

(X) vagy sói $\xrightarrow{\quad}$ (IIa) vagy sói

E) eljárás

(X) vagy sói $\xrightarrow{\quad}$ (XIa) vagy sói

F) eljárás

(XI) vagy sói $\xrightarrow{\quad}$ (II) vagy sói
 ahol az általános képletben R^1 , R_a^1 , R_b^1 , R^2 , R^7 és R^8 jelentése a fent megadott,
 R^5 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport,
 R^6 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport,
 X^3 jelentése halogénatom, és
 M jelentése alkálifématom.

Az (I) általános képletű vegyület alkalmas gyógyszerészetileg elfogadható sói szokásos nem toxikus sók és lehetnek fémsók, mint például alkálifémsók (például nátriumsó, káliumsó stb.), és alkáliföldfémsók (például kalciumsó, magnéziumsó stb.), egy ammóniumsó, egy szerves bázissal képzett só (például trietilaminsó, trimetilaminsó, piridinsó, pikolinsó, diciklohexil-aminsó, N,N'-dibenzil-etilén-diaminsó stb.), szerves savval képzett só (például acetát, maleát, tartarát, metánszulfonát, benzolszulfonát, formiát, toluolszulfonát, trifluoracetát stb.), egy szervetlen savval képzett só (például hidroklorid, hidrobromid, szulfát, foszfát stb.), egy aminosavval képzett só (például arginin, aszpa-

raginsavval, glutaminsavval, lizinnel stb. képzett sók) és hasonló sók.

Az (Ia)–(Is), (II), (IIa), (IV), (VI), (VIII), (IX), (IXa), (X), (Xa), (Xb), (Xc), (XI) és (XIa) általános képletű vegyületek alkalmas sói azonosak lehetnek az (I) általános képletű vegyületeknél leírt gyógyszerészetileg elfogadható sókkal.

A (III) és (XIII) általános képletű vegyületek alkalmas sói azonosak az (I) általános képletű vegyületeknél leírt bázikus sókkal.

A (XII) általános képletű vegyületek alkalmas sói az (I) általános képletű vegyületeknél leírt savas sók lehetnek.

A fenti és a találmány szerinti eljárás leírásában alkalmazott rövidítések és kifejezések értelmezését az alábbiakban adjuk meg:

A „rövid szénláncú” elnevezés alatt, hacsak másképp nem jelöljük, 1–6 szénatomos csoportokat értünk.

Rövid szénláncú alkoxi-karbonilcsoport például a metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, propoxi-karbonil-, izopropoxi-karbonil-, butoxi-karbonil-, t-butoxi-karbonil-, pentiloxi-karbonil-, t-pentiloxi-karbonil-, hexiloxi-karbonilcsoport stb. Rövid szénláncú alkil-szulfonilcsoport például a metil-szulfonil-, etil-szulfonil-, propil-szulfonil-, izopropil-szulfonil-, butil-szulfonil-, t-butil-szulfonil-, hexil-szulfonilcsoport stb.

Alkalmas rövid szénláncú alkilcsoport elnevezés alatt egyenes vagy elágazó láncú 1–6 szénatomszámú csoportokat, mint például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, t-pentil-, hexilcsoportot és hasonlókat értünk.

Rövid szénláncú alkil-szulfonil-karbamoilcsoport például a metil-szulfonil-karbamoil-, etil-szulfonil-karbamoil-, propil-szulfonil-karbamoil-, izopropil-szulfonil-karbamoil-, butil-szulfonil-karbamoil-, t-butil-szulfonil-karbamoil-, pentil-szulfonil-karbamoil-, t-pentil-szulfonil-karbamoil-, hexil-szulfonil-karbamoilcsoport és hasonlóak.

Mono- (vagy di- vagy tri)-halogén-(rövid szénláncú)-alkilcsoport például a 2-jód-etil-, 2,2,2-triklór-etilcsoport és hasonlóak.

„Védett foszfonocsoport” elnevezés alatt például di-(rövid szénláncú)-alkoxi-foszforilcsoportot, például dimetoxi-foszforil-, dietoxi-foszforil-, dipropoxi-foszforilcsoportot, és hasonló csoportokat értünk.

A halogénatom klór-, bróm-, jód- vagy fluoratom.

Alkalmas amino-védőcsoport valamely előzőekben ismertetett, vagy bármely más, az irodalomban ilyen célra általánosan leírt acilcsoport.

A rövid szénláncú alkilcsoport egyenes vagy elágazó, és 1–6 szénatomot tartalmaz. Ilyen például a metilén-, etilén-, trimetilén-, propilén-, tetrametilén-, etil-etilén-, pentametilén-, hexametilén- és hasonlóak.

Alkalmas foszfono-védőcsoportok például a fent leírt rövid szénláncú alkilcsoportok és hasonlóak.

Alkálifém például a nátrium, kálium és hasonló fémek.

A találmány szerinti eljárásokat az (I) általános képle-

tű vegyület és a (II) általános képletű kiindulási anyag előállítására az alábbiakban részletesen ismertetjük.

a) eljárás

Az (Ia) általános képletű vegyületet vagy sóját és (II) általános képletű vegyület vagy sója és a (III) általános képletű vegyület vagy sója reakciójával állíthatjuk elő.

A reakciót általában alkalmas oldószerben hajtjuk végre, amely lehet például aceton, dioxán, acetonitril, kloroform, diklórmetán, etilén-klorid, tetrahidrofuran, etil-acetát, N,N-dimetil-formamid, dimetilszulfid, vagy más oldószer amely nem befolyásolja ellentétesen a reakciót.

A reakció hőmérséklete nem döntő befolyású és a reakciót általában hűtés vagy melegítés mellett hajtjuk végre.

b) eljárás

Az (Ic) általános képletű vegyületet vagy sóját az (Ib) általános képletű vegyületből vagy sójából az aminocsoport védőcsoportot eltávolítva állíthatjuk elő.

A csoport eltávolítását a szokásosan alkalmazott eljárásokkal, például hidrolízissel, redukcióval vagy hasonló módszerekkel végezhetjük. A hidrolízis lehet savat vagy bázist alkalmazó módszer és hasonló más módszer. Az alkalmazott eljárást az eltávolítandó védőcsoportok minőségétől függően választjuk meg.

Ezen eljárások között a savat alkalmazó hidrolízis általános és előnyös eljárás olyan védőcsoportok eltávolítására, mint például a szubsztituált vagy nem szubsztituált alkoxi-karbonil-csoportok (például t-pentiloxi-karbonil-csoport, t-butoxi-karbonil-csoport stb.), az alkanoil-csoportok (például formilcsoport stb.), a cikloalkoxi-karbonil-csoportok, a szubsztituált vagy szubsztituátlan aralkoxi-karbonil-csoportok (például a benziloxi-karbonil-csoport, a szubsztituált benziloxi-karbonil-csoport stb.), és hasonló csoportok.

Az eljárásban alkalmazható sav lehet szerves vagy szervetlen sav, mint például hangyasav, trifluor-ecetsav, benzolszulfonsav, p-toluol-szulfonsav, sósav, és hasonló savak, és az eljárásban előnyösen például hangyasavat, trifluor-ecetsavat, sósavat stb. alkalmazunk. A reakcióban alkalmazható savat az eltávolítandó védőcsoport minőségétől függően választjuk meg. Amennyiben a védőcsoport eltávolítási reakciót savval végezzük, ezt oldószer jelenlétében vagy anélkül végezhetjük. Alkalmazható oldószer lehet egy szokásos szerves oldószer (például metanol, tetrahidrofuran stb.), víz vagy ezek keveréke.

A bázis végrehajtott hidrolízis eljárást előnyösen acilcsoport, például halo-alkanoil-csoport (mint például diklór-acetil-csoport, trifluor-acetil-csoport stb.), eltávolítására alkalmazzuk. Az alkalmazott bázis lehet például szervetlen bázis, mint például alkálifém-hidroxid (például nátriumhidroxid, káliumhidroxid stb.), alkáliföldfém hidroxid (például magnéziumhidroxid, kalciumhidroxid stb.), alkálifémkarbonát, (például nátriumkarbonát, káliumkarbonát, céziumkarbonát stb.), alkáliföldfémkarbonát, például magnéziumkarbonát, kalciumkarbonát

stb.), alkálifém-hidrogénkarbonát (például nátriumhidrogén-karbonát, káliumhidrogén-karbonát stb.), alkálifém-acetát (például nátriumacetát, káliumacetát stb.), alkáliföldfém-foszfát (például magnéziumfoszfát, kalciumfoszfát stb.), alkálifémhidrogén-foszfát (például dinátriumhidrogén-foszfát, dikáliumhidrogén-foszfát stb.), vagy hasonló bázis, és lehet valamely szerves bázis például trialkil-amin (mint például trimetilamin, trietilamin stb.), vagy hasonló bázis. A bázist alkalmazó hidrolízist gyakran vízben, valamely szokásos szerves oldószerben vagy ezek keverékében hajtjuk végre. Abban az esetben amennyiben az acil-csoport halogénatommal szubsztituált-alkoxi-karbonil-csoport vagy 8-kinoliloxi-karbonil-csoport, az eliminációs reakciót nehézfémmel, mint például rézzel, cinkkel vagy hasonlókkal való reagáltatással végezzük.

A redukív eliminációs reakciót általában például haloalkoxi-karbonil-csoport (mint például triklór-etoxi-karbonil-csoport stb.), szubsztituált vagy szubsztituátlan aralkoxi-karbonil-csoport (mint például benziloxi-karbonil-csoport, szubsztituált benziloxi-karbonil-csoport stb.), és hasonló védőcsoportok eltávolítására alkalmazzuk. Alkalmas redukció lehet például az alkálifém bórhidriddel (például nátriumbórhidriddel stb.) végzett redukció és hasonló redukciók.

A reakció hőmérséklete nem döntő befolyású és általában az eltávolítandó iminocsoport-védőcsoport minőségétől, valamint az alkalmazott eliminációs módszertől függően választjuk meg, és a jelen reakciót előnyösen enyhe körülmények között, mint például hűtés mellett, szobahőmérsékleten, vagy kissé megemelt hőmérsékleten végezzük.

c) eljárás

Az (Id) általános képletű vegyületet vagy sóját az (Ic) általános képletű vegyületet vagy sóját valamely acilezőszerrel reagáltatva állíthatjuk elő.

Az eljárásban alkalmazható acilezőszer lehet egy szerves sav (azaz R_b^1-OH általános képletű vegyület, ahol R_b^1 jelentése egy acilcsoport), vagy ennek reaktív származéka vagy sója.

A szerves sav reaktív származéka lehet a szokásos reaktív származék, például savhalogenid (mint például savklorid, savbromid stb.), savazid, savanhidrid, aktivált amid, aktivált észter, izocianát, például aril-izocianát (mint például fenilizocianát stb.).

Amennyiben acilezőszerként szabad savat alkalmazunk, a reakciót előnyösen szokásosan alkalmazott kondenzálószer, mint például N,N'-diciklohexil-karbodiimid vagy hasonló jelenlétében végezzük.

A reakciót előnyösen szerves vagy szervetlen bázis jelenlétében hajtjuk végre, amelyek lehetnek a 2. eljárás leírásában megadott bázisok.

A reakciót általában oldószerben hajtjuk végre, amely nem befolyásolja ellentétesen. Ilyen oldószer lehet például a metanol, az etanol, a propanol, a diklórmetán, a tetrahidrofuran, a kloroform és hasonló oldószerek.

A reakció hőmérséklete nem döntő befolyású és a reakciót hűtés vagy melegítés közben végezhetjük.

d) eljárás

Az (If) általános képletű vegyületet vagy sóját az (Ie) általános képletű vegyületet vagy sóját észterezve állíthatjuk elő. A reakcióban a szokásos észterező ágenseket, mint például egy alkoholt vagy ennek reaktív ekvivalensét (például halogenidet, szulfonátot, szulfátot, diazovegyületet stb.), vagy hasonlókat alkalmazhatjuk.

A reakciót általában szokásosan alkalmazott oldószerben, mint például acetonban, dioxánban, alkoholban, kloroformban, diklórmétánban, etilén-kloridban, tetrahidrofuránban, etil-acetátban, N,N-dimetil-formamidban, dimetilszulfoxidban vagy bármely a reakciót ellentétesen nem befolyásoló oldószerben hajtjuk végre.

A reakció hőmérséklete nem döntő befolyású és a reakciót általában hűtés vagy melegítés mellett végezzük.

e) eljárás

Az (Ig) általános képletű vegyületet vagy sóját az (Ia) általános képletű vegyület vagy sója redukációjával állíthatjuk elő.

Az eljárásban alkalmazható redukációs eljárás a katalitikus redukció.

A katalitikus redukcióban alkalmazható katalizátorok a szokásosan alkalmazott katalizátorok mint például a platina katalizátorok (például a platina lap, platina szivacs, platina korom, kolloid platina, platinaoxid, platina szál stb.), a palládium katalizátorok (például a palládium szivacs, a palládium korom, a palládium-oxid, az aktív szénre felvitt palládium, a bárium-szulfátra felvitt palládium, a kolloid palládium, a báriumkarbonátra felvitt palládium stb.), a nikkel katalizátorok (például redukált nikkel, nikkeloxid, Raney-nikkel stb.), a kobalt katalizátorok (például a redukált kobalt, a Raney-kobalt stb.), a vas katalizátorok (például a redukált vas, a Raney-vas stb.), a réz katalizátorok (például a redukált réz, az Ullman-réz stb.), és hasonló katalizátorok.

A reakciót általában szokásosan alkalmazott oldószerben, mint például acetonban, dioxánban, alkoholban, tetrahidrofuránban, etil-acetátban, N,N-dimetil-formamidban, dimetilszulfoxidban és bármely más a reakciót ellentétesen nem befolyásoló oldószerben hajtjuk végre.

A reakció hőmérséklete nem döntő befolyású és a redukciót hűtés vagy melegítés mellett végezzük.

f) eljárás

Az (Ie) általános képletű vegyületet vagy sóját az (Ih) általános képletű vegyületről vagy sójáról a karboxil-csoport védőcsoportot eltávolítva állíthatjuk elő.

A reakciót szokásos eljárások szerint mint például hidrolízis, redukció vagy hasonló módszerek alkalmazásával hajtjuk végre.

Abban az esetben, amennyiben a védőcsoport észtercsoport, ez hidrolízissel távolítható el. A hidrolízist előnyösen bázis vagy sav, a Lewis-savat is beleértve, jelenlétében hajtjuk végre. Alkalmas bázisok lehetnek például szerves vagy szervetlen bázisok, mint például valamely alkálifém (például nátrium, kálium stb.), egy alkáliföldfém (például magnézium, kalcium stb.), ezek

hidroxidjai, karbonátjai vagy hidrogénkarbonátjai, egy trialkil-amin (például trimetil-amin, trietil-amin stb.), vagy hasonló bázisok.

Alkalmas savak lehetnek szerves savak (mint például hangyasav, ecetsav, propionsav, triklór-ecetsav trifluor-ecetsav stb.), valamely szervetlen sav (például sósav, hidrogénbromid, kénsav stb.).

A redukációs eljárást a védőcsoport eltávolításra előnyösen akkor alkalmazhatjuk, amennyiben a védőcsoport például 4-nitro-benzil-csoport, 2-jód-etil-csoport, 2,2,2-triklór-etil-csoport, vagy hasonló csoport. Az alkalmazható redukálási eljárások lehetnek például egy fém (például cink, cink-amalgám stb.), vagy egy króm-só [például króm(II)klorid, króm(II)acetát stb.] kombináció alkalmazása, valamely szerves vagy szervetlen savval (például ecetsavval, propionsavval, sósavval stb.) és lehet szokásos katalitikus redukció, szokásosan alkalmazott fémkatalizátor (például aktív szénre felvitt palládium stb.) jelenlétében.

A reakciót általában valamely oldószerben mint például vízben, egy alkoholban (például metanolban, etanolban stb.), diklórmétánban, tetrahidrofuránban, ezek keverékében, vagy bármely a reakciót ellentétesen nem befolyásoló oldószerben hajtjuk végre. A folyadék sav vagy bázis oldószerként is alkalmazható. A reakció hőmérséklete nem döntő befolyású és a reakciót hűtés vagy melegítés közben végezhetjük.

g) eljárás

Az (Ij) általános képletű vegyületet vagy sóit a (XII) általános képletű vegyületet vagy aminocsoporton reaktív származékát vagy sóját az (Ii) általános képletű vegyülettel vagy karboxilcsoporton reaktív származékával, vagy sójával reagáltatva állíthatjuk elő.

A reakcióban alkalmazható karboxilcsoport reaktív származék az (Ii) általános képletű vegyület esetében lehet savhalogenid (például savklorid, savbromid stb.), savazid, savanhidrid, aktív amid, aktivált észter és hasonló származék.

A reakcióban, amennyiben az (Ii) általános képletű vegyületet sav formájában vagy só formában alkalmazuk a reakciót előnyösen kondenzálószer, mint például N,N'-diciklohexil-karbodiimid vagy hasonló jelenlétében végezzük.

A reakciót előnyösen szerves vagy szervetlen bázis jelenlétében hajtjuk végre, amely bázis a 2. eljárásban leírt bázis lehet.

A reakciót általában alkalmas oldószerben, mint például acetonban, dioxánban, kloroformban, diklórmétánban, etilénkloridban, tetrahidrofuránban, N,N-dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban vagy hasonló a reakciót ellentétesen nem befolyásoló oldószerben hajtjuk végre.

A reakció hőmérséklete nem döntő befolyású, és hűtés vagy melegítés mellett végezzük.

h) eljárás

Az (II) általános képletű vegyületet vagy sóját az (Ik) általános képletű vegyület vagy sója redukálásával állíthatjuk elő.

A redukciót általában redukálószer, mint például di-kis szénatomszámú alkil-alumínium-hidrid (mint például diizobutil-alumínium-hidrid stb.), alkálifém-alumínium-hidrid (például lítium-alumínium-hidrid, nátrium-alumínium-hidrid, kálium-alumínium-hidrid stb.) vagy hasonló alkalmazásával végezzük.

A reakciót általában szokásos oldószerben, mint például toluolban, tetrahydrofuranban, vagy bármely a reakciót ellentétesen nem befolyásoló oldószerben hajtjuk végre.

A reakció hőmérséklete nem döntő befolyású és általában hűtés mellett vagy szobahőmérsékleten végezzük.

i) eljárás

Az (In) általános képletű vegyületet vagy sóját az (Im) általános képletű vegyületet vagy sóját szulfittal reagáltatva állíthatjuk elő.

Alkalmazható szulfid lehet például alkálifém szulfid (mint például nátriumszulfid stb.) és hasonló anyag.

A reakciót általában szokásos oldószerben, például vízben, dimetilszulfidban, N,N-dimetil-formamidban vagy más a reakciót ellentétesen nem befolyásoló oldószerben végezzük.

A reakció hőmérséklete nem döntő befolyású és általában melegítés vagy hevítés mellett végezzük.

j) eljárás

Az (Io) általános képletű vegyületet vagy sóit az (Im) általános képletű vegyületet vagy sóit a (XIII) általános képletű vegyülettel vagy sójával reagáltatva állíthatjuk elő.

A reakciót általában szokásos oldószer jelenlétében vagy anélkül végezzük.

A reakció hőmérséklete nem döntő befolyású és azt általában melegítés vagy fűtés mellett hajtjuk végre.

k) eljárás

Az (Ip) általános képletű vegyületet vagy sóit az (Ip) általános képletű vegyületből vagy sóiból a foszfono-csoport védőcsoportot eltávolítva állíthatjuk elő. A reakciót szokásos eljárások alkalmazásával, például az (Ip) általános képletű vegyületet halo-tri-kis szénatomszámú alkil-szilánnal (például bróm-trimetil-szilánnal, jód-trimetil-szilánnal stb.) vagy hasonlókkal reagáltatva hajtjuk végre.

A reakciót általában szokásosan alkalmazott oldószerben, mint például dihalo-alkánban (például diklórmétánban, diklóretánban stb.), kloroformban, tetrahydrofuranban, vagy más a reakciót ellentétesen nem befolyásoló oldószerben hajtjuk végre.

l) eljárás

Az (Is) általános képletű vegyületet vagy sóit az (Ir) általános képletű vegyületet vagy sóit a (XIV) általános képletű vegyülettel reagáltatva állíthatjuk elő.

A reakciót általában oldószer jelenlétében vagy anélkül hajtjuk végre.

A reakció hőmérséklete nem döntő befolyású és általában hűtés vagy melegítés közben végezzük.

A1. eljárás

A (VI) általános képletű vegyületet vagy sóit a (IV) általános képletű vegyületet vagy sóit az (V) általános képletű vegyülettel reagáltatva állíthatjuk elő.

A reakciót általában szokásos oldószerben, mint például diklórmétánban vagy más a reakciót ellentétesen nem befolyásoló oldószerben hajtjuk végre.

A reakciót előnyösen szerves vagy szervetlen bázis jelenlétében végezzük, amely bázisok a 2. eljárásban leírt bázisok lehetnek.

A2. eljárás

A (VIII) általános képletű vegyületet vagy sóit a (VI) általános képletű vegyületet vagy sóit a (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatva állíthatjuk elő.

A reakciót általában szokásos oldószerben mint például dimetilszulfidban vagy más a reakciót ellentétesen nem befolyásoló oldószerben hajtjuk végre.

A reakció hőmérséklete nem döntő befolyású és a reakciót általában melegítés vagy fűtés mellett végezzük.

A3. eljárás

A (IXa) általános képletű vegyületet vagy sóit a (VIII) általános képletű vegyületet vagy sói hidrogénezésével állíthatjuk elő. A reakciót általában katalizátor mint például aktív szénre felvitt palládium vagy hasonló jelenlétében végezzük.

A reakciót általában szokásos oldószerben, mint például egy alkoholban (például metanolban, etanolban stb.), vagy más a reakciót ellentétesen nem befolyásoló oldószerben hajtjuk végre.

A reakció hőmérséklete nem döntő befolyású és általában hűtés vagy melegítés közben végezzük.

B) eljárás

A (X) általános képletű vegyületet vagy sóit a (IX) általános képletű vegyületet vagy sóit acilezőszerrel reagáltatva állíthatjuk elő. Az acilezőszer lehet egy szerves sav (azaz az R^2-OH általános képletű vegyület ahol R^2 jelentése acilcsoport), vagy ennek reaktív származéka vagy sója.

A szerves sav reaktív származéka lehet egy szokásos származék, mint például savhalogenid (például savklorid, savbromid stb.), savamid, savanhidrid, aktivált amid, aktivált észter, egy izocianát (például aril-izocianát, mint például fenilizocianát stb.).

Amennyiben acilezőszerként szabad savat alkalmazunk, az acilezési reakciót előnyösen szokásosan alkalmazott kondenzálószer, mint például N,N'-diciklohexil-karbodiimid és hasonló jelenlétében végezhetjük.

A reakciót előnyösen szervetlen vagy szerves bázis jelenlétében hajtjuk végre, amely lehet a 2. eljárásban leírt bázis.

A reakciót általában oldószerben hajtjuk végre amely nem befolyásolja ellenkező irányban és ami lehet például metanol, etanol, propanol, diklórmétán, tetrahydrofuran, kloroform és hasonló oldószer.

A reakció hőmérséklete nem döntő befolyású és a reakciót általában hűtés vagy melegítés mellett hajtjuk végre.

C1. eljárás

A (Xb) általános képletű vegyületet vagy sóit a (Xa) általános képletű vegyületű vegyülethől vagy sóiból az iminocsoportot eltávolítva állíthatjuk elő.

A reakciót lényegében azonos eljárás szerint hajtjuk végre mint a 2. eljárás szerinti reakciót és így a reakció körülményei (például reakció hőmérséklet, oldószer stb.) a 2. eljárásban leírtaknak felelnek meg.

C2. eljárás

A (Xc) általános képletű vegyületet vagy sóit a (Xb) általános képletű vegyületet vagy sóit acilezőszerrel reagáltatva állíthatjuk elő.

A reakciót lényegében azonos eljárás szerint végezzük mint a 3. eljárásban leírt módszer és a reakció körülményei (például reakció hőmérséklet, oldószer, acilezőszer stb.), megfelelnek a 3. eljárásban leírtaknak.

D) eljárás

A (IIa) általános képletű vegyületet vagy sóit a (X) általános képletű vegyületet vagy sóit redukálva állíthatjuk elő.

A reakciót lényegében a 8. eljárásnak megfelelő módon végezzük és a reakció körülményei (például reakció hőmérséklet, oldószer, redukálószer stb.) megfelelnek az ott leírtaknak.

E. eljárás

A (XIa) általános képletű vegyületet vagy sóit a (X) általános képletű vegyületet vagy sóit redukálva állíthatjuk elő.

A reakciót a 8. eljárásban leírt módszernek megfelelően végezzük, és a reakció körülményei (például reakció hőmérséklet, oldószer, redukálószer stb.) megfelelnek az ott leírtaknak.

F) eljárás

A (II) általános képletű vegyületet vagy sóit a (XI) általános képletű vegyületet vagy sói oxidálásával állíthatjuk elő.

Az oxidációt szokásosan alkalmazott oxidálószer (például kromtrioxid, dimetilszulfoxid stb.) segítségével végezzük.

A reakciót általában szokásos oldószerben, például kloroformban, tetrahidrofuranban, dihalo-alkánban (például diklórmétánban, diklór-etilénben stb.), dimetilszulfoxidban, vagy más a reakciót ellentétesen nem befolyásoló oldószerben hajtjuk végre.

A reakció hőmérséklete nem döntő befolyású és a reakciót általában hűtés közben vagy szobahőmérsékleten hajtjuk végre.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik thromboxán A₂ (TXA₂) antagonistá hatással rendelkeznek és ennélfogva alkalmasak például trombózis, asztma, vesegyulladás és hasonló betegségek kezelésére.

Illusztrálásként bemutatjuk az (I) általános képletű vegyület néhány biológiai jellemzőjét.

Az alábbi tesztvizsgálatokban alkalmazott 9,11-azo

PGH₂ és 9,11-metán-epoxi PGH₂ (U46 619) anyagok gyógyszerészetileg TXA₂ mimetikus anyagnak tekinthetők és széles körben alkalmazzák őket a TXA₂ antagonistá hatású anyagok értékelésében (például The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics Vol. 234, pp. 435–441).

Tesztvizsgálatnak alávetett vegyület

(1) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-karboxi-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin nátriumsó;

(2) (2S,4R)-2-[(Z)-5-karboxi-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

1. Tesztvizsgálat (in vitro hatás nyúl vérlemez aggregációra, amelyet 9,11-azo PGH₂ váltott ki)

(a) Tesztvizsgálati eljárás

Az in vitro vizsgálatokban a vért nyulak nyaki artériájából 0,1 térfogat 3,8%-os vizes nátriumcitrátot tartalmazó műanyag edénybe gyűjtjük. A vért 15 percig 150 g erővel centrifugáljuk és így vértestben gazdag plazmát (RPR) készítünk. A vérlemez aggregációt turbidometriás módszert alkalmazva aggregáció mérővel (NKK HE-MATRACER 1) mérjük. 225 mikró 1 RPR oldathoz 25 mikró 1 vizsgált anyag oldatot adunk, majd 1000 ford/perc sebességgel 37 °C-on 2 percig keverjük. Az oldathoz 5 mikró 1 9,11-azo PGH₂ (végső értéke 1,0 mikró mól) oldatot adunk mint aggregációt indukáló anyagot. Grafikusan meghatározzuk az IC₅₀ értéket (a vérlemez aggregáció 50%-os inhibíálása).

(b) A kapott eredmények

Vizsgált vegyületek	IC ₅₀ (mól)
(1)	8,5×10 ⁻⁸
(2)	5,5×10 ⁻⁸

2. Tesztvizsgálat (ex vivo hatás vérlemez aggregációra, amelyet 9,11-metán-epoxi PGH₂ segítségével indukáltunk)

(a) Tesztvizsgálati eljárás

Az ex vivo kísérletekben éjjelen át éheztetett hím Hartley tengerimalacokat (körülbelül 300 g súlyú) alkalmazunk. Az állatoknak 1 órával a combi artériából való vérvétel előtt orális úton a vizsgált aktív hatóanyagot (0,032 mg/kg) vagy a hordozóanyagot adagoljuk. A fenti tesztvizsgálatban alkalmazott eljárással RPR-t állítunk elő és vérlemez aggregációt indukálunk úgy, hogy 250 mikró 1 RPR oldathoz 5 mikró 1 9,11-metán-epoxi PGH₂-t (U46 619, 0,5 mikró mól) adagolunk.

(b) A kapott eredmények

Vizsgált vegyületek	Inhibíálási %
(1)	94,2
(2)	100

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyszerészetileg elfo-

gadható sóit említsük, az embert is beleértve, szokásos gyógyszerészeti formált alakban, mint például kapszula, mikrokapszula, tableta, granulátum, por, pasztilla, szirup, aeroszol, inhalátum, oldat, injekció, szuszpenzió, emulzió, kúp, kenőcs vagy hasonló formában adagolhatjuk.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerészeti formált alak gyógyszerészeti célra szokásosan alkalmazott szerves és szervetlen hordozóanyagokat tartalmazhat. Ezek lehetnek hordozóanyagok (például szukroz, keményítő, mannit, szorbit, laktóz, glükóz, cellulóz, talkum, kalciumfoszfát, kalciumkarbonát stb.), kötőanyagok (például cellulóz, metil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, polipropil-pirrolidon, zselatin, gumiarábikum, polietilén-glikol, szukroz, keményítő stb.), dezintegrátorok (például keményítő, karboxi-metil-cellulóz, karboxi-metil-cellulóz kalcium sója, hidroxipropil-keményítő, nátrium-glikol-keményítő, nátriumhidrogén-karbonát, kalciumfoszfát, kalciumcitrát stb.), kenőanyagok (például magnézium-sztearát, nátrium-lauril-szulfát stb.), ízesítőanyagok (például citromsav, mentol, glicin, narancsok stb.), tartósítószer (például nátrium-benzoát, nátriumhidrogén-szulfát, metil-parabén, propil-parabén stb.), stabilizáló szerek (például citromsav, nátriumcitrát, ecetsav stb.), szuszpendáló szerek (például metil-cellulóz, polivinil-pirrolidon, alumínium-sztearát stb.), diszpergáló szerek, vízes hígító anyagok (például víz), alap viasz (például kakaóvaj, polietilén-glikol, fehér viasz stb.).

Az aktív hatóanyagot általában egységdózisban adagolhatjuk napi 1–4 alkalommal ahol a dózis lehet 0,01 mg/kg–50 mg/kg közötti érték. Azonban a fenti dózis növelhető vagy csökkenthető a beteg korától, súlyától, betegségétől függően.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákban részletesen bemutatjuk.

1. előállítás

(1) 53,4 g (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-hidrox-2-(metoxi-karbonil)-pirrolidin 500 ml diklórmétánban készült oldatához jeges hűtés mellett 36 ml trietilamint és 19,8 ml metánszulfonil-kloridot adunk és a reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten 3 óráig keverjük. Az oldatot egymást követően híg sósavval, telített vízes nátriumhidrogén-karbonát oldattal, és telített sóoldattal mossuk, majd magnéziumsulfáton megszáritjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és a maradékot hexánból kristályosítjuk. 56,2 g színtelen kristályos (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metil-szulfoniloxi)-2-(metoxi-karbonil)-pirrolidint kapunk.

Op.: 73–75 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,43, (9×2/3H, s), 1,47 (9×1/3H, s), 2,28 (1H, ddd, J=5, 8, 14 Hz), 2,63 (1H, m), 3,05 (3H, s), 3,7–3,9 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,41 (2/3H, t, J=8 Hz), 4,48 (1/3H, t, J=8 Hz), 5,28 (1H, m)

Az alábbi vegyületeket állítjuk elő az 1. előállítás (1) eljárása szerint.

(2) (2R,4R)-4-(Metil-szulfoniloxi)-2-(metoxi-karbonil)-1-(fenil-szulfonil)-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2,32 (ddd, J=4,5, 9, 13,5 Hz, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,7–3,8 (m, 2H), 4,46 (t, J=12 Hz, 1H), 5,23 (m, 1H), 7,5–7,7 (m, 3H), 7,9–8,0 (m, 2H)

(3) (2R,4S)-4-(Metil-szulfoniloxi)-2-(metoxi-karbonil)-1-(fenil-szulfonil)-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2,30 (ddd, J=4,5, 9, 13 Hz, 1H), 2,58 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,7–3,9 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,45 (t, J=8 Hz, 1H), 5,23 (m, 1H), 7,5–7,7 (m, 3H), 7,9–8,0 (m, 2H)

2. előállítás

20,0 g (2S,4S)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-hidrox-2-(metoxi-karbonil)-pirrolidin 500 ml diklórmétánban készült oldatához jeges hűtés mellett 13,5 ml trietilamint és 7,4 ml metánszulfonil-kloridot adunk és a reakcióelegyet 4 óráig ugyanezen a hőmérsékleten keverjük. Ezután az oldatot sorrendben híg sósavval, telített vízes nátriumhidrogén-karbonát oldattal, és telített sóoldattal mossuk, majd magnéziumsulfáton megszáritjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és 27,7 g halványbarna olajos (2S,4S)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metil-szulfoniloxi)-2-(metoxi-karbonil)-pirrolidint kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,43 (s, 9×3/5H), 1,46 (s, 9×2/5H), 2,53 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 4,4–4,6 (m, 1H), 5,75 (m, 1H)

3. előállítás

(1) 32,3 g (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metil-szulfoniloxi)-2-(metoxi-karbonil)-pirrolidin és 28,8 g nátriumbenzoát 320 ml dimetilszulfoxidban készült oldatát keverés közben éjjelen át 90 °C-on melegítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A reakcióelegyet 600 ml etil-acetáttal hígítjuk és sorrendben vízzel és telített sóoldattal mossuk. A szerves fázist magnéziumsulfáton megszáritjuk és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Az olajos maradékot hexánból kristályosítjuk és 31,0 g színtelen kristályos (2S,4S)-4-benzoiloxi-1-(terc-butoxi-karbonil)-2-(metoxi-karbonil)-pirrolidint kapunk.

Op.: 89–90 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,45 (s, 9/2H), 1,48 (s, 9/2H), 2,4–2,7 (m, 2H), 3,68 (s, 3/2H), 3,69 (s, 3/2H), 3,69 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 4,48 (dd, J=2, 11 Hz, 1/2H), 4,61 (dd, J=4, 11 Hz, 1/2H), 5,53 (m, 1H), 7,43 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,57 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,98 (d, J=7,5 Hz, 2H)

A 3. előállítás (1) eljárása szerint az alábbi vegyület állítjuk elő.

(2) (2R,4S)-4-Benzoiloxi-2-(metoxi-karbonil)-1-(fenil-szulfonil)-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2,35 (ddd, J=4, 9,5, 14 Hz, 1H), 2,52 (dt, J=14 Hz, 3 Hz, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,89 (dd, J=3,5, 12,5 Hz, 1H), 4,42 (dd, J=8, 9,5 Hz, 1H), 5,41 (m, 1H), 7,3–7,4 (m, 5H), 7,5–7,6 (m, 3H), 7,8–7,9 (m, 2H)

4. előállítás

(1) 30,0 g (2S,4S)-4-benziloxi-1-(terc-butoxi-kar-

bonil)-2-(metoxi-karbonil)-pirrolidin 600 ml metanolban készült oldatához 11,9 g káliumkarbonátot adunk és az elegyet 1 óráig szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot 1 l etil-acetáttal hígítjuk és vízzel mossuk. A szerves fázist telített sóoldattal mossuk. A vizes fázist nátriumkloriddal telítjük, kloroformmal extraháljuk, majd ezt telített sóoldattal mossuk. A szerves extraktumokat egyesítjük és magnéziumsulfáton megszáritjuk, majd vákuumban bepároljuk. Az olajos maradékot szilikagélen (500 g), hexán/etil-acetát (1 : 1) eluens alkalmazásával, oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk és 20,7 g színtelen kristályos (2S,4S)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-hidroxi-2-(metoxi-karbonil)-pirrolidint kapunk.

Op.: 59–62 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,45 (s, 9×3/5H), 1,47 (s, 9×2/5H), 2,10 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 3,5–3,7 (m, 3H), 3,78 (s, 3/5H), 3,80 (s, 3×2/5H), 4,35 (m, 1H)

Az alábbi vegyületet a 4. előállítás (1) eljárása szerint állítjuk elő.

(2) (2R,4R)-4-Hidroxi-2-(metoxi-karbonil)-1-(fenil-szulfonil)-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2,12 (ddd, J = 4,5, 9, 13,5 Hz, 1H), 2,24 (m, 1H), 3,43 (dt, J = 11,5, 2 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 4, 11,5 Hz), 3,75 (s, 3H), 4,45 (t, J = 9 Hz, 1H), 4,47 (m, 1H), 7,5–7,7 (m, 3H), 7,9–8,0 (m, 2H)

5. előállítás

(1) 27,7 g (2S,4S)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-metilszulfoniloxi-2-(metoxi-karbonil)-pirrolidin és 10,6 g nátriumazid 350 ml dimetilszulfoxidban készült elegyet éjjelen át 90 °C-on keverjük, majd az oldatot 600 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az oldatot sorrendben vízzel és telített sóoldattal mossuk, majd magnéziumsulfáton megszáritjuk. Az oldószeret vákuumban elpárologtatjuk és halványbarna olajos (20,0 g) (2S,4R)-4-azido-1-(terc-butoxi-karbonil)-2-(metoxi-karbonil)-pirrolidint kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,4 (s, 9×2/3H), 1,47 (s, 9×1/3H), 2,20 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 3,4–3,7 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,20 (m, 1H), 4,36 (m, 1H)

Az 5. előállítás (1) eljárása szerint az alábbi vegyületeket állítjuk elő.

(2) (2S,4S)-4-Azido-1-(terc-butoxi-karbonil)-2-(metoxi-karbonil)-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,43 (s, 9×3/5H), 1,48 (s, 9×2/5H), 2,14 (t, J = 4 Hz, 2/5H), 2,21 (t, J = 4 Hz, 3/5H), 2,47 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,14 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 4, 9 Hz, 3/5H), 4,43 (dd, J = 4, 9 Hz 2/5H)

(3) (2S,4S)-4-Azido-2-(metoxi-karbonil)-1-(terc-butoxi-karbonil)-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7,23 (m, 2H), 3,47 (dd, J = 3, 12 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 5, 12 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,35 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,5–7,7 (m, 3H), 7,9–8,0 (m, 2H)

(4) (2R,4R)-4-Azido-2-(metoxi-karbonil)-1-(fenil-szulfonil)-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2,2–2,4 (m, 2H), 3,35 (dd, J

= 4, 11 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 5,5 11 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,10 (m, 1H), 4,56 (dd, J = 4, 8,5 Hz, 1H), 7,5–7,7 (m, 3H), 7,9–8,0 (m, 2H)

6. előállítás

(1) 112 g (2S,4R)-4-azido-1-(terc-butoxi-karbonil)-2-(metoxi-karbonil)-pirrolidin 870 ml metanolban készült oldatát szobahőmérsékleten, 20,2 g 10%-os aktív szénre felvitt palládium katalizátor jelenlétében 5 óráig hidrogénezzük. Ezután a katalizátort leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. 93,8 g olajos (2S,4R)-4-amino-1-(terc-butoxi-karbonil)-2-(metoxi-karbonil)-pirrolidint kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,41 (s, 9×2/3H), 1,46 (s, 9×1/3H), 1,9–2,2 (m, 2H), 3,2–3,4 (m, 1H), 3,6–3,8 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,40 (m, 1H)

A 6. előállítás (1) eljárása szerint az alábbi vegyületeket állítjuk elő.

(2) (2S,4S)-4-Amino-1-(terc-butoxi-karbonil)-2-(metoxi-karbonil)-pirrolidin

(3) (2R,4S)-4-Amino-2-(metoxi-karbonil)-1-(fenil-szulfonil)-pirrolidin

(4) (2R,4R)-4-Amino-2-(metoxi-karbonil)-1-(fenil-szulfonil)-pirrolidin.

7. előállítás

(1) 6,04 g (2S,4R)-4-amino-1-(terc-butoxi-karbonil)-2-(metoxi-karbonil)-pirrolidin 60 ml diklórmetánban készült oldatához jeges hűtés közben 3,44 ml trietilamint és 6,26 g p-klór-benzol-szulfonil-kloridot adunk. A reakcióelegyet éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldatot sorrendben híg sósavval, telített vizes nátriumhidrogén-karbonát oldattal, és telített sóoldattal mossuk. Az oldatot magnéziumsulfáton megszáritjuk és az oldószeret vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot hexánból kristályosítjuk és 9,13 g halványsárga kristályos (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-(metoxi-karbonil)-pirrolidint kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,37 (s, 9×2/3H), 1,40 (s, 9×1/3H), 2,0–2,4 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 5,0–5,2 (m, 1H), 7,52 (d, J = 10 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 10 Hz, 2H)

A 7. előállítás (1) eljárása szerint az alábbi vegyületeket állítjuk elő.

(2) (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-2-(metoxi-karbonil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,40 (s, 9H), 2,0–2,3 (m, 2H), 3,17 (dd, J = 5, 11 Hz, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 7,5–7,7 (m, 3H), 8,8–8,9 (m, 2H)

(3) (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-2-(metoxi-karbonil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,37 (s, 9H), 1,7–1,9 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 3,3–3,5 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,03 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 5,93 (széles, 1H), 7,5–7,6 (m, 3H), 7,8–7,9 (m, 2H)

(4) (2R,4S)-2-(Metoxi-karbonil)-1-(fenil-szulfonil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2,1–2,2 (m, 2H), 3,18 (dd, J = 3, 12 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 5, 12 Hz, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,42 (dd, J = 5, 8 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 7, 1H), 7,5–7,7 (m, 3H), 7,8–7,9 (m, 1H)

(5) (2R,4R)-2-(Metoxi-karbonil)-1-(fenil-szulfonil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,83 (m, 1H), 2,18 (ddd, J = 6, 10, 15 Hz, 1H), 3,2–3,3 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,04 (m, 1H), 4,23 (dd, J = 2, 6 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,4–7,7 (m, 6H), 7,7–7,9 (m, 4H)

8. előállítás

(1) 9,01 g (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-(metoxi-karbonil)-pirrolidin 70 ml toluolban készült oldatához –78 °C-on 40,8 ml 1,5 mólos tetrahydrofurános diizobutil-alumínium-hidrid oldatot (61,2 mmól) csepegtetünk. A reakcióelegyet 1,5 óráig –78 °C-on keverjük, majd telített vizes kálium-nátrium-tartarát oldatot adunk hozzá és az elegyet Celit szűrési segédanyagon leszűrjük. A szilárd anyagot etil-acetáttal mossuk és az egyesített szerves oldatot telített sóoldattal mossuk, majd magnéziumsulfáton megszáritjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és a maradékot szilikagélén, etil-acetát-hexán (1 : 2–2 : 1) eluens alkalmazásával, oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk. 5,51 g halványsárga kristályos (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-formil-pirrolidint kapunk.

Op.: 120–122 °C
¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,43 (s, 9H), 2,16 (m, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 7,53 (d, J = 10 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 10 Hz, 2H), 9,4–9,6 (m, 1H)

A 8. előállítás (1) eljárása szerint az alábbi anyagokat állítjuk elő.

(2) (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-2-formil-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,34 (s, 9×3/5H), 1,37 (s, 9×2/5H), (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 7,6–7,7 (m, 3H) 7,8–7,9 (m, 2H), 8,12 (széles 1H), 9,36 (széles 1H)

(3) (2R,4S)-2-Formil-1-(fenil-szulfonil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

(4) (2R,4R)-2-Formil-1-(fenil-szulfonil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

9. előállítás

10,0 g (2S,4S)-1-(terc-butoxi-karbonil)-2-(metoxi-karbonil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin 70 ml toluolban készült oldatához –25 °C-on 1,0 mólos toluolos diizobutil-alumínium-hidrid oldatot (70 ml) csepegtetünk, majd a reakcióelegyet ugyanezen a hőmérsékleten 4 óráig keverjük. Ezután telített vizes ammónium-klorid oldatot adunk az elegyhez majd 1 óráig szobahőmérsékleten keverjük. A keveréket leszűrjük és a szűrletet etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített sóoldattal mossuk, majd magnéziumsulfáton megszáritjuk. Az oldószert elpárologtatjuk és 9,44 g színtelen olajos (2S,4S)-1-(terc-butoxi-karbonil)-2-(hidroximetil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidint kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,82 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 3,24 (dd, J = 3, 12 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 3,5, 12 Hz 1H), 3,53 (m, 1H), 3,8–3,9 (m, 2H), 4,03 (dd, J = 2,5, 11 Hz, 1H), 7,4–7,6 (m, 3H), 7,8–7,9 (m, 2H)

10. előállítás

8,5 ml piridin 150 ml diklórmétános oldatához jeges hűtés közben 5,5 g krómtrioxidot adunk, majd az elegyet 1 óráig szobahőmérsékleten keverjük. Az oldathoz celitet és 3,4 g (2S,4S)-1-(terc-butoxi-karbonil)-2-(hidroximetil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin 20 ml diklórmétánban készült oldatát adjuk és a reakcióelegyet 1 óráig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 1 : 1 arányú (150 ml) hexán-etil-acetát eleggyel hígítjuk, majd szilikagélén szűrjük. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, és halványsárga olajos (2S,4S)-1-(terc-butoxi-karbonil)-2-formil-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidint kapunk.

1. példa

(1) 17,3 g (4-karboxi-butyl)-trifenil-foszfónium-bromid 45 ml dimetilszulfoxidban készült oldatához 78,0 mmól nátrium-metil-szulfonil-metidet adunk (amelyet 3,12 g nátriumhidrid és 45 ml dimetilszulfoxid reakciójával nyerünk), és az elegyet 20 percig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a kapott oldathoz 5,06 g (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-formil-pirrolidin 30 ml dimetilszulfoxidban készült oldatát adjuk. A reakcióelegyet 2 óráig szobahőmérsékleten keverjük, majd vizet adunk hozzá és a vizes elegyet etil-acetáttal mossuk. A vizes fázis pH-értékét 1 n sósavval 2 értékre állítjuk be, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist sorrendben vízzel és telített sóoldattal mossuk, majd magnéziumsulfáton megszáritjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és a maradékot szilikagélén, kloroform/metanol (40 : 1) eluens alkalmazásával oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk. 7,64 g barna olajos (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-2-[(E és Z)-5-karboxi-1-pentenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidint kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,38 (s, 9×2/3H), 1,39 (s, 9×1/3H), 1,7–1,8 (m, 2H), 2,0–2,2 (m, 4H), 2,3–2,5 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,45 (dd, J = 5, 12 Hz, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 5,2–5,5 (m, 3H), 7,52 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 10 Hz, 1H)

Az 1. példa (1) eljárása szerint az alábbi vegyületeket állítjuk elő.

(2) (2S,4S)-1-(terc-butoxi-karbonil)-2-[(E és Z)-5-karboxi-1-pentenil]-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,38 (s, 9H), 1,5–1,8 (m, 3H), 2,0–2,1 (m, 3H), 2,3–2,4 (m, 2H), 3,08 (dd, J = 6,5, 10,5 Hz, 1H), 3,6–3,8 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 5,2–5,5 (m, 2H), 7,4–7,6 (m, 3H), 7,8–7,9 (m, 2H)

(3) (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-2-[(E és Z)-5-karboxi-1-pentenil]-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,36 (s, 9H), 1,6–1,8 (m, 3H), 2,0–2,2 (m, 3H), 2,3–2,4 (m, 2H), 3,2–3,5 (m,

2H), 3,85 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 5,1–5,5 (m, 2H), 5,72 (széles 1H), 7,4–7,6 (m, 3H), 7,3–7,4 (m, 2H)

(4) (2R,4S)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(fenil-szulfonil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,5–1,8 (m, 2H), 1,9–2,0 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,2–2,4 (m, 2H), 3,4–3,5 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 5,2–5,5 (m, 2H), 6,27 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,4–7,6 (m, 6H), 7,6–7,9 (m, 4H)

(5) (2R,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(fenil-szulfonil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,4–1,8 (m, 3H), 2,0–2,2 (m, 3H), 2,38 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,92 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,3–5,5 (m, 2H), 7,4–7,7 (m, 6H), 7,7–7,9 (m, 4H)

(6) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

Op.: 149–150 °C

¹H-NMR (D₂O–NaOD) δ ppm: 1,4–1,8 (m, 3H), 1,98 (m, 3H), 2,07 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,28 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,56 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 5,0–5,3 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,4–7,7 (m, 6H)

(7) (2S,4R)-3-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-1-(fenil-szulfonil)-pirrolidin

(8) (2S,4R)-1-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-1-(4-metil-fenil-szulfonil)-pirrolidin

Op.: 116–119 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,6–1,8 (m, 3H), 2,0–2,2 (m, 3H), 2,3–2,5 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,3–3,5 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 5,2–5,6 (m, 3H), 7,3–7,4 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,6–7,8 (m, 4H)

(9) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-1-[4-(trifluor-metil)-fenil-szulfonil]-pirrolidin

Op.: 152–154 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,5–1,9 (m, 3H), 2,0–2,2 (m, 3H), 2,3–2,5 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 5,2–5,3 (m, 1H), 5,4–5,6 (m, 2H), 7,4–7,5 (m, 2H), 7,7–7,8 (m, 4H), 7,8–8,0 (m, 2H)

(10) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-1-(4-metoxi-fenil-szulfonil)-pirrolidin

Op.: 158–160 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,6–1,9 (m, 3H), 2,0–2,2 (m, 3H), 2,3–2,5 (m, 2H), 3,3–3,5 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,48 (m, 1H), 5,15 (d, J = 7 Hz, 1H), 5,2–5,5 (m, 2H), 7,00 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,4–7,5 (m, 2H), 7,7–7,8 (m, 4H)

(11) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-2-pentenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-1-(4-fluor-fenil-szulfonil)-pirrolidin

Op.: 78–82 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,6–1,9 (m, 3H), 2,0–2,2 (m, 3H), 2,3–2,4 (m, 2H), 3,4–3,5 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,4–5,6 (m, 2H), 7,1–7,2 (m, 2H), 7,5–7,6 (m, 2H), 7,7–7,9 (m, 4H)

(12) (2S,4R)-1-(4-Bróm-fenil-szulfonil)-2-[(E és Z)-5-karboxi-1-pentenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

Op.: 116–120 °C

5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,5–1,9 (m, 3H), 2,0–2,2 (m, 3H), 2,3–2,5 (m, 2H), 3,4–3,5 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,4–5,5 (m, 2H), 7,4–7,5 (m, 2H), 7,6–7,7 (m, 4H), 7,7–7,8 (m, 2H)

10 (13) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-1-(4-nitro-fenil-szulfonil)-pirrolidin

Op.: 70–73 °C

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,6–1,9 (4H, m), 2,03 (1H, m), 2,21 (1H, m), 2,3–2,5 (2H, m), 3,48 (1H, m), 3,6–3,8 (2H, m), 4,62 (1H, m), 5,1–5,3 (2H, m), 5,55 (1H, m), 7,4–7,5 (2H, m), 7,7–7,8 (2H, m), 7,9–8,0 (2H, m), 8,3–8,4 (2H, m)

20 (14) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentil]-1-(fenil-szulfonil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,6–1,8 (3H, m), 1,9–2,2 (3H, m), 2,38 (2H, m), 3,3–3,5 (2H, m), 3,79 (1H, m), 4,52 (1H, m), 5,09 (1H, széles), 5,2–5,6 (2H, m), 7,4–7,6 (3H, m), 7,8–7,9 (2H, m)

25 (15) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

(16) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentil]-1-(fenil-szulfonil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

30 (17) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentil]-1-(fenil-karbamoil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

(18) (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-2-[(E és Z)-4-karboxi-1-butenil]-4-[(klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

35 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,39 (9H, s), 1,7–1,9 (2H, m), 2,3–2,5 (4H, m), 3,3–3,5 (2H, m), 3,85 (1H, m), 4,67 (1H, m), 5,2–5,5 (2H, m), 5,88 (1H, m), 7,50 (2H, d, J = 8 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8 Hz)

2. példa

(1) 7,63 g (2S,4R)-1-(t-butoxi-karbonil)-2-[(E és Z)-5-karboxi-1-pentenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin 48 ml 75%-os vizes trifluor-ecet-savban készült oldatát 40 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékhoz 50 ml toluolt adunk, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. 7,58 g barna olajos (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-karboxi-1-pentenil]-4-[(klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin-trifluor-acetátot kapunk.

50 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,70 (2H, m), 2,0–2,2 (4H, m), 2,37 (2H, t, J = 7 Hz), 3,36 (1H, m), 3,58 (1H, dd, J = 5, 12 Hz), 4,06 (1H, m), 4,60 (1H, m), 5,45 (1H, m), 5,85 (1H, m), 7,68 (2H, d, J = 9 Hz), 7,88 (2H, d, J = 9 Hz)

55 A 2. példa (1) eljárása szerint az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

(2) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin-trifluor-acetát

60 ¹H-NMR (D₂O) δ ppm: 1,7–1,9 (4H, m), 2,1–2,3 (2H,

m), 2,3–2,4 (2H, m), 3,3–3,6 (2H, m), 4,07 (1H, m), 4,80 (1H, m), 4,46 (1H, m), 5,80 (1H, m), 7,5–7,7 (3H, m), 7,5–7,7 (3H, m), 7,8–7,9 (2H, m),

(3) (2S,4S)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin-trifluor-acetát

(4) (2S,4R)-4-[(4-Klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(E és Z)-2-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-vinil]-pirrolidin
Op.: 145–147 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,8–2,1 (2H, m), 2,85 (1H, dd, J = 4, 11 Hz), 3,28 (1H, dd, J = 6, 11 Hz), 3,90 (3H, s), 3,8–4,0 (2H, m), 6,20 (1H, dd, J = 7, 16 Hz), 6,51 (1H, d, J = 16 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,5 Hz)

3. példa

(1) 7,85 g (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-karboxi-pentenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin-trifluor-acetát 80 ml diklórmétánban készült oldatához jeges hűtés közben 8,98 ml trietilamint és 3,40 g 4-klór-benzol-szulfonil-kloridot adunk és a reakcióelegyet 1,5 óráig ugyanezen a hőmérsékleten keverjük. Az oldatot sorrendben híg sósavval, és vízzel mossuk, majd a szerves fázist 1 n nátriumhidroxiddal extraháljuk. A vizes fázist etil-acetáttal mossuk, majd pH-értékét 3 n sósavval 3 értékre állítjuk. A vizes oldatot etil-acetáttal extraháljuk majd a szerves fázist sorrendben vízzel és telített sóoldattal mossuk. A szerves oldatot magnéziumsulfáton megszáritjuk és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot szilikagélen, kloroform eluens alkalmazásával oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk és 2,03 g halványárga kristályos (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-karboxi-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidint kapunk.

Op.: 149–150 °C

¹H-NMR (D₂O–NaOD) δ ppm: 1,4–1,8 (m, 3H), 1,98 (m, 3H), 2,07 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,28 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,56 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 5,0–5,3 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,4–7,7 (m, 6H)

A 3. példa (1) eljárása szerint az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

(2) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-1-(fenil-szulfonil)-pirrolidin

(3) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-1-(4-metil-fenil-szulfonil)-pirrolidin

Op.: 116–119 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,6–1,8 (m, 3H), 2,0–2,2 (m, 3H), 2,3–2,5 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,3–3,5 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 5,2–5,6 (m, 3H), 7,3–7,4 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,6–7,8 (m, 4H)

(4) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-1-[4-(trifluor-metil)-fenil-szulfonil]-pirrolidin

Op.: 152–154 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,5–1,9 (m, 3H), 2,0–2,2 (m, 3H), 2,3–2,5 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 5,2–5,3 (m, 1H), 5,4–

5,6 (m, 2H), 7,4–7,5 (m, 2H), 7,7–7,8 (m, 4H), 7,9–8,0 (m, 2H)

(5) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-1-(4-metoxi-fenil-szulfonil)-pirrolidin

Op.: 158–160 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,6–1,9 (m, 3H), 2,0–2,2 (m, 3H), 2,3–2,5 (m, 2H), 3,3–3,5 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,48 (m, 1H), 5,15 (d, J = 7 Hz, 1H), 5,2–5,5 (m, 2H), 7,00 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,4–7,5 (m, 2H), 7,7–7,8 (m, 4H)

(6) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentil]-4-[(klór-fenil-szulfonil)-amino]-1-(4-fluor-fenil-szulfonil)-pirrolidin

Op.: 78–82 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,6–1,9 (m, 3H), 2,0–2,2 (m, 3H), 2,3–2,4 (m, 2H), 3,4–3,5 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,4–5,6 (m, 2H), 7,1–7,2 (m, 2H), 7,5–7,6 (m, 2H), 7,7–7,9 (m, 4H)

(7) (2S,4R)-1-(4-Bróm-fenil-szulfonil)-2-(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

Op.: 116–120 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,5–1,9 (m, 3H), 2,1–2,2 (m, 3H), 2,3–2,5 (m, 2H), 3,4–3,5 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,4–5,5 (m, 2H), 7,4–7,5 (m, 2H), 7,6–7,7 (m, 4H), 7,7–7,8 (m, 2H)

(8) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-1-(4-nitro-fenil-szulfonil)-pirrolidin

Op.: 70–73 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,6–1,9 (m, 4H), 2,03 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,3–2,5 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,6–3,8 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 5,1–5,3 (m, 2H), 5,55 (m, 1H), 7,4–7,5 (m, 2H), 7,7–7,8 (m, 2H), 7,9–8,0 (m, 2H), 8,3–8,4 (m, 2H)

(9) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(fenil-szulfonil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,6–1,8 (m, 3H), 1,9–2,2 (m, 3H), 2,38 (m, 2H), 3,3–3,5 (m, 2H), 3,79 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 5,09 (széles 1H), 5,2–5,6 (m, 2H), 7,4–7,6 (m, 3H), 7,8–7,9 (m, 2H)

(10) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-[(4-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

(11) (2S,4S)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(fenil-szulfonil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

(12) (2S,4R)-1-(terc-Butoxi-karbonil)-2-[(E és Z)-5-karboxi-1-pentenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,38 (s, 9×2/3H), 1,39 (s, 9×1/3H), 1,7–1,8 (m, 2H), 2,0–2,2 (m, 4H), 2,3–2,5 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,45 (dd, J = 5, 12 Hz, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 5,2–5,5 (m, 3H), 7,52 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 10 Hz, 1H)

(13) (2S,4S)-1-(terc-Butoxi-karbonil)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,38 (s, 9H), 1,5–1,8 (m, 3H), 2,0–2,1 (m, 3H), 2,3–2,4 (m, 2H), 3,08 (dd, J

= 6,5, 10,5 Hz; 1H), 3,6–3,8 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 5,2–5,5 (m, 2H), 7,4–7,6 (m, 3H), 7,8–7,9 (m, 2H)
(14) (2S,4R)-1-(terc-Butoxi-karbonil)-2-[(E és Z)-5-karboxi-1-pentenil]-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,36 (s, 9H), 1,6–1,8 (m, 3H), 2,0–2,2 (m, 3H), 2,3–2,4 (m, 2H), 3,2–3,5 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 5,1–5,5 (m, 2H), 5,72 (széles 1H), 7,4–7,6 (m, 3H), 7,3–7,4 (m, 2H)

(15) (2R,4S)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-fenil-szulfonil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,5–1,8 (m, 2H), 1,9–2,0 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,2–2,4 (m, 2H), 3,4–3,5 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 5,2–5,5 (m, 2H), 6,27 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,4–7,6 (m, 6H), 7,6–7,91 (m, 4H)

(16) (2R,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(fenil-szulfonil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,4–1,8 (m, 3H), 2,0–2,2 (m, 3H), 2,38 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,92 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,3–5,5 (m, 2H), 7,4–7,7 (m, 6H), 7,7–7,9 (m, 4H)

(17) (2S,4R)-2-(Butil-szulfonil)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0,91 (3H, t, J = 7 Hz), 1,3–1,5 (3H, m), 1,6–1,9 (4H, m), 2,1–2,3 (3H, m), 2,3–2,4 (2H, m), 2,95 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,50 (1H, m), 4,73 (1H, m), 5,2–5,4 (1H, m), 5,4–5,7 (1H, m), 5,77 (1H, d, J = 6 Hz), 7,51 (2H, d, J = 9 Hz), 7,83 (2H, d, J = 9 Hz)

(18) (2S,4R)-1-Benzoil-2-[(E és Z)-5-karboxi-1-pentenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,7–2,0 (4H, m), 2,1–2,5 (5H, m), 3,33 (1H, m), 3,58 (1H, m), 3,92 (1H, m), 5,1–5,4 (2H, m), 7,3–7,5 (7H, m), 7,6–7,8 (2H, m)

(19) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(4-metoxi-fenil-szulfonil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

Op.: 130–131 °C

¹H-NMR (D₂O-NaOD) δ ppm: 1,3–1,4 (4H, m), 1,7–2,0 (4H, m), 2,58 (1H, m), 3,19 (1H, m), 3,47 (1H, m), 3,76 (3H, s), 4,20 (1H, m), 4,9–5,2 (2H, m), 6,9–7,0 (2H, m), 7,3–7,4 (2H, m), 7,5–7,6 (4H, m)

(20) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(4-metil-fenil-szulfonil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

(21) (2S,4R)-1-(4-Bróm-fenil-szulfonil)-2-[(E és Z)-5-karboxi-1-pentenil]-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

(22) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-1-[4-(trifluor-metil)-fenil-szulfonil]-pirrolidin

Op.: 108–110 °C

¹H-NMR (D₂O-NaOD) δ ppm: 1,5–1,7 (3H, m), 1,7–1,9 (2H, m), 1,9–2,2 (4H, m), 3,34 (1H, m), 3,49 (1H, m), 4,43 (1H, m), 5,3–5,6 (2H, m), 7,3–7,5 (3H, m), 7,6–8,0 (6H, m)

(23) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-

(4-nitro-fenil-szulfonil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

Op.: 132–134 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,6–1,9 (3H, m), 1,9–2,1 (2H, m), 2,1–2,2 (2H, m), 2,3–2,4 (2H, m), 3,42 (1H, m), 3,63 (1H, m), 4,57 (1H, m), 5,3–5,6 (2H, m), 7,4–7,6 (3H, m), 7,7–7,8 (2H, m), 7,9–8,0 (2H, m), 8,3–8,4 (2H, m)

(24) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(4-fluor-fenil-szulfonil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

(25) (2S,4R)-1-(Butil-szulfonil)-2-[(E és Z)-5-karboxi-1-pentenil]-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

(26) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-1-(2-tienil-szulfonil)-pirrolidin

(27) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-butenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,6–1,9 (2H, m), 2,04 (1H, m), 2,3–2,5 (3H, m), 3,3–3,5 (2H, m), 3,77 (1H, m), 4,68 (1H, m), 5,23 (1H, m), 5,3–5,6 (1H, m), 5,76 (1H, m), 7,3–7,5 (4H, m), 7,6–7,9 (4H, m)

(28) (2S,4R)-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(E)-2-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-vinil]-pirrolidin

Op.: 168–169 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,9–2,1 (2H, m), 3,32 (1H, dd, J = 4, 11 Hz), 3,49 (1H, dd, J = 5,5, 11 Hz), 3,92 (3H, m), 4,47 (1H, q, J = 7 Hz), 4,87 (1H, d, J = 7,5 Hz), 5,92 (1H, dd, J = 7,5, 16 Hz), 6,47 (1H, d, J = 16 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,69 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,79 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,97 (2H, d, J = 8,5 Hz)

4. példa

169 mg (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-karboxi-1-pentenil]-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin, 0,070 ml trietilamin és 0,060 g fenil-izocianát 5 ml metanolban készült elegyét éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldathoz vizet adunk. Az oldatot kloroformmal extraháljuk majd a szerves fázist telített sóoldattal mossuk. Az oldatot magnéziumsulfáton megszáritjuk és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot szilikagélén kloroform/metanol (40 : 1) eluens alkalmazásával oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk és 51 mg olajos (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-karboxi-1-pentenil]-1-(fenil-karbamoil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidint kapunk.

5. példa

(1) 300 mg (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-karboxi-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin 0,5 ml metanol és 0,6 ml 1 n vizes nátriumhidroxid elegyében és vízben készült oldatát 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd diklórmétánnal mossuk. A vizes fázist „Diaion HP 20” oszlopra (márka: Mitsubishi Chemical Industries) visszük és vízzel mossuk. Az eluálást 50%-os vizes

metanolal végezzük és az eluátomot liofilizáljuk. 220 mg fehér porszerű (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-karboxi-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin-nátriúmsót kapunk.

Op.: 114–121 °C (bomlik)

¹H-NMR (D₂O–NaOD) δ ppm: 1,4–1,7 (m, 4H), 1,9–2,2 (m, 4H), 2,78 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 5,2–5,5 (m, 2H), 7,4–7,8 (m, 8H)

Az 5. példa (1) eljárása szerint az alábbi anyagokat állítjuk elő:

(2) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-1-(fenil-szulfonil)-pirrolidin-nátriúmsó

¹H-NMR (D₂O) δ ppm: 1,60 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 2,16 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 4,38 (q, J = 8,5 Hz, 1H), 5,3–5,6 (m, 2H), 7,6–7,9 (m, 9H)

(3) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(fenil-szulfonil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin-nátriúmsó

¹H-NMR (D₂O) δ ppm: 1,5–1,7 (m, 2H), 1,7–1,8 (m, 2H), 1,9–2,1 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 5,3–5,6 (m, 2H), 7,5–7,9 (m, 10H)

(4) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin-nátriúmsó

¹H-NMR (D₂O) δ ppm: 1,4–1,6 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,9–2,1 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 3,2–3,5 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 5,1–5,3 (m, 1H), 5,3–5,6 (m, 1H), 7,4–7,7 (m, 9H)

(5) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(fenil-karbamoil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin-nátriúmsó

¹H-NMR (D₂O) δ ppm: 1,5–1,7 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 2,0–2,2 (m, 5H), 3,28 (dd, J = 11 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 6, 11 Hz), 3,88 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 5,3–5,6 (m, 2H), 7,1–7,3 (m, 3H), 7,3–7,4 (m, 2H), 7,5–7,6 (m, 3H), 7,8–7,9 (m, 2H)

(6) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(fenil-szulfonil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin-nátriúmsó

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,4–1,7 (m, 4H), 2,0–2,2 (m, 4H), 2,9–3,2 (m, 3H), 3,37 (dd, J = 12 Hz), 4,28 (m, 1H), 5,4–5,5 (m, 2H), 7,6–7,8 (m, 10H)

(7) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(fenil-szulfonil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin-nátriúmsó

¹H-NMR (D₂O) δ ppm: 1,5–1,7 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,1–2,2 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,56 (dd, J = 4,5, 11,5 Hz, 1H), 3,7 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 5,3–5,6 (m, 2H), 7,5–7,9 (m, 10H)

(8) (2R,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(fenil-szulfonil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin-nátriúmsó

¹H-NMR (D₂O) δ ppm: 1,4–1,7 (m, 4H), 2,0–2,2 (m, 4H), 2,9–3,2 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 5,4–5,6 (m, 2H), 7,5–7,8 (m, 10H)

(9) (2S,4R)-1-(Butil-szulfonil)-2-[(E és Z)-5-karb-

oxi-1-pentenil]-4-[(klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin-nátriúmsó

¹H-NMR (D₂O) δ ppm: 0,92 (3H, t, J = 7 Hz), 1,4–1,5 (3H, m), 1,5–1,8 (4H, m), 2,0–2,2 (5H, m), 3,0–3,2 (2H, m), 3,4–3,5 (2H, m), 3,83 (1H, m), 4,65 (1H, m), 5,3–5,7 (2H, m), 7,61 (2H, d, J = 9 Hz), 7,84 (2H, d, J = 9 Hz)

(10) (2S,4R)-1-Benzoil-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin-nátriúmsó

¹H-NMR (D₂O) δ ppm: 1,1–1,4 (1H, m), 1,6–1,8 (1H, m), 1,90 (1H, m), 2,06 (1H, m), 2,1–2,3 (3H, m), 3,02 (1H, m), 3,5–3,7 (1H, m), 3,98 (1H, m), 4,7–5,1 (2H, m), 5,37 (1H, m), 5,5–5,7 (1H, m), 7,3–7,5 (5H, m), 7,62 (2H, m), 7,90 (2H, m)

(11) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(4-metil-fenil-szulfonil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin-nátriúmsó

Op.: 109–113 °C

¹H-NMR (D₂O) δ ppm: 1,5–1,7 (3H, m), 1,7–1,9 (2H, m), 1,9–2,1 (2H, m), 2,1–2,2 (2H, m), 2,47 (3H, s), 3,53 (1H, m), 3,68 (1H, m), 4,33 (1H, m), 5,3–5,6 (2H, m), 7,4–7,8 (9H, m)

(12) (2S,4R)-1-(4-Bróm-fenil-szulfonil)-2-[(E és Z)-5-karboxi-1-pentenil]-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin-nátriúmsó

Op.: 108–112 °C

¹H-NMR (D₂O) δ ppm: 1,4–1,7 (3H, m), 1,8–2,2 (6H, m), 3,51 (1H, m), 3,64 (1H, m), 4,37 (1H, m), 5,3–5,6 (2H, m), 7,6–7,9 (5H, m)

(13) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(4-fluor-metil-szulfonil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin-nátriúmsó

Op.: 94–98 °C

¹H-NMR (D₂O) δ ppm: 1,3–1,6 (4H, m), 1,72 (1H, m), 1,8–2,1 (3H, m), 2,70 (1H, m), 3,22 (1H, m), 3,47 (1H, m), 4,36 (1H, m), 5,3–5,7 (2H, m), 7,3–7,4 (5H, m), 7,5–7,6 (2H, m), 7,7–7,8 (2H, m)

(14) (2S,4R)-1-(Butil-szulfonil)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin-nátriúmsó

Op.: 96–98 °C

¹H-NMR (D₂O) δ ppm: 0,78 (3H, t, J = 7 Hz), 1,2–1,4 (2H, m), 1,4–1,7 (5H, m), 1,8–2,1 (5H, m), 2,86 (1H, m), 3,03 (2H, m), 3,24 (1H, m), 3,56 (1H, m), 4,50 (1H, m), 5,2–5,4 (2H, m), 7,4–7,5 (3H, m), 7,6–7,7 (2H, m)

(15) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-1-(2-tienil-szulfonil)-pirrolidin-nátriúmsó

Op.: 110–112 °C

¹H-NMR (D₂O) δ ppm: 1,5–1,7 (3H, m), 1,8–2,0 (2H, m), 2,0–2,2 (4H, m), 3,45 (1H, m), 3,61 (1H, m), 4,47 (1H, m), 5,3–5,6 (2H, m), 7,31 (1H, m), 7,6–7,8 (6H, m), 7,92 (1H, m)

(16) (2S,4R)-2-[(E és Z)-4-Karboxi-1-butenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin-nátriúmsó

Op.: 60–64 °C

¹H-NMR (D₂O) δ ppm: 1,6–1,8 (2H, m), 2,0–2,4 (4H,

m), 3,18 (1H, m), 3,5–3,7 (2H, m), 4,14 (1H, m), 4,8–5,0 (1H, m), 5,1–5,4 (1H, m), 7,2–7,4 (4H, m), 7,6–7,9 (4H, m)

6. példa

A nyers (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-karboxi-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidint, amelyet 8,14 g (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-karboxi-1-pentenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin-trifluor-acetátból a 3. példa (1) eljárása szerint állítunk elő, szilikagélen (Wakogel C300, a Wako pure chemical industries Ltd. terméke, 200 g) kloroform eluens alkalmazásával oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk.

Első eluátumként 2,50 g (2S,4R)-[(Z)-5-karboxi-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidint kapunk.

Op.: 150,5–151,5 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,5–1,8 (m, 3H), 2,03 (m, 1H), 2,1–2,2 (m, 2H), 2,41 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,4–3,5 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 4,56 (q, J = 7 Hz, 1H), 5,25 (dd, J = 10,5, 9 Hz, 1H), 5,48 (dt, J = 10,5, 7,5 Hz, 1H), 7,4–7,5 (m, 4H), 7,7–7,8 (m, 4H)

Második eluátumként 650 mg (2S,4R)-2-[(E)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidint kapunk.

Op.: 111–113 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,6–1,8 (m, 2H), 1,8–1,9 (m, 2H), 1,9–2,1 (m, 2H), 2,31 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,22 (dd, J = 5, 10 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 5,5, 10 Hz, 1H), 3,83 (m, 1H), 4,23 (q, J = 6 Hz, 1H), 5,17 (dd, J = 7,5, 15,5 Hz, 1H), 5,53 (dt, J = 15,5, 6,5 Hz, 1H), 7,4–7,5 (m, 4H), 7,65–7,8 (m, 4H)

7. példa

A nyers (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidint, amelyet 29,9 g (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin-trifluoracetátból a 3. példa (1) eljárása szerinti reakcióval állítunk elő, szilikagélen, (Wakogel C300, 700 g), kloroform eluens alkalmazásával oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk.

Első eluátumként 10,5 g (2S,4R)-2-[(Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidint kapunk.

Op.: 121–123 °C

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 1,5–1,8 (m, 3H), 1,92 (m, 1H), 2,11 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 2,33 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,4–3,6 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 4,46 (q, J = 8 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 10,5, 10 Hz, 1H), 5,45 (dt, J = 10,5, 7 Hz, 1H), 7,5–7,7 (m, 5H), 7,7–7,9 (m, 4H)

Második eluátumként 1,55 g (2S,4R)-2-[(E)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidint kapunk.

Op.: 155–156 °C

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 1,6–1,7 (m, 2H), 1,7–1,8 (m, 2H), 1,9–2,1 (m, 2H), 2,28 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,18 (dd, J = 5,5, 10,5 Hz, 1H), 3,47 (m,

1H), 3,76 (m, 1H), 4,28 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 5,20 (dd, J = 8, 15,5 Hz, 1H), 5,54 (dt, J = 15,5, 6,5 Hz, 1H), 7,4–7,6 (m, 5H), 7,6–7,7 (m, 2H), 7,75–7,85 (m, 2H)

5

8. példa

330 mg (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-karboxi-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin 15 ml etil-acetátból készült oldathoz 0 °C-on diazometán éteres oldatát adjuk és a reakcióelegyet 10 percig ugyanezen a hőmérsékleten keverjük. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és a maradékot hexánból szilárd anyagként kiválasztjuk. 321 mg fehér porszerű (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-metoxi-karbonil-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidint kapunk.

Op.: 87–89 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,5–1,9 (3H, m), 1,9–2,1 (3H, m), 2,2–2,4 (2H, m), 3,43 (2H, m), 3,71 (1H, m), 4,50 (1H, m), 4,96 (1H, d, J = 6,5 Hz), 5,2–5,6 (2H, m), 7,4–7,5 (4H, m), 7,6–7,8 (4H, m)

20

9. példa

400 mg (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin 15 ml metanolban készült oldatát 10%-os aktív szénre felvitt katalizátor jelenlétében, közepes nyomáson (2 atm.) 7 óráig hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot dietiléterből szilárd anyagként kiválasztjuk és 164 mg fehér porszerű (2S,4R)-2-(5-karboxi-pentil)-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidint kapunk.

Op.: 124–125 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,2–1,4 (4H, m), 1,5–1,7 (3H, m), 1,7–1,9 (3H, m), 2,35 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09 (1H, m), 3,38 (1H, m), 3,6–3,9 (2H, m), 7,4–7,6 (4H, m), 7,7–7,9 (4H, m)

35

10. példa

88,49 g trifenil-[4-(metoxi-karbonil)-benzil]-foszfónium-klorid 500 ml tetrahidrofuranban készült szuszpenziójához jeges hűtés közben 4,75 g nátrium-hidridet adagolunk részletekben és a reakcióelegyet 1 óráig jeges fürdőben keverjük.

45

A kapott sárga szuszpenzióhoz jeges hűtés közben hozzácepegtetjük 70,0 g (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-formil-pirrolidin 200 ml tetrahidrofuranban készült oldatát és az elegyet 1 óráig jeges hűtés közben keverjük. Az elegyhez 50 ml telített vizes ammónium-klorid oldatot és 1,5 l etil-acetátot adunk és az oldatot egymást követően vízzel és telített sóoldattal mossuk. A szerves fázist magnéziumsulfáton megszáritjuk és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Nyers (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(E és Z)-2-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-vinil]-pirrolidint kapunk, amelyet szilikagélen (1 kg), hexán/etil-acetát (4:1–2:1) eluens alkalmazásával oszlopkromatográfia segítségével tisztítunk. 15,98 g kevésbé poláros

50

55

60

(2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(Z)-2-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-vinil]-pirrolidint (fehér por), és 21,94 g, polárosabb (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(E)-2-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-vinil]-pirrolidint (fehér por) kapunk.

Z-izomer

Op.: 178–179 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,29 (9H, s), 1,8–2,3 (2H, m), 3,26 (1H, m), 3,51 (1H, dd, J = 6, 11 Hz), 3,89 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,78 (1H, m), 5,10 (1H, m), 5,60 (1H, dd, J = 9, 11,5 Hz), 6,48 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,2–7,4 (2H, m), 7,48 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,02 (2H, d, J = 8,5 Hz)

E-izomer

Op.: 164–165 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,39 (9H, s), 1,9–2,2 (2H, m), 3,24 (1H, dd, J = 5, 11 Hz), 3,55 (1H, dd, J = 6, 11,5 Hz), 3,91 (3H, s), 3,8–4,0 (1H, m), 4,49 (1H, m), 4,91 (1H, m), 6,12 (1H, dd, J = 6,5, 15,5 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,97 (2H, d, J = 8,5 Hz)

11. példa

A 10. példa szerinti eljárással az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

(2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(Z)-2-[3-(metoxi-karbonil)-fenil]-vinil]-pirrolidin

Op.: 154–156 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,28 (9H, s), 1,8–2,1 (2H, m), 3,30 (1H, dd, J = 5, 12 Hz), 3,56 (1H, dd, J = 6, 12 Hz), 3,89 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,79 (1H, m), 4,93 (1H, d, J = 7 Hz), 5,58 (1H, dd, J = 9, 12,5 Hz), 6,48 (1H, d, J = 12,5 Hz), 7,3–7,5 (4H, m), 7,83 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,92 (2H, m)

(2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(E)-2-[3-(metoxi-karbonil)-fenil]-vinil]-pirrolidin

Op.: 126–128 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,40 (9H, s), 1,8–2,1 (2H, m), 3,24 (1H, dd, J = 5,5, 11 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 11 Hz), 3,92 (3H, m), 3,97 (1H, m), 4,49 (1H, m), 4,88 (1H, m), 6,09 (1H, dd, J = 6,5, 16 Hz), 6,43 (1H, d, J = 16 Hz), 7,49 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,4–7,6 (3H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,92 (1H, d, J = 7 Hz), 8,03 (1H, s)

12. példa

(1) 15,5 g (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(Z)-2-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-vinil]-pirrolidin 100 ml 90%-os vizes trifluor-ecetsavban készült oldatát 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot kloroformban szuszpendáljuk (200 ml), majd az oldat pH-értékét telített vizes nátriumhidrogénkarbonát oldattal 8 értékre állítjuk be. A szerves fázist elválasztjuk és telített sóoldattal mos-

suk, majd magnéziumsulfáton megszáritjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és a maradék szilárd anyagot leszűrjük. 11,9 g fehér por (2S,4R)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(Z)-2-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-vinil]-pirrolidint kapunk.

Op.: 189–190 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,7–2,2 (2H, m), 2,66 (1H, dd, J = 4,5, 11,5 Hz), 3,18 (1H, dd, J = 6, 11,5 Hz), 3,88 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,08 (1H, m), 5,61 (1H, dd, J = 9,5, 11,5 Hz), 6,52 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,5 Hz)

A 12. példa (1) eljárása szerint az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

(2) (2S,4R)-4-[(Klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(Z)-3-[3-(metoxi-karbonil)-fenil]-vinil]-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,75 (1H, dd, J = 7,5, 14 Hz), 1,91 (1H, m), 2,74 (1H, dd, J = 5, 12 Hz), 3,26 (1H, dd, J = 6, 12 Hz), 3,90 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,13 (1H, m), 5,62 (1H, dd, J = 9,5, 12 Hz), 6,51 (1H, dd, J = 12 Hz), 7,3–7,5 (5H, m), 7,7–8,0 (3H, m)

(3) (2S,4R)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(E)-2-[3-(metoxi-karbonil)-fenil]-vinil]-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,8–2,0 (2H, m), 2,93 (1H, dd, J = 4,5, 11,5 Hz), 3,32 (1H, dd, J = 6, 11,5 Hz), 3,90 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,05 (1H, m), 6,28 (1H, dd, J = 7,5, 16,5 Hz), 6,52 (1H, d, J = 16,5 Hz), 7,36 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,4–7,5 (3H, m), 7,7–7,9 (3H, m), 8,00 (1H, m)

13. példa

(1) 11,5 g (2S,4R)-4-[(4-Klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(Z)-2-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-vinil]-pirrolidin

200 ml diklórmetánban készült oldatához jeges hűtés mellett 3,80 ml trietilamint és 5,77 g 4-klór-benzolszulfonil-kloridot adunk és a reakcióelegyet 1 óráig ugyan ezen és a hőmérsékleten keverjük. Az oldatot sorrendben híg sósavval, telített vizes nátriumhidrogén-karbonát oldattal és telített sóoldattal mossuk, majd magnéziumsulfáton megszáritjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és a szilárd anyagot leszűrjük. 15,71 g fehér, por alakú (2S,4R)-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(Z)-2-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-vinil]-pirrolidint kapunk.

Op.: 171–172 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,8–2,1 (2H, m), 3,30 (1H, dd, J = 4, 11 Hz), 3,53 (1H, dd, J = 5,5, 11 Hz), 3,81 (1H, m), 3,97 (3H, s), 4,53 (1H, m), 5,58 (1H, dd, J = 9, 11,5 Hz), 6,43 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,75 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,04 (2H, d, J = 8,5 Hz)

A 13. példa (1) eljárása szerint az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

(2) (2S,4R)-1-(4-Klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(Z)-2-[3-(metoxi-karbonil)-fenil]-vinil]-pirrolidin

Op.: 203–204 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1,8–1,9 (2H, m), 3,23 (1H, dd, J = 4,5, 11 Hz), 3,50 (1H, dd, J = 5,5, 11 Hz), 3,65 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,40 (1H, m), 5,68 (1H, dd, J = 9, 11,5 Hz), 6,54 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,4–8,0 (12H, m)

(3) (2S,4R)-1-(4-Klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(E)-2-[3-(metoxi-karbonil)-fenil]-vinil]-pirrolidin

Op.: 138–139 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1,7–1,9 (2H, m), 3,13 (1H, dd, J = 5, 9,5 Hz), 3,53 (1H, dd, J = 6,5, 9,5 Hz), 3,78 (1H, m), 4,33 (1H, m), 6,23 (1H, dd, J = 7,5, 16 Hz), 6,57 (1H, d, J = 16 Hz), 7,4–8,0 (12H, m)

14. példa

15,0 g (2S,4R)-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-3-[(Z)-2-[(4-(metoxi-karbonil)-fenil]-vinil]-pirrolidin 100 ml metanol és 75 ml 1 n vizes nátriumhidroxid elegyében készült oldatát 4 óráig 50 °C-on keverjük, majd az illékony komponenseket vákuumban elpárologtatjuk. A maradék vizes oldat pH-értékét tömény sósavval 1 értékre állítjuk be, majd a fehér csapadékot leszűrjük és vízzel mossuk. 14,50 g fehér por (2S,4R)-2-[(Z)-2-(4-karboxi-fenil)-vinil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidint kapunk.

Op.: 206–208 °C (bomlik)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1,8–2,0 (2H, m), 3,31 (1H, dd, J = 3,5, 10,5 Hz), 3,51 (1H, dd, J = 5,5, 10,5 Hz), 4,40 (1H, m), 5,68 (1H, dd, J = 9,5, 11,5 Hz), 6,54 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8 Hz), 7,67 (2H, d, J = 8 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8 Hz)

A 14. példa (1) eljárása szerint az alábbi vegyületet állítjuk elő:

(2) (2S,4R)-2-[(E)-2-(4-Karboxi-fenil-vinil)-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

Op.: 168–171 °C (bomlik)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1,7–1,9 (2H, m), 3,08 (1H, dd, J = 6, 11 Hz), 3,46 (1H, m), 3,78 (1H, m), 4,32 (1H, m), 6,30 (1H, dd, J = 7, 16 Hz), 6,53 (1H, d, J = 16 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,6–7,7 (4H, m), 7,7–7,8 (4H, m), 7,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,00 (1H, d, J = 6 Hz)

(3) (2S,4R)-2-[(Z)-2-(3-Karboxi-fenil-vinil)-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

Op.: 127–130 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1,8–1,9 (2H, m), 3,23 (1H, dd, J = 4,5, 10,5 Hz), 3,50 (1H, dd, J = 5, 10,5 Hz), 3,63 (1H, m), 4,41 (1H, m), 5,67 (1H, dd, J = 9,5, 12 Hz), 6,54 (1H, d, J = 12 Hz), 7,4–8,0 (12H, m)

(4) (2S,4R)-2-[(E)-2-(3-Karboxi-fenil)-vinil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

Op.: 119–121 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1,7–1,9 (2H, m), 3,12 (1H, dd, J = 5, 9,5 Hz), 3,50 (1H, dd, J = 6,5, 9,5

Hz), 3,79 (1H, m), 4,31 (1H, m), 6,23 (1H, dd, J = 7,5, 16 Hz), 6,57 (1H, d, J = 16 Hz), 7,4–8,0 (12H, m)

15. példa

(1) 4,01 g L-lizin hidrát és 12,0 (2S,4R)-2-[(Z)-5-karboxi-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin keverékét oldjuk 9 ml forró víz és 170 ml forró etanol elegyében, majd az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük. A kivált fehér kristályos anyagot leszűrjük, etanollal mossuk és vákuumban megszáritjuk.

13,4 g (2S,4R)-2-[(Z)-5-karboxi-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin-L-lizinsót kapunk, amely fehér kristályos anyag.

Op.: 176–178 °C

¹H-NMR (D₂O-NaOD) δ ppm: 1,2–1,4 (5H, m), 1,5–1,7 (5H, m), 1,98 (2H, m), 2,09 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,53 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,77 (1H, t, J = 8,5 Hz), 3,18 (1H, t, J = 7 Hz), 3,31 (1H, m), 3,59 (1H, m), 4,44 (1H, m), 5,1–5,4 (2H, m), 7,4–7,7 (8H, m)

A 15. példa (1) eljárása szerint az alábbi vegyületet állítjuk elő:

(2) (2S,4R)-2-[(Z)-5-karboxi-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin-L-argininsó

Op.: 139–145 °C

¹H-NMR (D₂O-NaOD) δ ppm: 1,4–1,7 (8H, m), 1,96 (2H, m), 2,09 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,74 (1H, t, J = 9 Hz), 3,07 (2H, m), 3,20 (1H, m), 3,32 (1H, m), 3,60 (1H, m), 4,42 (1H, m), 5,1–5,4 (2H, m), 7,4–7,7 (8H, m)

11. előállítás

5,0 g (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-formil-pirrolidin 50 ml tetrahidrofuránban készült oldatához 10,8 ml 3 mólos éteres metil-magnézium-bromid oldatot adunk –78 °C-on és az oldatot ezen a hőmérsékleten keverjük 3 óráig. A reakciót telített ammóniumklorid oldattal leállítjuk, majd az elegyet etil-acetáttal extraháljuk és a szerves oldatot sorrendben vízzel és telített sóoldattal mossuk. Ezután a szerves oldatot magnéziumsulfáton megszáritjuk és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. 5,2 g olajos (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(R és S)-1-hidroxi-etil]-pirrolidint kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,0–1,1 (3H, m), 1,41 (9H, s), 1,8–2,0 (2H, m), 3,3–3,4 (2H, m), 3,6–4,0 (3H, m), 5,40 (1H, m), 7,52 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,5 Hz)

12. előállítás

1,57 ml oxalil-klorid 120 ml diklórmétánban készült oldatához –78 °C-on 1,46 ml dimetilszulfoxidot adunk. Az elegyet 10 percig ezen a hőmérsékleten keverjük, majd 5,20 g (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(R és S)-1-hidroxi-etil]-pirrolidin 15 ml diklórmétánban készült

oldatát adjuk hozzá -78°C -on. A reakcióelegyet 15 percig ezen a hőmérsékleten keverjük, majd az oldathoz 6,75 ml trietilamint adunk és 1 óráig -78°C -on keverjük. Az oldatot sorrendben vízzel és telített sóoldattal mossuk, magnéziumsulfáton megszáritjuk és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot szilikagélén, hexán/etil-acetát (2 : 1) eluens alkalmazásával oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk és 3,19 g (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-acetil-pirrolidint kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,40 (9H, s), 1,9–2,1 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,31 (1H, m), 3,32 (1H, m), 3,57 (1H, m), 3,84 (1H, széles), 4,42 (1H, m), 5,45 (1/3 H, d, $J = 7$ Hz), 5,59 (2/3 H, d, $J = 7$ Hz), 7,53 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,82 (2H, d, $J = 8,5$ Hz)

13. előállítás

20 g (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-(metoxi-karbonil)-pirrolidin 90%-os vizes trifluorecetsavban készült oldatát 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot kloroform/metanol (500 ml, 3 : 1) elegyben oldjuk és az oldatot sorrendben telített nátriumhidrogén-karbonát vizes oldattal, majd telített sóoldattal mossuk. A szerves fázist magnéziumsulfáton megszáritjuk és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot éterből kristályosítjuk és 10,7 g (2S,4R)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-(metoxi-karbonil)-pirrolidint kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2,07 (1H, d, $J = 8$ Hz), 2,10 (1H, d, $J = 8$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 3, 11$ Hz), 3,09 (1H, dd, $J = 5,5, 11$ Hz), 3,72 (3H, s), 3,8–3,9 (2H, m), 7,48 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,82 (2H, d, $J = 8,5$ Hz)

14. előállítás

10,0 g (2S,4R)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-(metoxi-karbonil)-pirrolidin 200 ml diklórmetánban készült oldatához jeges hűtés közben 4,8 ml trietilamint és 6,62 g 4-klór-benzolszulfonil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 3 óráig jeges fürdőben keverjük, majd a kapott oldatot sorrendben híg sósavval, telített vizes nátriumhidrogén-karbonát oldattal és telített sóoldattal mossuk. A szerves oldatot magnéziumsulfáton megszáritjuk és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. 11,5 g (2S,4R)-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-(metoxi-karbonil)-pirrolidint kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2,14 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,22 (1H, dd, $J = 4,5, 10$ Hz), 3,45 (1H, dd, $J = 5, 10$ Hz), 3,69 (3H, s), 3,93 (1H, m), 4,47 (1H, t, $J = 7$ Hz), 7,45–7,55 (4H, m), 7,7–7,8 (4H, m)

15. előállítás

A 7. előállítás (1) eljárása szerint az alábbi vegyületet állítjuk elő:

(1) (2S,4R)-1-(terc-Butoxi-karbonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-(metoxi-karbonil)-pirrolidin

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,40 (9H, s), 2,1–2,3 (2H, m), 2,45 (3H, s), 3,19 (1H, m), 3,60 (1H, dd, $J = 6, 11$ Hz), 3,71 (3H, s), 3,94 (1H, m), 4,30 (1H, m), 5,20 (1H, m), 7,34 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,77 (2H, d, $J = 8$ Hz)

(2) (2S,4R)-1-(terc-Butoxi-karbonil)-2-(metoxi-karbonil)-4-[(4-metoxi-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,48 (9H, s), 2,1–2,3 (2H, m), 3,18 (1H, m), 3,59 (1H, dd, $J = 6, 11$ Hz), 3,70 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,90 (1H, m), 4,28 (1H, m), 5,40 (1H, m), 6,98 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,80 (1H, d, $J = 8$ Hz)

(3) (2S,4R)-1-(terc-Butoxi-karbonil)-2-(metoxi-karbonil)-4-[(4-trifluor-metil)-fenil-szulfonil]-amino]-pirrolidin

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,39 (9H, s), 2,0–2,2 (2H, m), 2,30 (1H, m), 3,2–3,4 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,98 (1H, m), 4,33 (1H, m), 7,82 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,04 (2H, d, $J = 8,0$ Hz)

16. előállítás

A 8. előállítás (1) eljárása szerint az alábbi anyagokat állítjuk elő:

(1) (2S,4R)-1-(4-Klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-formil-pirrolidin

(2) (2S,4R)-1-(terc-Butoxi-karbonil)-2-formil-4-[(4-metil-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,40 (9H, s), 2,13 (1H, m), 2,47 (3H, s), 3,32 (1H, m), 3,57 (1H, m), 3,83 (1H, m), 4,25 (1H, m), 5,10 (1H, m), 7,34 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,75 (2H, d, $J = 8$ Hz), 9,50 (1H, széles)

(3) (2S,4R)-1-(terc-Butoxi-karbonil)-2-formil-4-[(4-metoxi-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,42 (9H, s), 1,88 (1H, m), 2,12 (1H, m), 3,15 (1H, m), 3,7–4,0 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,93 (1H, m), 5,38 (1H, m), 7,02 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,25–7,35 (2H, m), 9,44 (1H, széles)

(4) (2S,4R)-1-(terc-Butoxi-karbonil)-2-formil-4-[(4-(trifluor-metil)-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

16. példa

1,00 g (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-formil-pirrolidin és 1,50 g (etoxi-karbonil)-metilén-trifenil-foszfórán 20 ml diklórmetánban készült elegyét 2 óráig szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradék olajos anyagot szilikagélén, hexán/etil-acetát (2 : 1) eluens alkalmazásával oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk és 1,15 g olajos (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(E)-2-(etoxi-karbonil)-vinil]-pirrolidint kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,30 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,38 (9H, s), 1,98 (1H, m), 2,15 (1H, m), 3,22 (1H, m), 3,53 (1H, m), 3,85 (1H, m), 4,20 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 4,46 (1H, m), 4,92 (1H, m), 5,80 (1H, d, $J = 15,5$ Hz), 6,73 (1H, dd, $J = 6, 15,5$ Hz), 7,52 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,81 (2H, d, $J = 8,5$ Hz)

17. példa

1,14 g (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-2-[(E és Z)-5-karboxi-1-pentenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin 20 ml metanolban készült oldatát sósavval telítjük és éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és a maradékot kloroformban oldjuk. Az oldatot sorrendben telített vizes nátriumhidrogén-karbonát oldattal és telített sóoldattal mossuk. Az oldatot magnéziumsulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. 908 mg olajos

(2S,4R)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(E és Z)-5-metoxi-karbonil]-1-pentenil]-pirrolidint kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,6–1,9 (4H, m), 2,07 (2H, m), 2,29 (2H, m), 2,73 (1H, m), 3,22 (1H, m), 3,66 (3×1/3H, s), 3,68 (3×2/3H, s), 3,85 (1H, m), 4,03 (1H, m), 5,2–5,6 (2H, m), 7,4–7,6 (2H, m), 7,8–7,9 (2H, m)

18. példa

1,10 g (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(E)-2-(etoxi-karbonil)-vinil]-pirrolidin 10 ml 90%-os vizes trifluor-ecetsavban készült oldatát 1 óráig szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot etil-acetátban oldjuk és az oldatot sorrendben telített vizes nátriumhidrogénkarbonát oldattal és telített sóoldattal mossuk. A szerves oldatot magnéziumsulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. 596 mg olajos (2S,4R)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(E)-2-(etoxi-karbonil)-vinil]-pirrolidint kapunk.

19. példa

A 3. példa (1) eljárása szerint az alábbi vegyületet állítjuk elő:

(1) (2S,4R)-4-[(4-Klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(E és Z)-5-(metoxi-karbonil)-1-pentenil]-1-(2-tienil-szulfonil)-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,6–1,9 (4H, m), 1,9–2,2 (2H, m), 2,33 (2H, m), 3,37 (1H, dd, J = 3, 12,5 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 5, 12,5 Hz), 3,67 (3×1/3H, s), 3,69 (3×2/3H, s), 3,79 (1H, m), 4,22 (1×1/3H, q, J = 7 Hz), 4,52 (1×2/3H, q, J = 7 Hz), 4,62 (1×1/3H, d, J = 7 Hz), 4,78 (1×2/3H, d, J = 6 Hz), 5,3–5,7 (2H, m), 7,1–7,2 (1H, m), 7,5–7,7 (4H, m), 7,7–7,8 (2H, m)

(2) (2S,4R)-1-(4-Klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(E)-2-(etoxi-karbonil)-vinil]-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,28 (3H, t, J = 7 Hz), 1,9–2,1 (2H, m), 3,23 (1H, dd, J = 5, 11 Hz), 3,50 (1H, dd, J = 5,5, 11 Hz), 3,85 (1H, m), 4,18 (1H, q, J = 7 Hz), 4,43 (1H, q, J = 6 Hz), 4,85 (1H, d, J = 9,5 Hz), 5,90 (1H, d, J = 15 Hz), 6,62 (1H, dd, J = 6, 15 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,79 (2H, d, J = 8,5 Hz)

(3) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-metil-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

Op.:106–110 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,59 (3H, s), 1,6–1,8 (2H, m), 1,84 (1H, m), 2,0–2,2 (3H, m), 2,38 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,18 (1H, m), 3,42 (1H, m), 3,74 (1H, m), 4,45 (1H, t, J = 7,0 Hz), 5,22 (1H, m), 5,40 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,4–7,5 (4H, m), 7,65–7,8 (4H, m)

20. példa

(1) 3,83 g (4-karboxi-4-metil-pentil)-trifenil-foszfónium-bromid 21 ml dimetilszulfoxidban készült oldatához nátrium-metil-szulfonil-metidet adunk (19,5 mmól, amelyet 468 mg nátriumhidridből és 17 ml dimetilszulfoxidból állítunk elő) és az oldatot 30 percig szobahőmérsékleten keverjük. A kapott oldathoz 1,0 g (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-formil-pirrolidin 3,0 ml dimetilszulfoxidban készült oldatát adjuk és az elegyet 1 óráig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 50 ml vizet adunk hozzá és az oldatot etil-acetáttal mossuk, majd a vizes fázis pH-értékét 1 n sósavval 1 értékre állítjuk be. A vizes oldatot etil-acetáttal extraháljuk és a szerves fázist sorrendben vízzel és telített sóoldattal mossuk. Az oldatot magnéziumsulfáton megszáritjuk és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Olajos (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-2-[(E és Z)-5-karboxi-5-metil-1-hexenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidint kapunk.

A 20. példa (1) eljárása szerint az alábbi anyagokat állítjuk elő:

(2) (2S,4R)-1-(terc-Butoxi-karbonil)-2-[(E és Z)-6-karboxi-1-hexenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,40 (9H, s), 1,4–1,5 (2H, m), 1,6–1,8 (3H, m), 1,9–2,1 (3H, m), 2,3–2,4 (2H, m), 3,39 (1H, m), 3,86 (1H, m), 4,58 (1H, m), 5,3–5,5 (2H, m), 7,50 (2H, m), 7,81 (2H, m),

(3) (2S,4R)-1-(terc-Butoxi-karbonil)-2-[(E és Z)-5-karboxi-1-hexenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

(4) (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-2-[(E és Z)-5-karboxi-1-metil-1-pentenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,34 (9H, s), 1,5 (3H, m), 1,6–1,8 (3H, m), 2,0–2,2 (1H, m), 2,3–2,4 (2H, m), 3,39 (1H, m), 3,78 (2H, m), 4,50 (1H, m), 5,1–5,3 (1H, m), 7,49 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,5 Hz)

(5) (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-2-[(E és Z)-5-karboxi-1-pentenil]-4-[(4-metil-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

(6) (2S,4R)-1-(terc-Butoxi-karbonil)-2-[(E és Z)-5-karboxi-1-pentenil]-4-[(4-metoxi-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

(7) (2S,4R)-1-(terc-Butoxi-karbonil)-2-[(E és Z)-5-karboxi-1-pentenil]-4-[(4-trifluor-metil)-fenil-szulfonil]-amino]-pirrolidin

21. példa

A 20. példa (1) eljárása szerint előállított (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-2-[(E és Z)-5-karboxi-5-metil-1-hexenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidint

8 ml 75%-os vizes trifluor-ecetsavban oldjuk és az oldatot 1 óráig szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert vákuumban elpárolgatjuk és olajos (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-karboxi-5-metil-1-hexenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin-trifluoracetátot kapunk.

A 21. példa (1) eljárása szerint az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

(2) (2S,4R)-2-[(E és Z)-6-Karboxi-1-hexenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin-trifluoracetát

(3) (2S,4R)-2-[(E és Z)-6-Karboxi-1-hexenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin-trifluoracetát

(4) (2S,4R)-2-[(E és Z)-6-Karboxi-1-metil-1-pentenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin-trifluoracetát

(5) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-4-[(4-metil-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin-trifluoracetát

(6) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-4-[(4-metoxi-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin-trifluoracetát

(7) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-4-[(4-trifluor-metil)-fenil-szulfonil]-amino]-pirrolidin-trifluoracetát

22. példa

(1) A 21. példa (1) eljárásában kapott (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-karboxi-5-metil-1-hexenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin-trifluoracetát és 13 ml diklórmetán elegyéhez jeges hűtés közben 2,0 ml trietilamint és 380 mg 4-klór-benzolszulfonil-kloridot adunk. A reakcióelegyet ugyanezen a hőmérsékleten 1 óráig keverjük, majd 1 n sósavat adunk hozzá. Ezután diklórmetánnal extraháljuk és a szerves fázist sorrendben vízzel és telített sóoldattal mossuk. A szerves oldatot magnéziumsulfáton megszáritjuk és az oldószert vákuumban elpárolgatjuk. A maradékot szilikagélén (Wakogel C-300), kloroform eluens alkalmazásával oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk és (2S,4R)-2-[(Z)-5-Karboxi-5-metil-1-hexenil]-1-[(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin]

Op.: 159–160 °C

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm: 1,20 (3H, s), 1,22 (3H, s), 1,5–1,8 (5H, m), 2,0–2,2 (2H, m), 3,43 (1H, m), 3,64 (1H, m), 4,43 (1H, q, J = 8 Hz), 5,2–5,4 (2H, m), 7,57 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,61 (2H, d, J = 7,5 Hz), (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,78 (2H, d, J = 7,5 Hz)

A 22. példa (1) eljárása szerint az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

(2) (2S,4R)-2-[(Z)-6-Karboxi-1-hexenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

Op.: 112–114 °C

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 1,3–1,5 (2H, m), 1,5–1,8 (4H, m), 1,93 (1H, m), 2,09 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,32 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,41 (1H, m), 3,74

(1H, m), 4,52 (1H, q, J = 8,5 Hz), 5,50 (1H, dd, J = 8,5 Hz), 5,42 (dt, J = 7,5, 10 Hz), 7,50 (4H, d, J = 8 Hz), 7,71 (2H, d, J = 8 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8 Hz)

(3) (2S,4R)-2-[(Z)-5-Karboxi-1-hexenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

Op.: 159–160 °C

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 1,12 (3×1/3H, d, J = 6,5 Hz), 1,13 (3×2/3H, d, J = 6,5 Hz), 1,3–1,5 (2H, m), 1,6–1,8 (2H, m), 1,87 (1H, m), 1,9–2,1 (2H, m), 2,34 (1H, m), 3,3–3,5 (2H, m), 4,42 (1H, q, J = 8 Hz), 5,13 (1H, m), 5,34 (1H, m), 7,53–7,45 (4H, m), 7,6–7,7 (4H, m)

(4) (2S,4R)-2-[(Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-metil-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

Op.: 98–101 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,5–1,8 (5H, m), 1,98 (1H, m), 2,1–2,2 (2H, m), 2,43 (3H, s), 3,4–3,5 (2H, m), 3,69 (1H, m), 4,52 (1H, q, J = 7,5 Hz), 5,2–5,5 (3H, m), 7,32 (2H, d, J = 8 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8 Hz), 7,75 (2H, d, J = 8 Hz)

(5) (2S,4R)-2-[(Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-metoxi-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

Op.: 90 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,5–1,8 (3H, m), 2,02 (1H, m), 2,17 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,49 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,4–3,5 (2H, m), 3,66 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,50 (1H, q, J = 7 Hz), 5,2–5,5 (3H, m), 6,98 (2H, d, J = 8 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8 Hz), 7,75 (4H, d, J = 8 Hz)

(6) (2S,4R)-2-[(Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-trifluor-metil)-fenil-szulfonil]-amino]-pirrolidin

Op.: 140–141 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,5–1,8 (3H, m), 2,05 (1H, m), 2,18 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,40 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,41 (dd, J = 4,5, 11 Hz), 3,53 (1H, dd, J = 3, 11 Hz), 3,79 (1H, m), 4,65 (1H, q, J = 7 Hz), 5,22 (1H, dd, J = 11, 10 Hz), 5,44 (1H, dt, J = 11, 7,5 Hz), 5,78 (1H, d, J = 6,5 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8 Hz), 7,72 (2H, d, J = 8 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8 Hz), 7,98 (2H, d, J = 8 Hz)

23. példa

–78 °C-on 0,32 ml tionilkloridot adunk 20 ml metanolhoz és az elegyet 30 percig ezen a hőmérsékleten keverjük. Ezután az oldathoz 2,0 g (2S,4R)-2-[(Z)-5-karboxi-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin adunk és a reakcióelegyet 2 óráig szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert vákuumban elpárolgatjuk és a maradékot kloroformban oldjuk. Az oldatot sorrendben telített vizes nátriumhidrogén-karbonát oldattal, majd telített sóoldattal mossuk. A szerves réteget magnéziumsulfáton megszáritjuk és az oldószert vákuumban elpárolgatjuk. A maradékot éterből kristályosítjuk és 2,0 g (2S,4R)-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-

szulfonil)-amino]-2-[(Z)-5-(metoxi-karbonil)-1-pentenil]-pirrolidint kapunk.

Op.: 95–96 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,5–1,9 (3H, m), 1,95–2,15 (3H, m), 2,32 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,40–3,45 (2H, m), 3,67 (3H, s), 3,81 (1H, m), 4,48 (1H, q, J = 8 Hz), 4,94 (1H, d, J = 7,5 Hz), 5,23 (1H, t, J = 10,5 Hz), 5,46 (1H, m), 7,4–7,5 (4H, m), 7,6–7,8 (4H, m)

24. példa

A 9. példa szerinti eljárással az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

(1) (2S,4R)-2-[2-(4-karboxi-fenil)-etil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

Op.: 180–182 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,6–1,9 (2H, m), 2,21 (1H, m), 2,5–2,8 (2H, m), 3,08 (1H, dd, J = 6, 11 Hz), 3,4–3,8 (4H, m), 7,18 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,4–7,5 (4H, m), 7,61 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,97 (2H, d, J = 8,5 Hz)

(2) (2S,4R)-2-[2-(3-Karboxi-fenil)-etil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

Op.: 206–207 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1,54 (1H, m), 1,7–1,85 (2H, m), 2,05 (1H, m), 2,55–2,7 (2H, m), 3,02 (1H, m), 3,3–3,7 (3H, m), 7,45 (2H, d, J = 8 Hz), 7,65–7,85 (6H, m), 12,93 (1H, széles)

25. példa

(1) 890 mg (2S,4R)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(E és Z)-5-(metoxi-karbonil)-1-pentenil]-1-(2-tienil-szulfonil)-pirrolidin 2 ml metanol és 1 n nátriumhidroxid elegyben készült oldatát éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldat pH-értékét ezután 1 n sósavval 2 értékre állítjuk be, majd kloroformmal extraháljuk. A szerves oldatot telített sóoldattal mossuk és magnéziumsulfáton megszáritjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és a maradékot szilikagélén (Wakogel C-300), kloroform eluens alkalmazásával oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk. 242 mg fehér por alakú (2S,4R)-2-[(Z)-5-karboxi-1-pentenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-1-(2-tienil-szulfonil)-pirrolidint kapunk.

Op.: 115–116 °C

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 1,5–2,0 (4H, m), 2,15 (2H, q, J = 7 Hz), 2,33 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,3–3,6 (2H, m), 3,63 (1H, m), 4,52 (1H, q, J = 8 Hz), 5,3–5,5 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J = 3, 5 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,60 (1H, m), 7,66 (1H, m), 7,75 (2H, d, J = 8,5 Hz)

A 25. példa (1) eljárása szerint az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

(2) (2S,4R)-2-[(E)-2-Karboxi-vinil]-2-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

Op.: 76–81 °C

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 1,88 (2H, t, J = 6

Hz), 3,23 (1H, dd, J = 5,5, 11 Hz), 3,51 (1H, dd, J = 6, 11 Hz), 3,74 (1H, m), 4,38 (1H, q, J = 6,5 Hz), 5,91 (1H, d, J = 16 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 6,5 (16 Hz), 7,45–7,55 (4H, m), 7,7–7,8 (4H, m)

(3) (2S,4R)-2-[(Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[N-(4-klór-fenil-szulfonil)-N-metil-amino]-pirrolidin

Op.: 90–92 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,6–1,8 (3H, m), 2,02 (1H, dt, J = 8,5, 12,5 Hz), 2,18 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,37 (2H, t, J = 8 Hz), 2,68 (3H, s), 3,13 (1H, dd, J = 7,5, 10 Hz), 3,37 (1H, dd, J = 7,5, 10 Hz), 4,5–4,7 (2H, m), 5,22 (1H, t, J = 10,5 Hz), 5,40 (1H, dt, J = 7,5, 10,5 Hz), 7,45–7,55 (4H, m), 7,65–7,75 (4H, m)

26. példa

(1) 547 mg (2S,4R)-2-[(Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin, 157 mg benzolszulfonamid, és 122 mg 4-(dimetil-amino)-piridin 10 ml diklórmétánban készült oldatához 206 mg N,N'-diciklohexil-karbodiimidet adunk és az elegyet éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldhatatlan anyagot le-
szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélén, kloroform/metanol (40 : 1) eluens alkalmazásával oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk. 478 mg (2S,4R)-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(Z)-5-[N-(fenil-szulfonil)-karbamoil]-1-pentenil]-pirrolidint kapunk.

Op.: 150–152 °C

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 1,55–1,75 (3H, m), 1,88 (1H, m), 2,09 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,27 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,36 (1H, m), 3,50 (1H, m), 3,64 (1H, m), 4,45 (1H, q, J = 7,5 Hz), 5,2–5,4 (2H, m), 7,45–7,65 (7H, m), 7,7–7,8 (4H, m), 8,0–8,1 (2H, m)

A 26. példa (1) eljárása szerint az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

(2) (2S,4R)-1-(4-Klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(Z)-5-[N-(metil-szulfonil)-karbamoil]-1-pentenil]-pirrolidin

Op.: 123–124 °C

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 1,6–1,8 (3H, m), 1,95 (1H, m), 2,17 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,33 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,27 (3H, s), 3,4–3,55 (2H, m), 3,68 (1H, m), 4,52 (2H, q, J = 7,5 Hz), 5,2–5,5 (2H, m), 7,5–7,6 (4H, m), 7,85–7,95 (4H, m)

27. példa

500 mg (2S,4R)-2-[(Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin 105 mg N-hidroxi-szukcinimid, és 188 mg N,N'-diciklohexil-karbodiimid 20 ml tetrahidrofuranban készült elegyét éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk és olajos észtert kapunk.

Az aktív észter és 28%-os ammóniumhidroxid (1 ml) 10 ml tetrahidrofuranban készült elegyét 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd 30 ml kloroform és 10 ml metanol elegyét adjuk az oldathoz. Az

oldatot sorrendben vízzel és telített sóoldattal mossuk és magnéziumszulfáton megszáritjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és a maradékot éterrel szilárd anyaggá eldolgozzuk. 447 mg (2S,4R)-2-[(Z)-5-karbamoil-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidint kapunk.

Op.: 142–143 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,6–1,8 (3H, m), 1,93 (1H, m), 2,13 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,25 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,4–3,55 (2H, m), 3,62 (1H, m), 4,53 (1H, q, J = 8 Hz), 5,30 (1H, t, J = 10 Hz), 5,48 (1H, dt, J = 7,5, 10 Hz), 7,45–7,55 (4H, m), 7,75–7,85 (4H, m)

28. példa

500 mg (2S,4R)-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(Z)-5-(metoxi-karbonil)-1-pentenil]-pirrolidin 20 ml száraz tetrahidrofuranban készült oldatához jeges hűtés közben 34 mg lítium-alumínium-hidridet adunk. Ezután az elegyet 30 percig jeges hűtés mellett keverjük, majd vízes tetrahidrofuránt adunk hozzá és a keveréket Celiten leszűrjük. A szűrletet sorrendben vízzel és telített sóoldattal mossuk, majd magnéziumszulfáton megszáritjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és a maradékot éterből kristályosítjuk. 350 mg (2S,4R)-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(Z)-6-hidroxi-hexenil]-pirrolidint kapunk.

Op.: 108–109 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,4–1,6 (4H, m), 1,77 (1H, m), 2,0–2,2 (3H, m), 3,4 (2H, d, J = 4 Hz), 3,67 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,85 (1H, m), 4,66 (1H, q, J = 7,5 Hz), 5,13 (1H, t, J = 11 Hz), 5,42 (1H, dt, J = 11, 7,5 Hz), 5,76 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,5 Hz)

29. példa

839 mg (2S,4R)-2-[(Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin 5,0 ml tionil-kloridban készült oldatát 1 óráig 0 °C-on keverjük, majd az oldatot vákuumban bepároljuk és olajos savkloridot kapunk, 15 ml bróm-triklór-metánban készült 242 mg merkaptó-piridin-N-oxid és 19 mg 4-(metil-amino)-piridin elegyhez hozzáadjuk a savklorid 9 ml bróm-triklór-metánban készült oldatát visszafolyatás melletti forralás közben, majd az elegyet 2 óráig visszafolyatás mellett forraljuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és az olajos maradékot szilikagélén kloroform eluens alkalmazásával oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk. 555 mg olajos (2S,4R)-2-[(Z)-5-bróm-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidint kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,7–2,0 (4H, m), 2,22 (2H, q, J = 7 Hz), 3,3–3,5 (4H, m), 3,83 (1H, m), 4,61 (1H, q, J = 8,5 Hz), 5,15–5,45 (3H, m), 7,4–7,5 (4H, m), 7,7–7,8 (4H, m)

30. példa

527 mg (2S,4R)-2-[(Z)-5-bróm-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin és 630 mg nátriumszulfít 23 ml vízben készült elegyét 9 óráig visszafolyatás mellett forraljuk, majd az oldatot Diaion HP 20 oszlopra visszük. Az oszlopot vízzel mossuk és a terméket metanollal eluáljuk. A terméket tartalmazó frakciókat bepároljuk és liofilizáljuk. 350 mg porszerű (2S,4R)-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(Z)-5-szulfino-1-pentenil]-pirrolidin-nátriumsót kapunk.

¹H-NMR (CD₃OD₃) δ ppm: 1,7–2,0 (4H, m), 2,1–2,3 (2H, m), 2,79 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,45–3,55 (2H, m), 3,60 (1H, m), 4,42 (1H, q, J = 7,0 Hz), 5,3–5,4 (2H, m), 7,5–7,65 (4H, m), 7,7–7,85 (4H, m)

31. példa

A 20. példa (1) eljárása szerint az alábbi vegyületet állítjuk elő:

(2S,4R)-1-(terc-Butoxi-karbonil)-2-[(E és Z)-5-karboxi-5,5-difluor-1-pentenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

32. példa

A 21. példa (1) eljárása szerint az alábbi vegyületet állítjuk elő:

(2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-5,5-difluor-1-pentenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin-trifluoracetát

33. példa

A 32. példa (1) eljárása szerint az alábbi vegyületet állítjuk elő:

(2S,4R)-2-[(Z)-5-Karboxi-5,5-difluor-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

Op.: 145–147 °C

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 1,5–1,7 (2H, m), 1,8–2,2 (4H, m), 3,3–3,4 (2H, m), 3,52 (1H, m), 4,41 (1H, q, J = 8,5 Hz), 5,1–5,4 (2H, m), 7,35–7,45 (4H, m), 7,6–7,7 (4H, m)

34. példa

200 mg (2S,4R)-2-[(Z)-5-bróm-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin és 5,0 ml trietil-foszfát elegyét 3 óráig visszafolyatás mellett forraljuk, majd vákuumban lepároljuk és olajos maradékot kapunk. Az olajos maradékot szilikagélén, kloroform eluens alkalmazásával oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk és 164 mg olajos (2S,4R)-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(Z)-5-(dietoxi-foszforil)-1-pentenil]-pirrolidint kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,2–1,4 (6H, m), 1,65–1,85 (4H, m), 2,0–2,3 (4H, m), 3,48 (2H, m), 3,68 (1H, m), 4,0–4,2 (4H, m), 4,57 (1H, q, J = 6,5 Hz), 5,2–5,5 (2H, m), 6,50 (1H, d, J = 6 Hz), 7,4–7,5 (4H, m), 7,7–7,8 (4H, m)

35. példa

146 mg (2S,4R)-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(Z)-5-(dietoxi-foszfóril)-1-pentenil]-pirrolidin 5,0 ml diklórmétánban készült oldatához 0,1 ml bróm-trimetil-szilánt adunk és a reakcióelegyet 3 óráig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet szárazra pároljuk és a maradékot 5,0 ml acetonban oldjuk, majd 20 mikroliter vizet adunk hozzá. Az elegyet 1 óráig szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot kloroformmal eldolgozzuk és porszerű 70 mg (2S,4R)-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-2-[(Z)-5-foszfono-1-pentenil]-pirrolidint kapunk.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm: 1,6–1,9 (6H, m), 2,1–2,3 (2H, m), 3,4–3,5 (2H, m), 3,63 (1H, m), 4,42 (1H, q, J = 7,0 Hz), 5,25–5,45 (2H, m), 7,5–7,6 (4H, m), 7,7–7,8 (4H, m)

36. példa

274 mg (2S,4R)-2-[(Z)-5-karboxi-1-pentenil]-2-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin oldathoz 60 mg nátriumhidridet és 0,1 ml jódmetánt adunk és a reakcióelegyet 5 óráig szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot etil-acetáttal hígítjuk és sorrendben vízzel, majd telített sóoldattal mossuk. A szerves oldatot magnéziumsulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélén hexán/etil-acetát (3 : 1) eluens alkalmazásával oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk és 220 mg olajos (2S,4R)-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[N-(4-klór-fenil-szulfonil)-N-metil-amino]-2-[(Z)-5-(metoxi-karbonil)-1-pentenil]-pirrolidint kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,6–1,8 (3H, m), 2,02 (1H, m), 2,05 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,33 (2H, t, J = 8 Hz), 2,69 (3H, s), 3,15 (1H, dd, J = 7,5, 10 Hz), 3,37 (1H, dd, J = 7,5, 10 Hz), 3,68 (3H, s), 4,5–4,8 (2H, m), 5,70 (1H, t, J = 10,5 Hz), 5,41 (1H, dt, J = 7,5, 10,5 Hz), 7,4–7,6 (4H, m), 7,6–7,8 (4H, m)

37. példa

Az 1. példa (1) szerinti és a 10. valamint a 20 (1) példa szerinti eljárásokkal az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

(1) (2S,4R)-2-[(Z)-5-Karboxi-5-metil-1-hexenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

Op.: 159–160 °C

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm: 1,20 (3H, s), 1,22 (3H, s), 1,5–1,8 (5H, m), 2,0–2,2 (2H, m), 3,43 (1H, m), 3,64 (1H, m), 4,43 (1H, q, J = 8 Hz), 5,2–5,4 (2H, m), 7,57 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,61 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,77 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,78 (2H, d, J = 7,5 Hz)

(2) (2S,4R)-2-[(Z)-6-Karboxi-1-hexenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

Op.: 112–114 °C

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 1,3–1,5 (2H, m), 1,5–1,8 (4H, m), 1,93 (1H, m), 2,09 (2H, q, J = 7,5

Hz), 2,32 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,41 (1H, m), 3,74 (1H, m), 4,52 (1H, q, J = 8,5 Hz), 5,50 (1H, dd, J = 8,5 Hz), 5,42 (dt, J = 7,5, 10 Hz), 7,50 (4H, d, J = 8 Hz), 7,71 (2H, d, J = 8 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8 Hz)

(3) (2S,4R)-2-[(Z)-5-Karboxi-1-hexenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

Op.: 159–160 °C

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 1,12 (3×1/3H, d, J = 6,5 Hz), 1,13 (3×2/3H, d, J = 6,5 Hz), 1,3–1,5 (2H, m), 1,6–1,8 (2H, m), 1,87 (1H, m), 1,9–2,1 (2H, m), 2,34 (1H, m), 3,3–3,5 (2H, m), 4,42 (1H, q, J = 8 Hz), 5,13 (1H, m), 5,34 (1H, m), 7,35–7,45 (4H, m), 7,6–7,7 (4H, m)

(4) (2S,4R)-2-[(E és Z)-5-Karboxi-5-metil-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

Op.: 106–110 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,59 (3H, s), 1,6–1,8 (2H, m), 1,84 (1H, m), 2,0–2,2 (3H, m), 2,38 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,18 (1H, m), 3,42 (1H, m), 3,74 (1H, m), 4,45 (1H, t, J = 7,0 Hz), 5,22 (1H, m), 5,40 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,4–7,5 (4H, m), 7,65–7,8 (4H, m)

(5) (2S,4R)-2-[(Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

Op.: 98–101 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,5–1,8 (5H, m), 1,98 (1H, m), 2,1–2,2 (2H, m), 2,43 (3H, s), 3,4–3,5 (2H, m), 3,69 (1H, m), 4,52 (1H, q, J = 7,5 Hz), 5,2–5,5 (3H, m), 7,32 (2H, d, J = 8 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8 Hz), 7,75 (2H, d, J = 8 Hz)

(6) (2S,4R)-2-[(Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-metoxi-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

Op.: 90 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,5–1,8 (3H, m), 2,02 (1H, m), 2,17 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,49 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,4–3,5 (2H, m), 3,66 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,50 (1H, q, J = 7 Hz), 5,2–5,5 (3H, m), 6,98 (2H, d, J = 8 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8 Hz), 7,57 (4H, d, J = 8 Hz)

(7) (2S,4R)-2-[(Z)-5-Karboxi-1-pentil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-trifluor-metil)-fenil-szulfonil]-amino]-pirrolidin

Op.: 140–141 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,5–1,8 (3H, m), 2,05 (1H, m), 2,18 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,40 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,41 (dd, J = 4,5, 11 Hz), 3,53 (1H, dd, J = 3, 11 Hz), 3,79 (1H, m), 4,65 (1H, q, J = 7 Hz), 5,22 (1H, dd, J = 11, 10 Hz), 5,44 (1H, dt, J = 11, 7,5 Hz), 5,78 (1H, d, J = 6,5 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8 Hz), 7,72 (2H, d, J = 8 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8 Hz), 7,98 (2H, d, J = 8 Hz)

(8) (2S,4R)-2-[(Z)-5-Karboxi-1-pentenil]-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-1-(2-tienil-szulfonil)-pirrolidin

Op.: 115–116 °C

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 1,5–2,0 (4H, m), 2,15 (2H, q, J = 7 Hz), 2,33 (2H, t, J = 7,5 Hz),

3,3–3,6 (2H, m), 3,68 (1H, m), 4,52 (1H, q, J = 8 Hz), 5,3–5,5 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J = 3, 5 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,60 (1H, m), 7,66 (1H, m), 7,75 (2H, d, J = 8,5 Hz)

(9) (2S,4R)-2-[(Z)-5-Karboxi-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[N-(4-klór-fenil-szulfonil)-N-metil-amino]-pirrolidin

Op.: 90–92 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,6–1,8 (3H, m), 2,02 (1H, dt, J = 8,5, 12,5 Hz), 2,18 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,37 (2H, t, J = 8 Hz), 2,68 (3H, s), 3,13 (1H, dd, J = 7,5, 10 Hz), 3,37 (1H, dd, J = 7,5, 10 Hz), 4,5–4,7 (2H, m), 5,22 (1H, t, J = 10,5 Hz), 5,40 (1H, dt, J = 7,5, 10 Hz), 7,45–7,55 (4H, m), 7,65–7,75 (4H, m)

(10) (2S,4R)-2-[(Z)-5-Karboxi-5,5-difluor-1-pentenil]-1-(4-klór-fenil-szulfonil)-4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-pirrolidin

Op.: 145–147 °C

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 1,5–1,7 (2H, m), 1,8–2,2 (4H, m), 3,3–3,4 (2H, m), 3,52 (1H, m), 4,41 (1H, q, J = 8,5 Hz), 5,1–5,4 (2H, m), 7,35–7,45 (4H, m), 7,6–7,7 (4H, m)

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol

R¹ hidrogénatom, rövid szénláncú alkoxi-karbonilcsoport, adott esetben halogénatommal, mono-, di- vagy trihalogén-(rövid szénláncú)-alkil-, nitro-, rövid szénláncú alkil- vagy rövid szénláncú alkoxicsoporthal monoszubsztituált fenil-szulfonilcsoport, rövid szénláncú alkil-szulfonilcsoport, tienilcsoport, benzoilcsoport vagy fenil-karbamoilcsoport,

R² adott esetben halogénatommal, mono- vagy di- vagy trihalogén-(rövid szénláncú)-alkil-, nitro-, rövid szénláncú alkil- vagy rövid szénláncú alkoxicsoporthal monoszubsztituált fenil-szulfonilcsoport,

R³ karboxi-(rövid szénláncú)-alkilcsoport, karboxicsoporthal és 1–3 halogénatommal szubsztituált rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-(rövid szénláncú)-alkil-, karbamoil-(rövid szénláncú)-alkil-, rövid szénláncú alkil-szulfonilkarbamoil-(rövid szénláncú)-alkil-, fenil-szulfonilkarbamoil-(rövid szénláncú)-alkil-, karboxi-fenil-, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-fenil-, karboxi-, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-, hidroxil-(rövid szénláncú)-alkil-, szulfino-(rövid szénláncú)-alkil-, foszfono-(rövid szénláncú)-alkil-, di-(rövid szénláncú)-alkoxi-foszforil-(rövid szénláncú)-alkil- vagy halogén-(rövid szénláncú)-alkilcsoport,

R⁷ hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport, és A jelentése (XV) vagy (XVI) általános képletű csoport, melyekben R⁸ jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport,

azzal jellemezve, hogy

a) az (Ia) általános képletű vegyületek vagy sóik

előállítására, ahol R¹, R², R³, R⁷ és R⁸ jelentése a fenti, egy (II) általános képletű vegyületet vagy sóját, ahol R¹, R², R⁷ és R⁸ jelentése a fenti, egy (III) általános képletű vegyülettel vagy sójával reagáltatunk, ahol R³ jelentése a fenti és R⁴ fenilcsoport, vagy

b) az (Ic) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, ahol R², R³, R⁷ és A jelentése a fenti, egy (Ib) általános képletű vegyületről vagy sójáról, ahol R², R³, R⁷ és A jelentése a fenti és R^a imino-védőcsoport, lehasítjuk az imino-védőcsoportot, vagy

c) az (Id) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol R², R³, R⁷ és A a fenti és R_p¹ rövid szénláncú alkoxi-karbonilcsoport, adott esetben halogénatommal, mono-, di- vagy trihalogén-(rövid szénláncú)-alkil-, nitro-, rövid szénláncú alkil- vagy rövid szénláncú alkoxicsoporthal monoszubsztituált fenil-szulfonilcsoport, rövid szénláncú alkil-szulfonilcsoport, tienil-szulfonilcsoport, benzoilcsoport vagy fenil-karbamoilcsoport,

egy (Ic) általános képletű vegyületet vagy sóját, ahol R², R³, R⁷ és A jelentése a fenti, egy acilezőszerrel reagáltatunk, vagy

d) az (If) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol R¹, R², R⁷ és A jelentése a fenti és

R_p³ rövid szénláncú alkoxi-karbonil-(rövid szénláncú)-alkil-, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-fenil- vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonilcsoport,

egy (Ie) általános képletű vegyületet vagy sóját, ahol R¹, R², R⁷ és A jelentése a fenti és

R_p³ karboxi-(rövid szénláncú)-alkil-, karboxi-fenil- vagy karboxicsoporthal, észterezünk, vagy

e) az (Ig) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol R¹, R², R⁷ és R⁸ jelentése a fenti, egy (Ia) általános képletű vegyületet vagy sóját, ahol R¹, R², R⁷ és R⁸ jelentése a fenti, redukálunk, vagy

f) az (Ie) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol R¹, R², R_a³ R⁷ és A jelentése a fenti, egy (Ih) általános képletű vegyületről vagy sójáról, ahol R¹, R², R⁷ és A jelentése a fenti és

R_c³ rövid szénláncú alkoxi-karbonil-(rövid szénláncú)-alkil-, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-fenil- vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonilcsoport, lehasítjuk a karboxi-védőcsoportot,

g) az (Ij) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol R¹, R², R⁷ és A jelentése a fenti,

R⁹ hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-szulfonil- vagy fenil-szulfonilcsoport, és

Y¹ rövid szénláncú alkilcsoport,

egy (XII) általános képletű vegyületet, vagy annak aminocsoportján kialakított reakcióképes származékát vagy sóját, ahol R⁹ jelentése a fenti, egy (Ii) általános képletű vegyülettel, vagy annak a karboxicsoporthal kialakított reakcióképes származékával vagy sójával reagáltatunk, ahol R¹, R², R⁷ A és Y¹ jelentése a fenti, vagy

h) az (II) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol R¹, R², R⁷ és A jelentése a fenti és Y² 1–5 szénatomos alkilcsoport,

egy (Ik) általános képletű vegyületet vagy sóját, ahol

R^1 , R^2 , R^7 A és Y^2 jelentése a fenti és R^{10} rövid szénláncú alkoxikarbonil-csoport, redukálunk, vagy

i) az (In) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol R^1 , R^2 , R^7 A és Y^1 jelentése a fenti, egy (Im) általános képletű vegyületet vagy sóját, ahol R^1 , R^2 , R^7 , A és Y^1 jelentése a fenti és X^1 halogénatom, egy szulfittal reagáltatunk, vagy

j) az (Io) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol R^1 , R^2 , R^7 , A és Y^1 jelentése a fenti és R^{11} hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport,

egy (Im) általános képletű vegyületet vagy sóját, ahol R^1 , R^2 , R^7 , A, Y^1 és X^1 jelentése a fenti, egy (XIII) általános képletű vegyülettel vagy sójával reagáltatunk, ahol R^{11} jelentése a fenti, vagy

k) az (Iq) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol R^1 , R^2 , R^7 , A és Y^1 jelentése a fenti, egy (Ip) általános képletű vegyületről vagy sójáról, ahol R^1 , R^2 , R^7 , A és Y^1 jelentése a fenti, lehasítjuk a foszfono-védőcsoport, vagy

l) az (Is) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol R^1 , R^2 , R^3 , és A jelentése a fenti, és R_a^7 rövid szénláncú alkilcsoport,

egy (Ir) általános képletű vegyületet vagy sóját, ahol R^1 , R^2 , R^3 , és A jelentése a fenti, egy (XIV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R_a^7 jelentése a fenti és X^2 halogénatom,

és kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyületet szerves vagy szervetlen bázissal, szerves vagy szervetlen savval vagy aminosavval reagáltatva sóvá alakítunk.

(Elsőbbsége: 1988. 04. 29.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (Ir) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol

R^1 hidrogénatom, rövid szénláncú alkoxi-karbonilcsoport, adott esetben halogénatommal, mono-, di- vagy trihalogén-(rövid szénláncú)-alkil-, nitro-, rövid szénláncú alkil- vagy rövid szénláncú alkoxicsoporthal monoszubsztituált fenil-szulfonilcsoport, rövid szénláncú alkil-szulfonilcsoport, tienil-szulfonil-csoport, benzoilcsoport vagy fenil-karbamoilcsoport,

R^2 adott esetben halogénatommal monoszubsztituált fenil-szulfonilcsoport,

R^3 karboxi-(rövid szénláncú)-alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-(rövid szénláncú)-alkil-, karboxi-fenil- vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-fenilcsoport, és

A jelentése $-\text{CH}=\text{CH}-$ vagy $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ képletű csoport,

azzal jellemezve, hogy

a) az (Ia) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol R^7 és R^8 hidrogénatom, és

R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti,

egy (II) általános képletű vegyületet vagy sóját, ahol R^1 , R^2 , R^7 és R^8 jelentése a fenti, egy (III) általános képletű vegyülettel vagy sójával reagáltatunk, ahol R^3 jelentése a fenti és R^4 fenilcsoport, vagy

b) az (Ic) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, ahol R^2 , R^3 , R^7 és A jelentése a fenti,

egy (Ib) általános képletű vegyületről vagy sójáról, ahol R^2 , R^3 , R^7 és A jelentése a fenti és R_a^1 imino-védőcsoport, lehasítjuk az imino-védőcsoportot, vagy

c) az (Id) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol R^2 , R^3 , R^7 és A a fenti és R_b^1 rövid szénláncú alkoxi-karbonilcsoport, adott esetben halogénatommal, mono-, di- vagy trihalogén-(rövid szénláncú)-alkil-, nitro-, rövid szénláncú alkil- vagy rövid szénláncú alkoxicsoporthal monoszubsztituált fenil-szulfonilcsoport, rövid szénláncú alkil-szulfonilcsoport, tienil-szulfonil-csoport, benzoilcsoport vagy fenil-karbamoilcsoport,

egy (Ic) általános képletű vegyületet vagy sóját, ahol R^2 , R^3 , R^7 , és A jelentése a fenti, egy acilezőszerrel reagáltatunk, vagy

d) az (If) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol R^1 , R^2 , R^7 és A jelentése a fenti és R_b^3 rövid szénláncú alkoxi-karbonil-(rövid szénláncú)-alkil vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-fenilcsoport,

egy (Ie) általános képletű vegyületet vagy sóját, ahol R^1 , R^2 , R^7 , és A jelentése a fenti és R_a^3 karboxi-(rövid szénláncú)-alkil- vagy karboxi-fenilcsoport, észterezünk, vagy

e) az (Ig) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^7 és R^8 jelentése a fenti, egy (Ia) általános képletű vegyületet vagy sóját, ahol R^1 , R^2 , R^3 , és R^8 jelentése a fenti, redukálunk, vagy

f) az (Ie) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol R^1 , R^2 , R_a^3 , R^7 és A jelentése a fenti, egy (Ih) általános képletű vegyületről vagy sójáról, ahol R^1 , R^2 , R^7 és A jelentése a fenti és R_c^3 rövid szénláncú alkoxi-karbonil-(rövid szénláncú)-alkil- vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-fenilcsoport, lehasítjuk a karboxi-védőcsoportot, vagy

és kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyületet szerves vagy szervetlen bázissal, szerves vagy szervetlen savval vagy aminosavval reagáltatva sóvá alakítunk.

(Elsőbbsége: 1987. 05. 01.)

3. A 2. igénypont szerinti a), b) és c) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, ahol R^1 , R^2 , R^7 , és A a 2. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált vegyületekből indulunk ki.

(Elsőbbsége: 1987. 07. 13.)

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (Ir) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol

R^1 hidrogénatom, rövid szénláncú alkoxi-karbonilcsoport, adott esetben halogénatommal, mono-, di- vagy trihalogén-(rövid szénláncú)-alkil-, nitro-, rövid szénláncú alkil- vagy rövid szénláncú alkoxicsoporthal monoszubsztituált fenil-szulfonil-csoport,

R^2 adott esetben halogénatommal monoszubsztituált fenil-szulfonilcsoport,

R^3 karboxi-(rövid szénláncú)-alkilcsoport, vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-(rövid szénláncú)-alkilcsoport, és

A jelentése $-\text{CH}=\text{CH}-$ csoport,

azzal jellemezve, hogy

a) az (Ia) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol R^7 és R^8 hidrogénatom, és

R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti,

egy (II) általános képletű vegyületet vagy sóját, ahol R^1 , R^2 , R^7 és R^8 jelentése a fenti, egy (III) általános képletű vegyülettel vagy sójával reagáltatunk, ahol R^3 jelentése a fenti és R^4 fenilcsoport, vagy

b) az (Ic) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, ahol R^2 , R^3 , R^7 és A jelentése a fenti,

egy (Ib) általános képletű vegyületről vagy sójáról, ahol R^2 , R^3 , R^7 és A jelentése a fenti és R_a^1 imino-védőcsoport, lehasítjuk az imino-védőcsoportot, vagy

c) az (Id) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol R^2 , R^3 , R^7 és A a fenti és R_b^1 rövid szénláncú alkoxi-karbonilcsoport, adott esetben halogénatommal, mono-, di- vagy trihalogén-(rövid szénláncú)-alkil-, nitro-, rövid szénláncú alkil- vagy rövid szénláncú alkoxicsoporthal monoszubsztituált fenil-szulfonilcsoport,

egy (Ic) általános képletű vegyületet vagy sóját, ahol

R^2 , R^3 , R^7 és A jelentése a fenti, egy acilezőszerrel reagáltatunk,

és kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyületet szerves vagy szervetlen bázissal, szerves vagy szervetlen savval vagy aminosavval reagáltatva sóvá alakítunk.

(Elsőbbsége: 1987. 12. 23.)

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol R^1 egy halogénatommal szubsztituált fenil-szulfonilcsoport,

R^2 egy halogénatommal szubsztituált fenil-szulfonilcsoport,

R^7 jelentése hidrogénatom, és

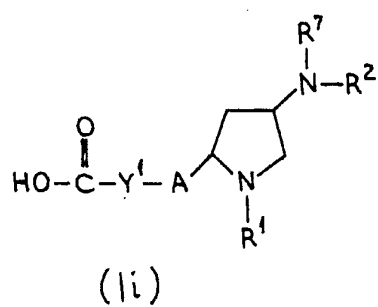
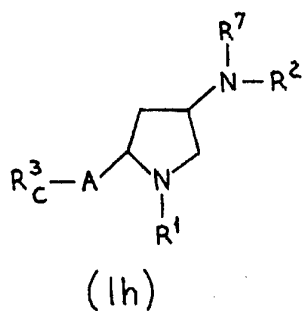
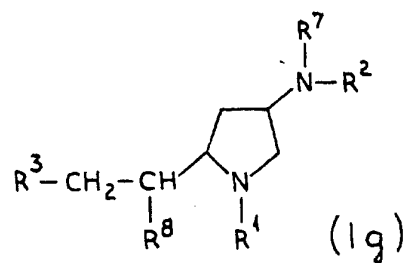
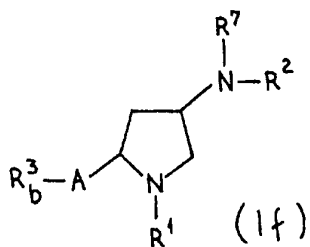
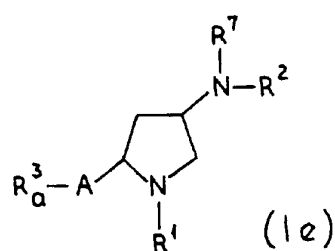
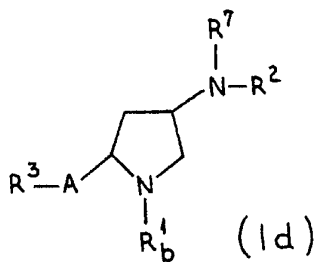
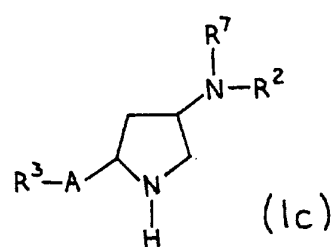
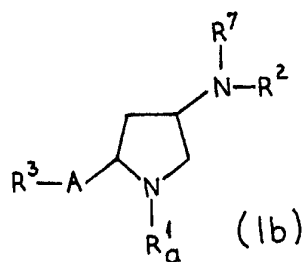
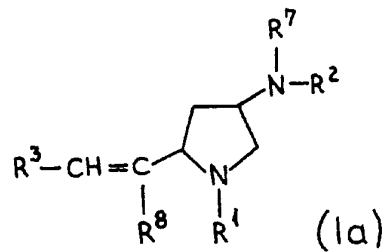
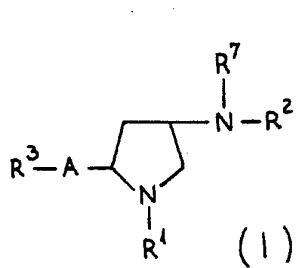
A jelentése vinilcsoport,

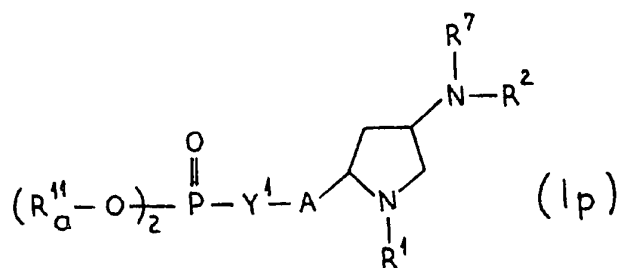
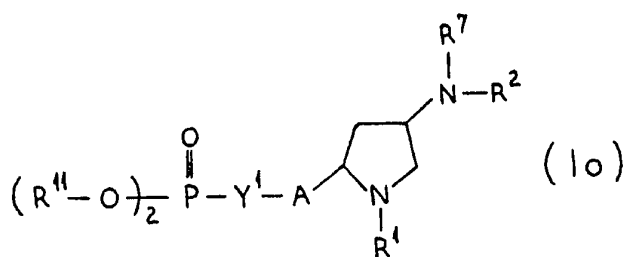
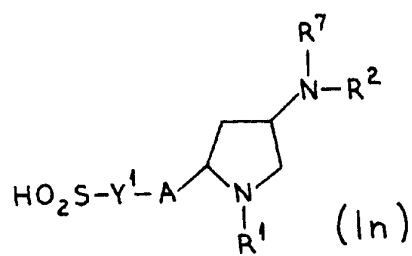
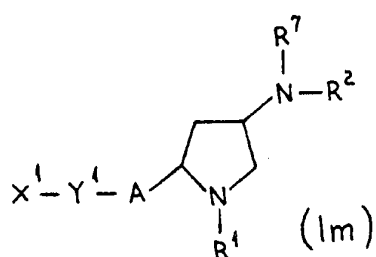
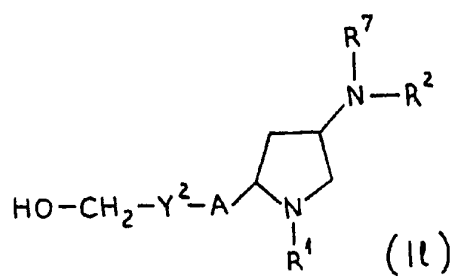
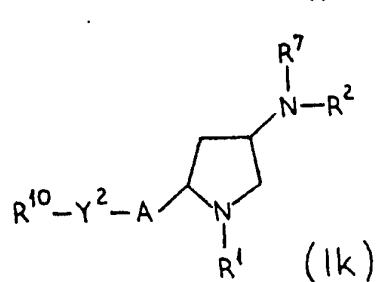
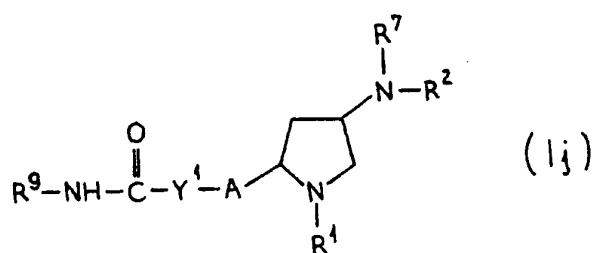
15 *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált vegyületekből indulunk ki.

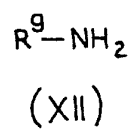
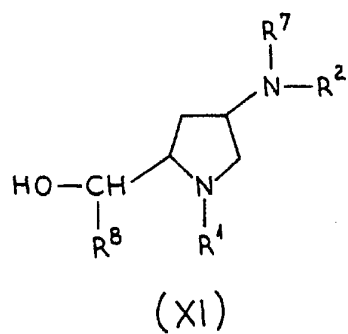
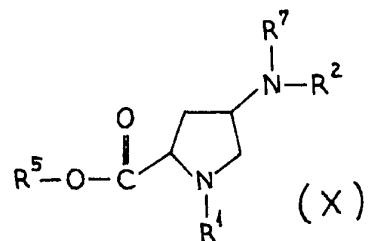
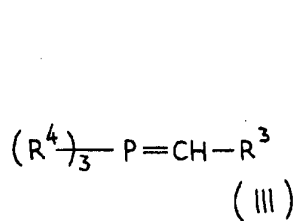
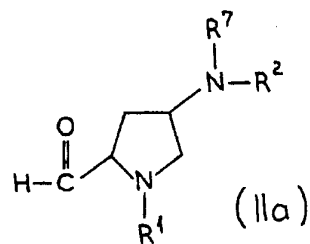
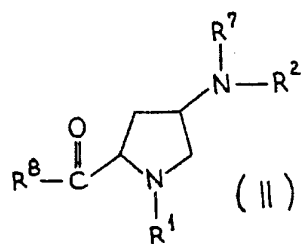
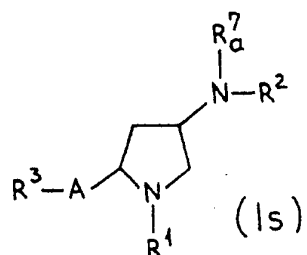
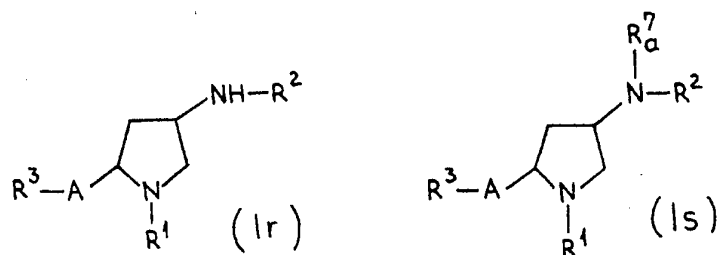
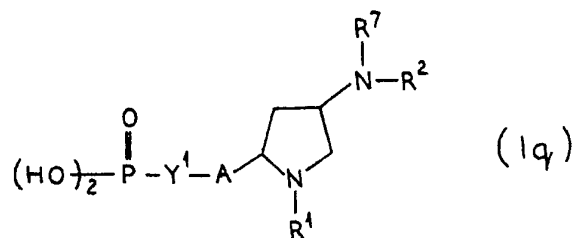
(Elsőbbsége: 1988. 04. 29.)

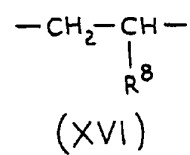
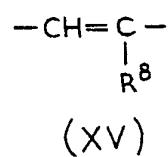
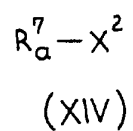
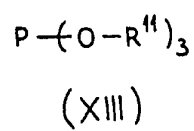
6. Eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1–4 igénypontok bármelyike szerint előállított (I) általános képletű vegyületet vagy sóját szokásos gyógyszerészeti elfogadható segédanyagokkal megfelelő dózisformává alakítjuk.

(Elsőbbsége: 1988. 04. 29.)

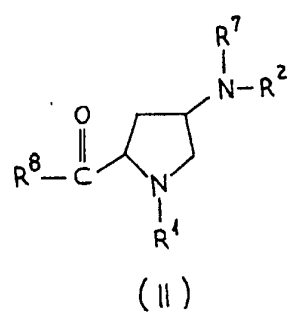




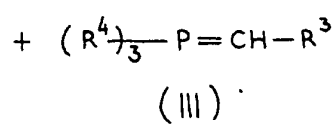




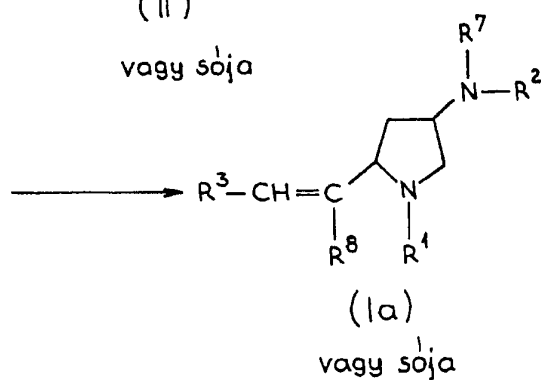
a) eljárás



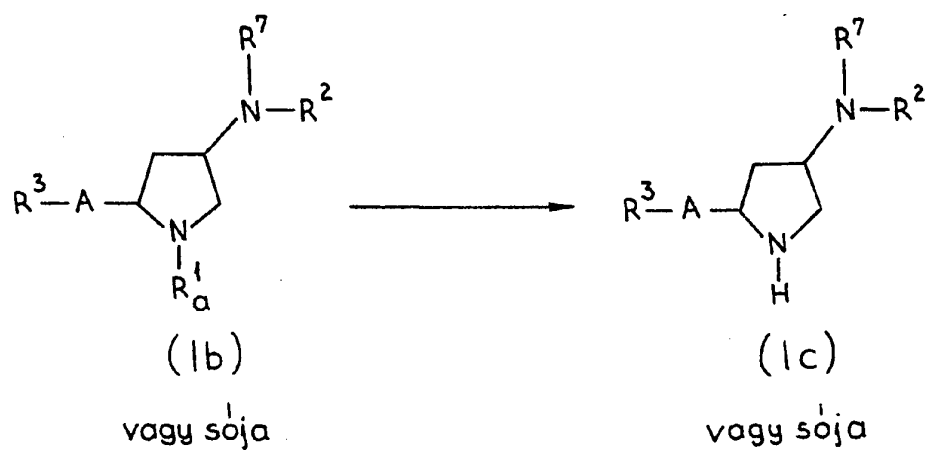
vagy sója



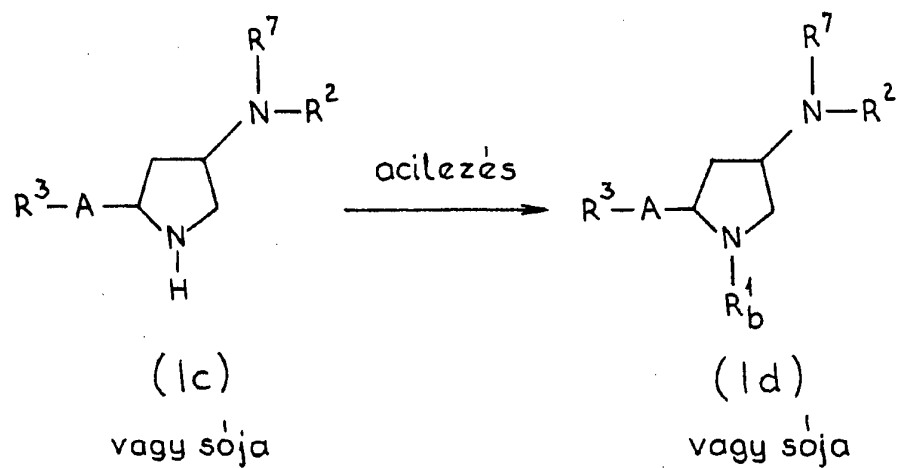
vagy sója



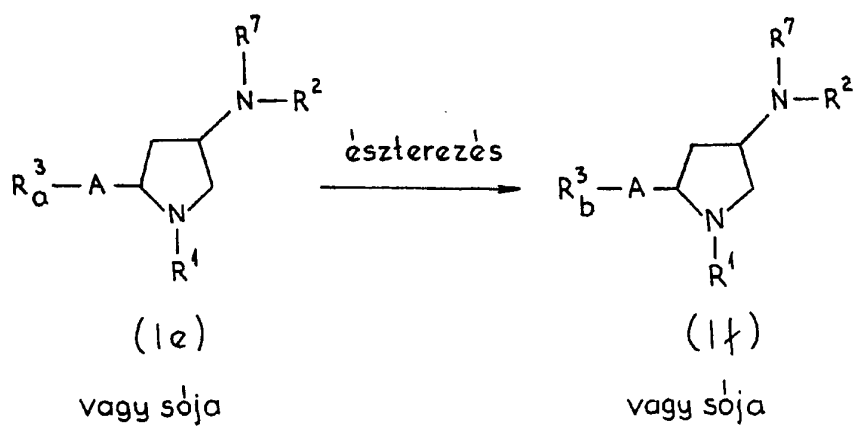
b) eljárás



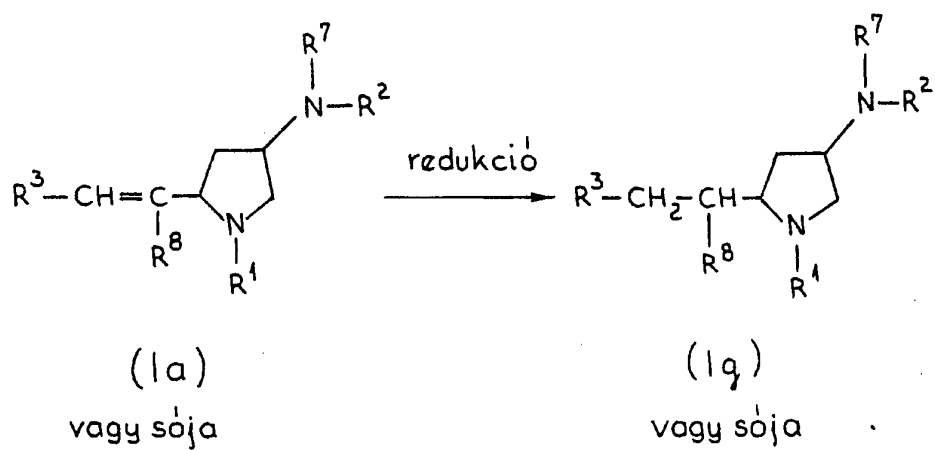
c) eljárás



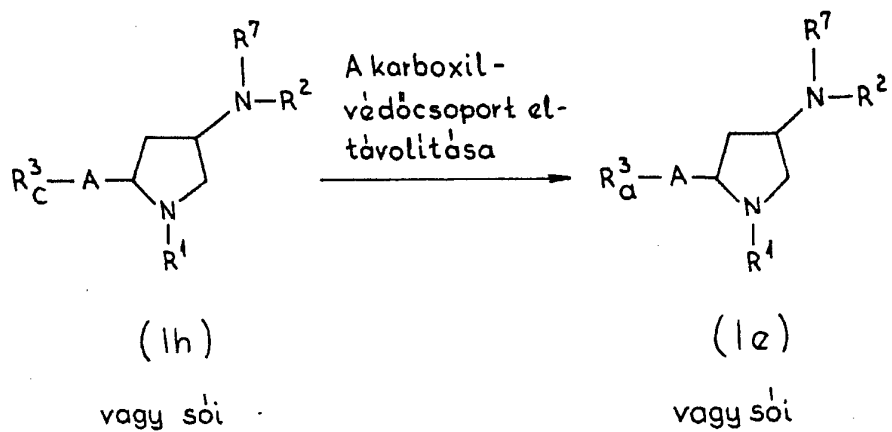
d) eljárás



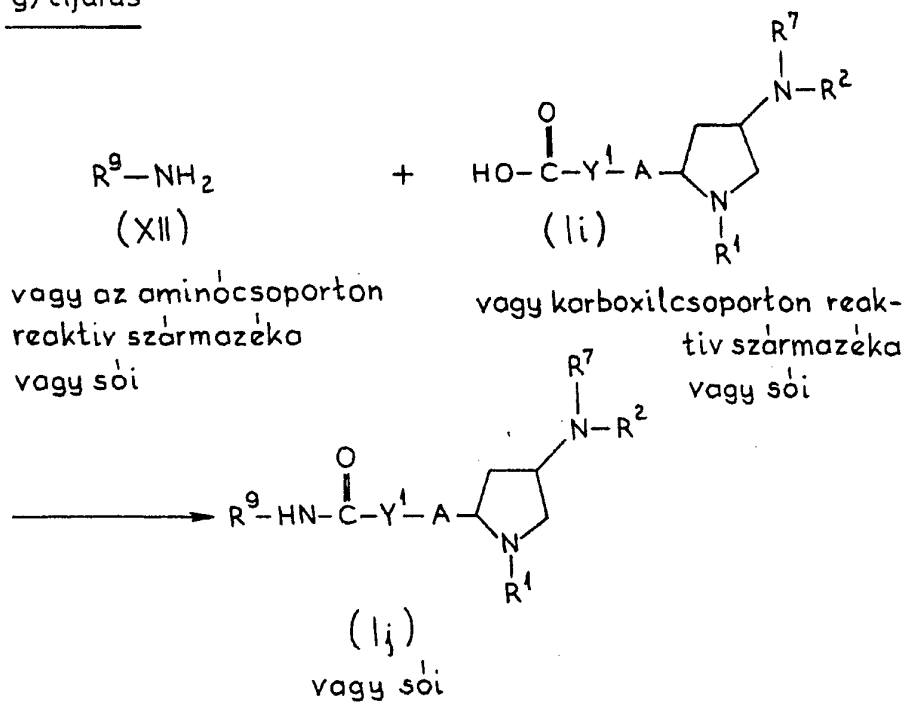
c) eljárás



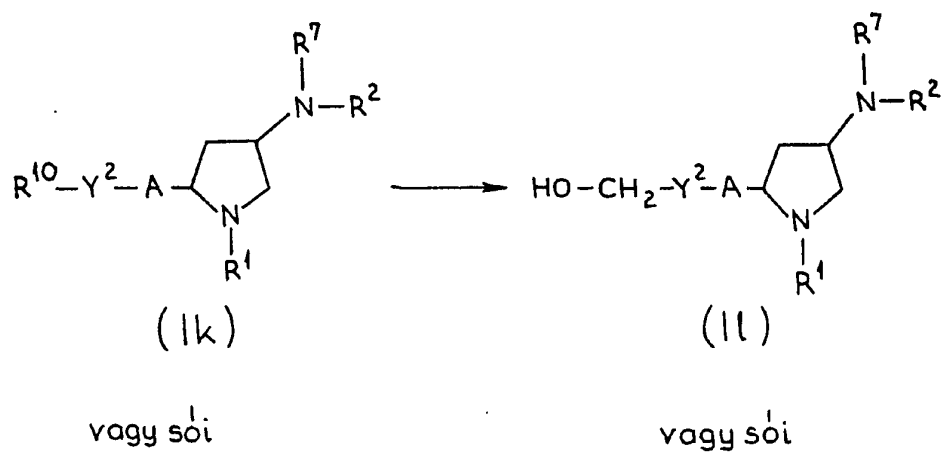
f) eljárás



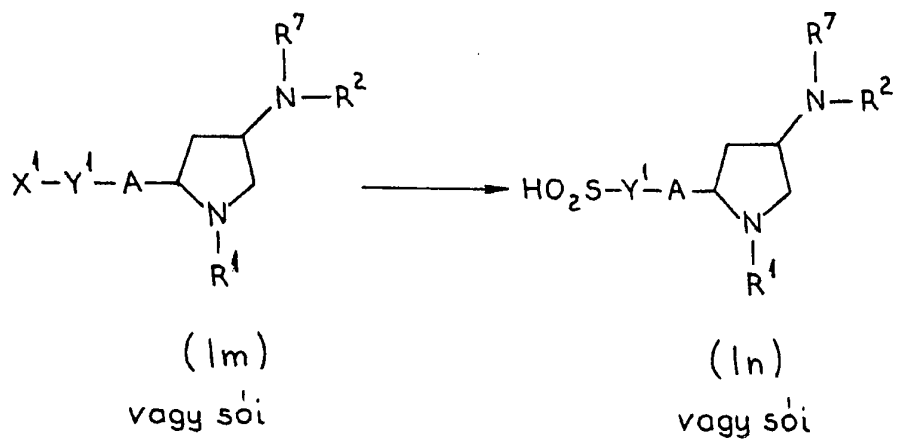
g) eljárás



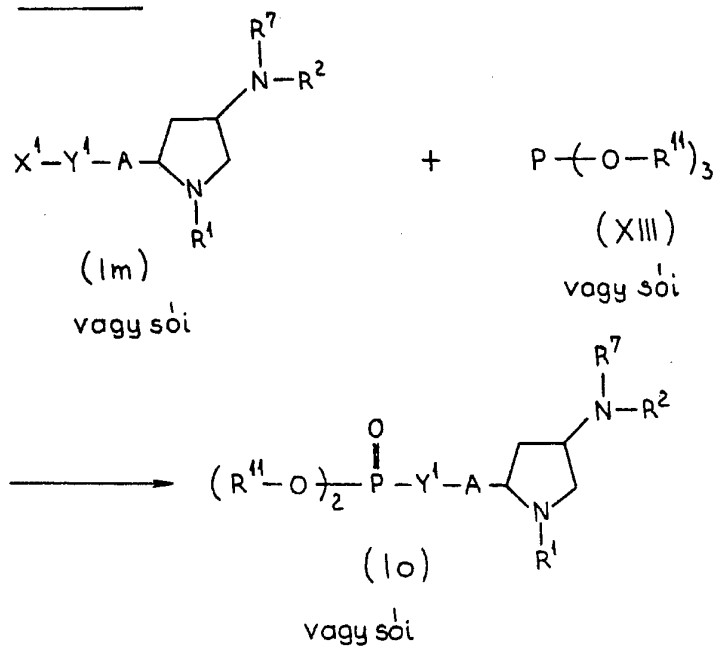
h) eljárás



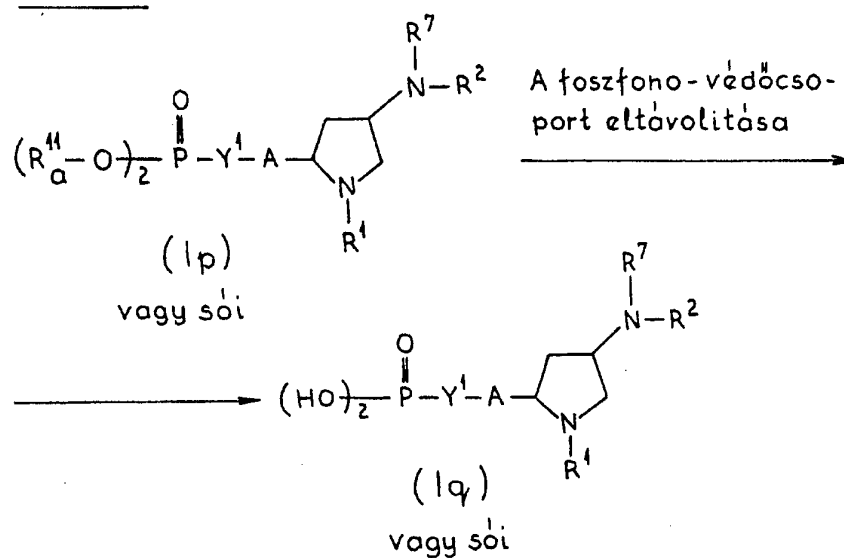
i) eljárás



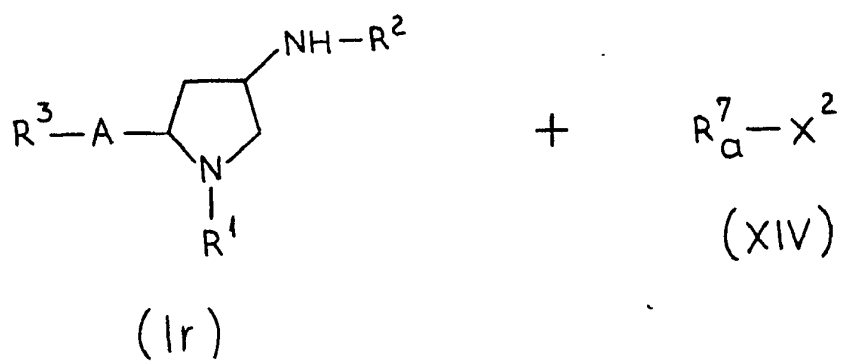
j) eljárás



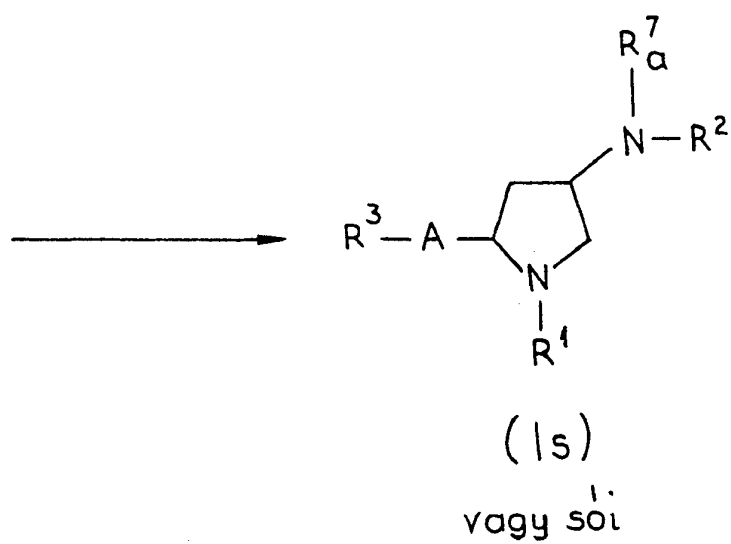
k) eljárás



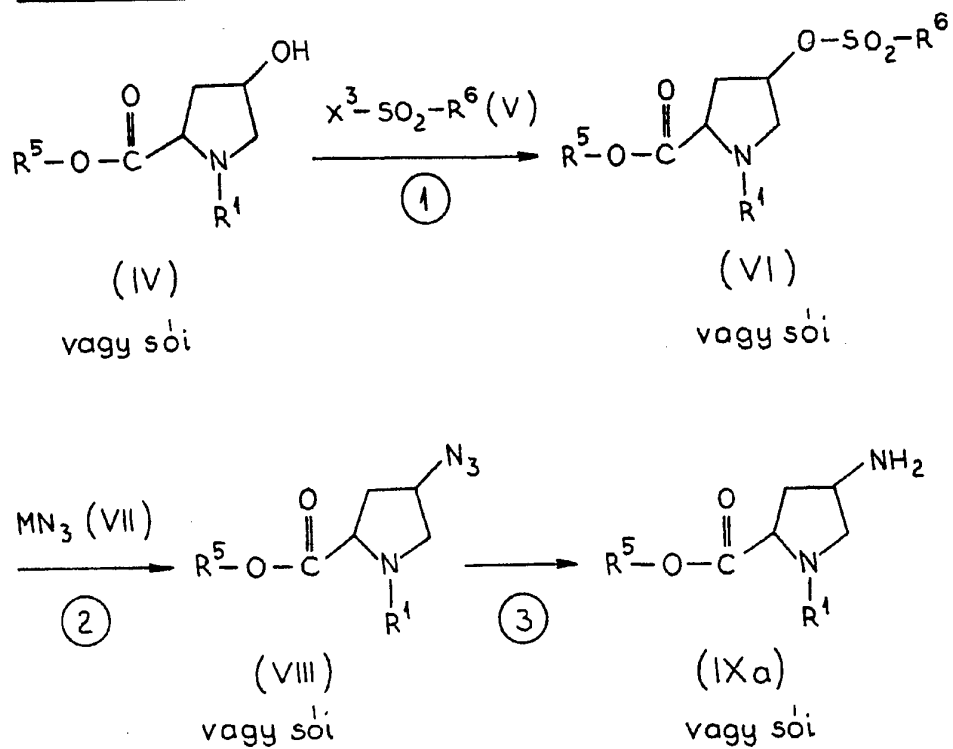
1) eljárás



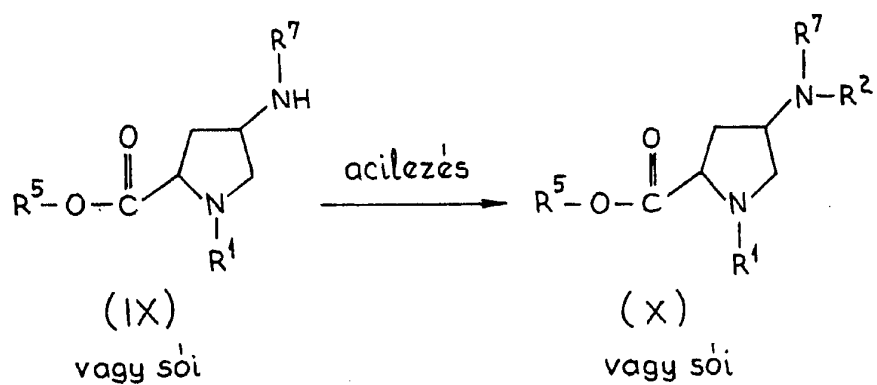
vagy sói



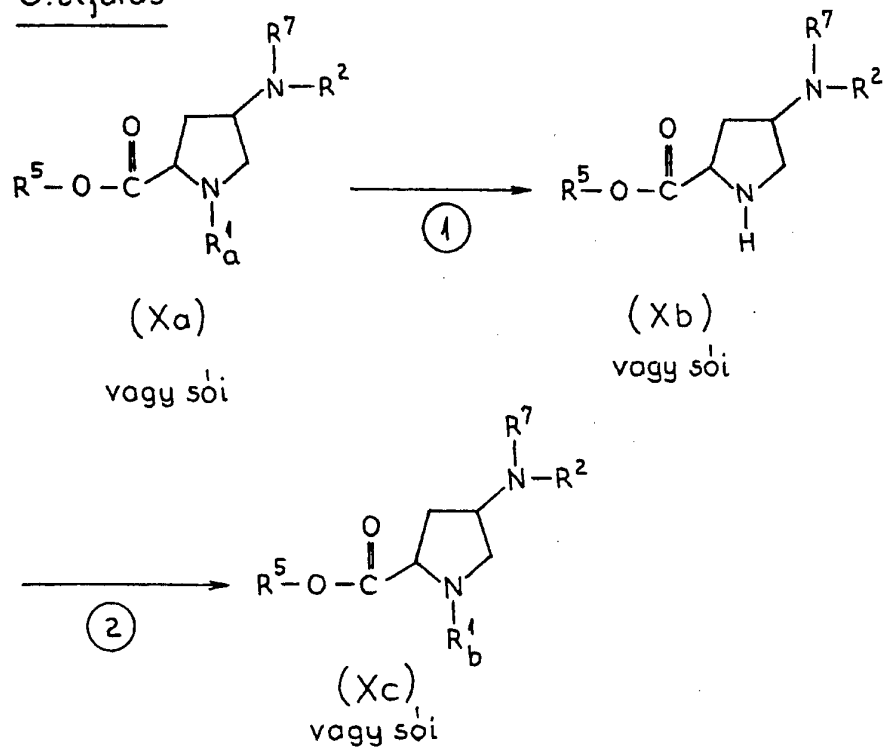
A. eljárás



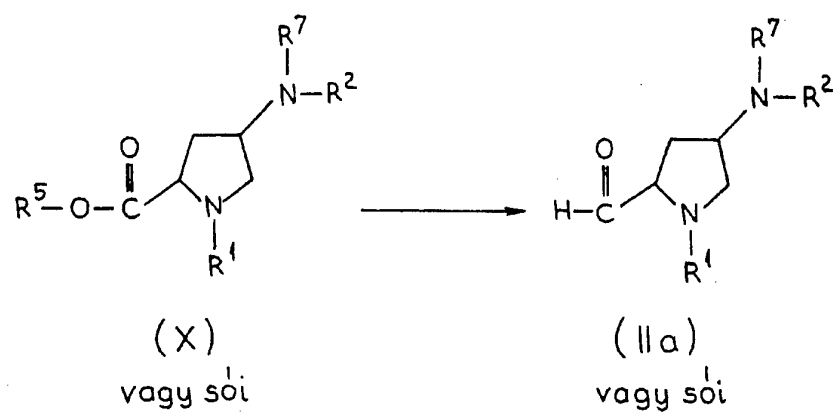
B. eljárás



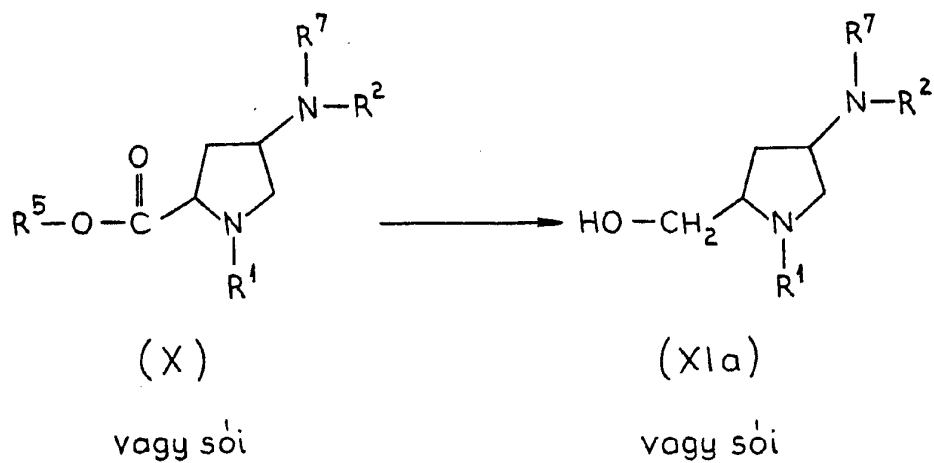
C. eljárás



D. eljárás



E. eljárás



F. eljárás

